- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Mon, 09 Feb 2026, 09:46:38

Il sistema neurovegetativo nello scompenso cardiaco e nel trapianto cardiaco

Andrea Mortara

Dipartimento di Cardiologia, Policlinico, Monza (MI)

Key words:
Autonomic nervous system; Cardiac transplantation; Heart failure; Heart rate; Prognosis; Reflexes; Reinnervation.

Increased sympathetic activity and plasma levels of norepinephrine, parasympathetic withdrawal and impaired baroreflex gain have been reported in patients with chronic heart failure (CHF). Since excessive neurohormonal activation is implicated in the progression of heart failure, it is crucial to measure and quantify it in clinical practice. Some techniques that may be suitable for this purpose such as catecholamine plasma level assessment or direct recording of the neural efferent activity to the peripheral muscles, require expertise and are very unattractive in terms of cost-effectiveness. On the contrary, the measures that test the reflex or tonic responses of the sinus node activity have been extensively used in both experimental and clinical studies. However, consensus regarding their true relevance in the clinical scenario has not yet been reached.

Heart rate variability is one of the easiest techniques available for physicians but the identification of the RR intervals in CHF is often very difficult owing to the presence of rhythm disorders or of sino-atrial or atrioventricular blocks and the analytical softwares included in the commercially available Holter systems are not reliable enough. Similarly, for all methods currently employed in clinical practice, the assessment of baroreflex sensitivity in CHF has some limitations or is not applicable for all patients.

In this article, the main clinical methods used to assess the autonomic nervous system in CHF are reviewed focusing on the clinical applicability of the obtained parameters. It is underlined that, using these techniques, many investigators have obtained important results in the pathophysiological comprehension of the disease, but to date their use in the clinical setting is very modest. Indeed, before the measurement of the autonomic nervous system can be applied to clinical practice and used to guide therapy, more precise insights into the link between the autonomic indexes and sympathetic or parasympathetic activity and between them and mortality are needed. Moreover, no standardization has been established for the various commercial systems and the development of their software has not been guided by any research committee. For many other techniques there are no commercially available devices and the software has been developed in the physiological laboratories as prototypes. These limitations will be overcome if the researchers succeed in convincing the companies about the importance and the clinical applicability of the evaluation of the autonomic nervous system.

With regard to cardiac transplantation, as the donor heart is completely denervated, it constitutes an important physiological model for the study of autonomic activity. The more interesting research field has been the assessment of a possible post-transplant reinnervation both at the experimental and clinical levels. It has been shown that in animal models reinnervation occurs within the first year of heart transplantation. Several authors have demonstrated a time-dependent restoration of myocardial norepinephrine content as well as an increase in the heart rate and myocardial contractility in response to neural sympathetic stimulation. Parasympathetic efferent reinnervation has also been demonstrated in a canine transplanted model within 12 months of surgery. Despite evidence in favor of both sympathetic and parasympathetic reinnervation in animals, the problem of whether such reinnervation also occurs in humans is still debated, especially as far as parasympathetic reinnervation is concerned. The presence, in humans, of sympathetic reinnervation has been documented by different methods. However, there are significant differences regarding the degree of regeneration and the frequency of occurrence. It has also been assumed that the regeneration of sympathetic fibers takes place slowly over time. In contrast, regrowth of parasympathetic nerve fibers in patients after heart transplantation has not been unequivocally confirmed. Although various investigators have used the same method, their results differ and are indeed often contradictory. Recently it has been suggested that the type of surgery may have a major influence on neural and particularly parasympathetic regeneration. If the patients undergo heart transplantation by bicaval techniques the nerves are resected and they are more prone to regenerate towards the donor heart. This is not true if the traditional technique is employed.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (8): 871-887)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto l'8 maggio 2001; accettato il 14 maggio 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Andrea Mortara

Dipartimento di Cardiologia
Policlinico di Monza
Via Amati, 111
20052 Monza (MI)
E-mail:
andreamortara@libero.it

Introduzione

In condizioni fisiologiche il sistema neurovegetativo agisce integrando in modo ottimale la portata cardiaca e le resistenze sistemiche totali assicurando in ogni istante la migliore pressione di perfusione ai vari organi e tessuti. L'azione del sistema neurovegetativo dipende da meccanismi riflessi caratterizzati da strutture recettoriali

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Mon, 09 Feb 2026, 09:46:38

a localizzazione cardiovascolare, polmonare e muscolare, da vie nervose afferenti ed efferenti, e da un centro integratore a sede bulbare che a sua volta è in relazione con centri corticali superiori. Le diverse cardiopatie possono modificare questi meccanismi riflessi determinando un'alterata risposta del sistema simpatico e parasimpatico sia a livello dello stesso cuore sia a livello dei vasi periferici. Lo scompenso cardiaco più di ogni altra patologia determina una cronica deattivazione dei barocettori carotidei e cardiopolmonari, una stimolazione dei recettori atrioventricolari per effetto di un aumento delle dimensioni ventricolari e delle pressioni intracardiache, una patologica attivazione dei chemocettori centrali e carotidei ed infine a livello della muscolatura scheletrica una maggiore stimolazione metabolica degli ergorecettori con una conseguente più intensa attivazione simpatica anche per sforzi di modesta entità[1-3]. Come risultato finale si determina l'interruzione del sinergismo d'azione tra attività simpatica e vagale e lo sbilanciamento delle due componenti con conseguenze gravi sull'omeostasi cardiovascolare e sulle proprietà elettriche del miocardio. Inoltre il miocardio insufficiente perde con il tempo la capacità di rispondere alla cronica attivazione adrenergica. Si modificano infatti le stesse strutture recettoriali miocardiche con desensibilizzazione dei recettori β_1 cardiaci e spostamento del rapporto β_1/β_2 a favore dei recettori β_2[4]. Questi ultimi che sono localizzati maggiormente nel sistema di conduzione quando stimolati provocano un'accentuata risposta cronotropa e una minore risposta inotropa rispetto ai recettori β_1. In aggiunta si viene ad alterare l'accoppiamento β-recettore-adenilciclasi per effetto dell'aumentata concentrazione della proteina di collegamento G con conseguente minore produzione di adenosinmonofosfato ciclico[5].

Il sistema neuroendocrino che viene attivato dalla riduzione della portata cardiaca si trasforma così durante l'evoluzione della cardiomiopatia da meccanismo di compenso a fattore di aggravamento, e la persistente attivazione adrenergica diventa responsabile di una progressiva evoluzione sfavorevole della malattia. Questo avviene per opera di un insieme di concause quali: a) un aumento sia del precarico che del postcarico, b) un incremento del consumo miocardico di ossigeno, c) un effetto tossico diretto sui miociti e d) un'aumentata propensione alle aritmie ventricolari. I risultati dei recenti grandi trial farmacologici con ACE-inibitori e soprattutto con betabloccanti hanno confermato come un efficace antagonismo di questa eccessiva attivazione neurormonale produca nello scompenso cardiaco importanti risultati sia in termini di riduzione di morbilità che di mortalità.

Per tali ragioni diventa importante valutare nel modo più accurato possibile il grado di attivazione simpatica e parasimpatica nel tentativo di individuare precocemente quei pazienti nei quali un'alterata regolazione autonomica possa rappresentare un meccanismo patogenetico di eventi futuri. Allo stato attuale delle conoscenze è possibile analizzare anche nei pazienti con scompenso cardiaco prevalentemente quattro aspetti del sistema neurovegetativo: 1) i livelli di catecolamine circolanti, 2) l'integrità dei meccanismi riflessi, 3) l'attività tonica simpatica e parasimpatica diretta al cuore (particolarmente al nodo del seno, variabilità della frequenza cardiaca-HRV) e ai vasi (variabilità della pressione arteriosa-PA), 4) l'attività simpatica diretta agli effettori periferici (registrazione neurale mediante tecnica microneurografica).

In questo capitolo verranno brevemente rivisitate le principali metodiche di analisi del sistema neurovegetativo nei pazienti con scompenso cardiaco in relazione soprattutto ad una loro possibile valenza clinica. Successivamente saranno valutate tali metodiche anche nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco con particolare rilievo alla problematica della reinnervazione nel corso del follow-up. È noto infatti che il cuore donato per definizione non presenta più nessuna relazione con il sistema nervoso centrale ma può andare incontro nel tempo ad una parziale reinnervazione che se riconosciuta precocemente potrebbe anche essere stimolata e facilitata.

Lo scompenso cardiaco

Catecolamine circolanti. Il dosaggio ematico delle catecolamine circolanti rappresenta dal punto di vista teorico il sistema più semplice per misurare il livello di attivazione neurormonale. Inoltre importanti studi clinici hanno evidenziato come, soprattutto nello scompenso cardiaco, la noradrenalina plasmatica rivesta un importante valore prognostico indipendente rispetto ai noti parametri clinici ed emodinamici. Tuttavia nonostante queste incoraggianti aspettative la valutazione del livello di catecolamine circolanti presenta importanti difficoltà metodologiche e costi molto elevati. La tecnica più diffusa è costituita dalla valutazione dei livelli venosi di noradrenalina; mediante tecnica radioenzimatica o cromatografia si dosa la quota di ormone prodotto in circolo che sfugge alla ricaptazione neuronale o dell'organo effettore. Il limite maggiore è rappresentato dall'ampia variabilità sia dei processi di ricaptazione che della clearance epatica e renale che risentono delle differenti condizioni fisiopatologiche. Inoltre in quanto vengono stimate quantità di ormone estremamente piccole (nell'ordine di milionesimo di milligrammo) è necessario un particolare rigore metodologico. Il paziente deve rimanere supino per almeno 30 min con il catetere venoso già posizionato ed il prelievo deve essere eseguito lontano dai pasti. Il campione di sangue appena prelevato deve essere centrifugato a freddo e conservato ad una temperatura di -80°. In alternativa alla misurazione dei livelli plasmatici si può eseguire lo studio della cinetica della norepinefrina. Tale metodo, che permette di differenziare il contributo della clearance e dello spillover della norepinefrina soprattutto a livello

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Mon, 09 Feb 2026, 09:46:38

miocardico, è tuttavia particolarmente indaginoso e applicabile attualmente solo in centri altamente specializzati.

Nei primi studi degli anni '80 che avevano suggerito il ruolo prognostico delle catecolamine circolanti nello scompenso cardiaco, i valori di norepinefrina plasmatica indicati come predittivi di aumentata mortalità erano nell'ordine di 800-900 pg/ml[6,7]. Allora il trattamento di questa patologia era diverso e soprattutto gli ACE-inibitori e i betabloccanti non erano molto rappresentati. Tuttavia, in epoca successiva il ruolo predittivo delle catecolamine è stato comunque confermato come dimostrano le subanalisi effettuate in altri studi multicentrici[8-11]; anche nella disfunzione ventricolare sinistra asintomatica l'attivazione neurormonale (norepinefrina > 390 pg/dl) è stato dimostrato precedere l'insorgenza dei sintomi di scompenso e predire gli eventi cardiaci maggiori[12]. In uno studio recente il livello di norepinefrina circolante è risultato addirittura più predittivo di variabili storiche come la classe funzionale NYHA e il consumo miocardico di ossigeno di picco[13]. È stato ipotizzato che uno dei meccanismi principali che governa l'aumentata produzione di norepinefrina circolante sia la cronica deattivazione dei barocettori arteriosi dovuta alla riduzione di portata cardiaca legata sia alla malattia di base, sia all'interazione diastolica tra ventricolo destro e sinistro[14]. Tuttavia altre aree recettoriali sono implicate come quelle localizzate nei recettori di pressione/volume ventricolari. Infatti la riduzione della pressione di riempimento ventricolare mediante diminuzione della pressione venosa centrale ad un livello non ipotensivo si è dimostrata efficace nel ridurre lo spillover cardiaco di norepinefrina in pazienti con scompenso cardiaco, ma non in soggetti normali[15]. Va inoltre sottolineato come la concentrazione plasmatica della norepinefrina è condizionata anche dalla sua clearance che può essere alterata sia in una fase iniziale della malattia per la presenza di alterati meccanismi recettoriali presinaptici e postsinaptici con una riduzione del reuptake da parte della terminazione nervosa[16], sia negli stadi più avanzati dello scompenso cardiaco, quando la riduzione della perfusione degli organi emuntori (rene, fegato, polmone), la loro congestione e/o gli interventi terapeutici concorrono a determinare una ridotta eliminazione della noradrenalina plasmatica[17,18]. Negli stadi avanzati della malattia appare evidente come per questa alterata clearance la misurazione dei livelli di catecolamine circolanti non rappresenti fedelmente il grado di attivazione adrenergica, ma sia maggiormente correlata alla severità della disfunzione ventricolare sinistra.

Forse è stato anche per queste limitazioni oltre che per ragioni di carattere tecnico (costi molto elevati e difficoltà metodologiche) che i livelli di catecolamine circolanti non si sono imposti come test di screening per la valutazione dell'attività adrenergica nella pratica clinica e ancora oggi rappresentano prevalentemente oggetto di studi specifici di fisiopatologia o farmacologia.

Valutazione dei meccanismi riflessi. *Baroriflessi arteriosi*. Numerosi studi sperimentali e clinici hanno confermato come l'attività barocettoriale sia marcatamente depressa nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra[19].

Nel preparato sperimentale, cani nei quali era stato indotto scompenso cardiaco mediante pacing ad alta frequenza, è stato dimostrato che la soglia di attivazione dei barocettori è più alta e la scarica afferente vagale più bassa rispetto al gruppo di controllo in compenso emodinamico[20]. I meccanismi che determinano nello scompenso cardiaco la disfunzione barocettoriale non sono completamente noti ma possono coinvolgere tutte le varie componenti dell'arco riflesso. Inoltre l'attivazione del sistema renina-angiotensina nello scompenso causa un incremento dei livelli plasmatici di angiotensina II che interferisce con i meccanismi barocettoriali di controllo dell'attività simpatica sia a livello centrale che a livello delle terminazioni nervose periferiche facilitando il rilascio di norepinefrina e inibendo il rilascio di acetilcolina[21]. Nei pazienti con scompenso cardiaco, il grado di compromissione dell'attività baroriflessa è risultato direttamente correlato al grado di severità dei sintomi cardiaci, all'attività reninica plasmatica, ai livelli di noradrenalina circolante, ed inversamente correlato alla gettata sistolica. Tali alterazioni dell'arco baroriflesso si sono dimostrate reversibili sia dopo efficace terapia medica[22,23], sia dopo trapianto cardiaco[24] a testimoniare un verosimile danno funzionale piuttosto che strutturale.

Le metodiche di valutazione della sensibilità barocettoriale nell'uomo sono state riportate e ampiamente descritte nella prima parte di questa revisione sul sistema nervoso autonomo. Anche nello scompenso cardiaco così come nella cardiopatia ischemica sono state utilizzate varie metodiche per quantificare la sensibilità barocettiva.

• Infusione di sostanze vasoattive. Con questa tecnica l'incremento transitorio di PA viene messo in diretta relazione con il rispettivo decremento dell'intervallo RR e lo slope di tale regressione fornisce la stima quantitativa della sensibilità del riflesso barocettivo.

Utilizzando questa metodica si è osservata una marcata riduzione dello slope barocettivo nei pazienti con scompenso cardiaco rispetto a soggetti normali di controllo (3.7 vs 16 ms/mmHg[25], 2.0 vs 10 ms/mmHg[24]), e rispetto a cardiopatici ischemici non scompensati (3.5 vs 12 ms/mmHg)[26]. In un'estesa esperienza condotta su 282 pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato severo, è stato osservato come la sensibilità barocettiva sia correlata alla classe funzionale, al grado di disfunzione ventricolare sinistra, e alla maggiore severità emodinamica. Inoltre i pazienti con maggiore compromissione del riflesso barocettivo (< 1.3 mmHg, quartile inferiore) presentano un'aumentata mortalità e questo indipendendentemente dai noti predittori clinici incruenti. Se tuttavia al modello statistico vengono ag-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Mon, 09 Feb 2026, 09:46:38

giunti i parametri emodinamici, la sensibilità barocettiva risulta un predittore indipendente di mortalità solo nei pazienti con scompenso cardiaco e severo rigurgito mitralico[26].

Rispetto a quanto riportato riguardo allo studio della sensibilità barocettiva con test alla fenilefrina nei pazienti con recente infarto miocardico, va ricordato come esistano nello scompenso cardiaco importanti differenze di ordine metodologico[27]. Prima di tutto il dosaggio del farmaco necessario per ottenere un incremento significativo di pressione sistolica; se nell'infarto è normalmente nell'ordine di 2-4 mcg/kg, nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra può arrivare fino a 10 mcg/kg. Inoltre in questi pazienti, i valori di slope barocettivo sono tendenzialmente bassi (< 4 ms/mmHg) ed è necessario modificare il criterio di accettazione della regressione lineare fra l'incremento di PA e dell'intervallo RR. Infatti è stato suggerito di accettare un coefficiente di correlazione quando esso risulta significativo, cioè l'incremento di PA e RR è correlato, e non se maggiore di un determinato valore soglia numerico (ad esempio > 0.70 come riportato nel postinfarto)[26]. È importante ricordare, inoltre, che nei pazienti con scompenso cardiaco è frequente osservare un incremento della PA, ma soprattutto dell'intervallo RR in risposta alla fenilefrina piuttosto lento rispetto al soggetto normale o affetto da cardiopatia ischemica, e questo verosimilmente per l'elevata attivazione adrenergica di base. Tale comportamento dei parametri emodinamici richiede la selezione di segmenti più ampi e normalmente non permette di osservare la fase di ricircolo del farmaco. Infine va sottolineato come nello scompenso possano presentarsi fattori che rendono difficoltosa la misurazione del riflesso barocettivo con questa metodica. Fra questi va ricordata la comparsa di respiro periodico o di Cheyne-Stokes che normalmente determina una marcata fluttuazione della PA e della frequenza cardiaca sincrone con l'attività respiratoria. Tali periodiche oscillazioni si sovrappongono all'incremento della PA e dell'intervallo RR indotto dalla fenilefrina rendendo estremamente problematico il calcolo dello slope barocettivo[26,27]. In questi casi la somministrazione di fenilefrina deve essere preceduta dalla normalizzazione dell'attività respiratoria mediante metronomo o stimolo vocale.

In letteratura, quando si vuole determinare la risposta dei barocettori arteriosi mediante sostanze vasoattive, viene suggerito di somministrare in sequenza sia una sostanza che deattiva i barocettori arteriosi determinando bradicardia (incremento dell'intervallo RR) come la fenilefrina, sia una sostanza che attiva i barocettori arteriosi determinando tachicardia quale la nitroglicerina. In questo modo è possibile costruire tutta la curva di stimolazione dei barocettori arteriosi[19]. Tuttavia se questo è vero nel soggetto normale, nello scompenso cardiaco l'uso del vasodilatatore acuto per ottenere calo pressorio e conseguentemente tachicardia è concettualmente non corretto. Infatti da una parte il paziente per la presenza di un'elevata attività adrenergica si trova già nella porzione superiore e non più lineare della curva-risposta del barocettore arterioso, e dall'altra la somministrazione acuta di un vasodilatatore arterioso può causare un benefico incremento del volume sistolico e quindi della PA con conseguente comparsa di una bradicardia riflessa e non come atteso di una tachicardia riflessa[27].

• La tecnica del collare. Una seconda tecnica per valutare la sensibilità barocettiva è la tecnica del collare. Con questa metodica viene analizzata la risposta in frequenza cardiaca alla stimolazione diretta dei barocettori carotidei mediante applicazioni di pressioni sia positive che negative tramite un collare che circonda completamente il collo. Ad esempio l'applicazione di una pressione negativa, aumentando la pressione transmurale carotidea, stimola i barocettori e comporta una riduzione di PA e frequenza cardiaca[28]. La manipolazione dei barocettori attraverso la tecnica del collare produce effetti istantanei sulla frequenza cardiaca, con una latenza di soli 200-400 ms, mentre gli effetti sulla pressione divengono evidenti dopo almeno 3 s. Il maggior vantaggio dell'uso della tecnica del collare è dato dalla possibilità di studiare le variazioni delle resistenze periferiche (non solo dell'intervallo RR o PP) e di determinare un'attivazione o deattivazione relativamente selettiva dei barocettori carotidei[29]. La selettività del collare comporta tuttavia due conseguenze negative: a) un'azione di breve durata, b) la contemporanea attivazione di altre aree recettoriali che registreranno segnali opposti, con conseguente invio di informazioni conflittuali ai centri superiori. Con questa metodica Sopher et al.[29] hanno potuto determinare, in pazienti con scompenso cardiaco, la curva sigmoidale di risposta dei barocettori carotidei all'azione di suzione e di pressione operata dal collare ed hanno osservato una più alta soglia di attivazione ed una più debole risposta dell'arco baroriflesso nei pazienti rispetto al gruppo di controllo. Inoltre sempre con questa metodica Osterziel et al.[30] hanno confermato come pazienti con sensibilità barocettiva depressa presentassero un'aumentata mortalità rispetto a soggetti con sensibilità barocettiva conservata.

Un'applicazione molto interessante della tecnica del collare è la possibilità di analizzare il comportamento dinamico dei barocettori arteriosi. Questo può essere ottenuto collegando il collare ad un dispositivo che permette di ottenere una stimolazione modulata dei barocettori seguendo una curva sigmoidale di progressiva suzione da 0 a -30 mmHg, programmabile secondo diverse frequenze (0.02-0.25 Hz). La risposta dell'intervallo RR a questa stimolazione sinusoidale è a sua volta un'oscillazione sinusoidale che può essere messa in relazione con lo stimolo e misurata come intensità curva-risposta[27]. Una stimolazione sinusoidale dei barocettori carotidei a frequenze > 0.2 Hz (veloci) può essere seguita solo da fibre efferenti vagali, mentre stimolazioni intorno a 0.1 Hz sono seguite sia da fibre vagali che simpatiche.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Mon, 09 Feb 2026, 09:46:38

Con questa tecnica è stato dimostrato il ruolo importante dei barocettori arteriosi nell'HRV intorno a 0.1 Hz[31], la possibilità di avere reinnervazione simpatica dopo trapianto cardiaco[32] e la diversa dinamica dei barocettori arteriosi stessi nello scompenso cardiaco[33]. In questi pazienti infatti, la presenza di un'elevata attivazione adrenergica causa uno spostamento della curva di massima risposta della frequenza cardiaca dopo stimolazione barocettoriale verso le basse frequenze (LF, 0.02-0.05 Hz), mentre nei soggetti normali si localizza a 0.1 Hz[33] (Fig. 1). Ciò è dovuto all'incapacità dei barocettori di indurre, in condizioni di aumentato tono adrenergico, variazioni della frequenza cardiaca rapide vago-mediate, ma di essere in grado di causare lente fluttuazioni dell'intervallo RR per deattivazioni della stessa attività simpatica. Questa diversa dinamica barocettoriale ha importanti implicazioni fisiopatologiche nell'analisi del riflesso barocettivo come indicatore clinico e aiuta a comprendere come vi siano nello scompenso cardiaco importanti limitazioni metodologiche all'utilizzo di alcune tecniche di misura (v. paragrafo successivo).

• Valutazione spontanea della sensibilità barocettiva. Recentemente si è affermata una tecnica non nuova ma estremamente pratica per valutare il riflesso barocettivo sia nei pazienti che nei soggetti normali. Essa si basa sul presupposto fisiologico che i baroriflessi arteriosi non controllano solo la risposta cardiocircolatoria a rapide ed intense variazioni della PA, ma sono anche attivati dalle modeste fluttuazioni della PA che avvengono spontaneamente nella nostra vita quotidiana. L'analisi di queste spontanee oscillazioni della PA e delle relative oscillazioni della frequenza cardiaca permette di avere una stima quantitativa del riflesso barocettivo[27].

Due tecniche di misura sono state proposte e validate negli ultimi anni, una nel dominio del tempo e l'altra nel dominio della frequenza. Come riportato precedentemente è convinzione comune di molti autori che la misura della sensibilità barocettiva ottenuta con questa metodica sia una valida alternativa a quella ottenuta con l'infusione di sostanze vasoattive[27]. In realtà si è visto che la correlazione è piuttosto modesta soprattutto per valori di slope barocettivo bassi, cioè, proprio quando diventa più importante discriminare fra soggetti a rischio più elevato di eventi cardiaci[34]. Inoltre la correlazione diminuisce ulteriormente quando si valuta la sensibilità barocettiva nei soggetti con disfunzione ventricolare sinistra. In condizioni di aumentato drive adrenergico come nello scompenso cardiaco, infatti, sia la tecnica della fenilefrina sia la misura spontanea delle oscillazioni della PA e dell'intervallo RR presentano difficoltà di ordine metodologico che le rendono sempre meno confrontabili. Infatti la misura spontanea nel dominio del tempo (fisiologici incrementi di PA > 3-5 mmHg e relativi incrementi dell'intervallo RR > 6 s) è analizzabile in meno del 20% dei pazienti con scompenso cardiaco cronico in quanto i valori pressori dei pazienti scompensati hanno modestissimi incrementi spontanei con erratiche variazioni dell'intervallo RR. Allo stesso modo nel dominio della frequenza, la coerenza > 0.5 (richiesta per considerare le spontanee fluttuazioni di PA e RR in una determinata banda correlate fra loro) è ottenibile raramente nella banda LF per la nota riduzione della variabilità della PA e della frequenza cardiaca in questa banda. Lo studio riportato precedentemente sull'analisi della dinamica dei barocettori arteriosi mediante la tecnica del collare[33] conferma la difficoltà di usare le misure spettrali di PA e RR nella banda LF per quantificare correttamente il riflesso barocettivo. Infatti quando l'attività simpatica è elevata, la possibilità che il barocettore possa creare fluttuazioni di RR intorno a 0.1 Hz è molto modesta e

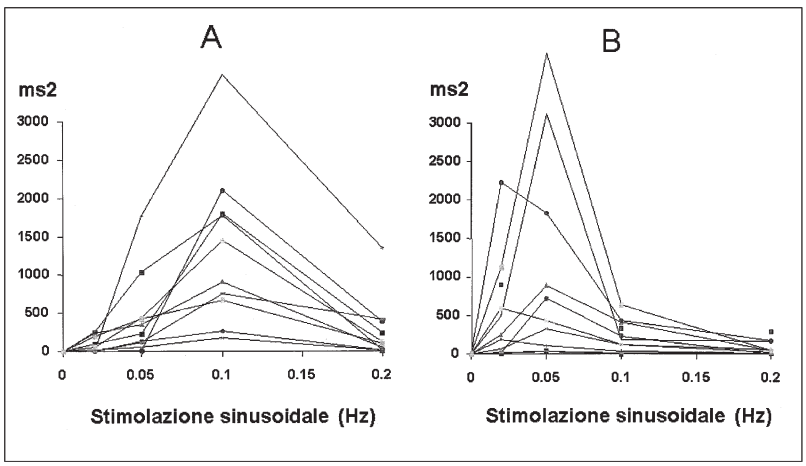

Figura 1. *Rappresentazione grafica della risposta dell'intervallo RR dopo stimolazione sinusoidale dei barocettori arteriosi a frequenza 0.02, 0.05, 0.1 e 0.2 Hz mediante tecnica del collare sia in soggetti di controllo* (A)*, sia in pazienti con scompenso cardiaco* (B)*. Nei soggetti normali la massima risposta indotta dai barocettori sulla frequenza cardiaca si può osservare per stimolazioni sinusoidali a 0.1 Hz mentre nei pazienti con scompenso cardiaco cronico essa è rilevabile per frequenze di stimolazione minori, cioè intorno a 0.02-0.05 Hz. Infatti, in condizioni di aumentata attività simpatica e ridotta attività vagale la stimolazione barocettoriale è più efficace quando avviene lentamente, cioè permettendo una riduzione dell'attività simpatica che notoriamente richiede tempi più lunghi associata ad un'attivazione vagale rapida.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Mon, 09 Feb 2026, 09:46:38

questo indipendentemente dalla funzionalità o meno del recettore.

Non sono comunque disponibili a tutt'oggi dati clinici convincenti che abbiano utilizzato tali metodiche in serie di pazienti con scompenso cardiaco di dimensioni adeguate, e per ora queste misure di valutazione della sensibilità barocettiva sono ottenibili solo in laboratori specializzati che abbiano messo a punto software di misura robusti e affidabili.

Baroriflessi cardiopolmonari. I barocettori cardiopolmonari sono definiti recettori a bassa pressione perché vengono attivati a seguito di riduzione dei valori pressori sistemici o intracavitari; inoltre modulano la risposta cardiovascolare nel lungo periodo a differenza dei barocettori arteriosi che agiscono battito per battito. Sono localizzati a livello di tutto l'albero cardiopolmonare, ma principalmente nel ventricolo sinistro (parete infero-posteriore). Le terminazioni sensitive si raccolgono nel nervo vago e terminano nei centri superiori a livello del nucleo del tratto solitario; la componente efferente dell'arco riflesso è la medesima dei barocettori arteriosi.

La tecnica più comunemente usata per studiare i barocettori cardiopolmonari prevede l'applicazione di una pressione negativa graduabile a livello degli arti inferiori con riduzione del ritorno venoso e della pressione atriale destra determinando la deattivazione dei recettori con incremento dell'attività simpatica efferente e delle resistenze vascolari. In dettaglio: le estremità inferiori del soggetto vengono poste dentro una camera cilindrica a tenuta fino a livello delle creste iliache. Mediante un sistema di aspirazione viene applicata all'interno della camera una pressione negativa in grado di provocare una redistribuzione del flusso sanguigno dalle parti superiori alle parti inferiori del corpo ed una conseguente diminuzione della pressione venosa centrale. È stato osservato che pressioni negative ≤ 20 mmHg determinano una riduzione della pressione venosa centrale e della pressione atriale destra senza modificare la PA sistemica e la frequenza cardiaca, senza cioè provocare la contemporanea attivazione dei barocettori arteriosi[35]. Come indicatori di deattivazione dei recettori cardiopolmonari (non potendo utilizzare frequenza cardiaca e PA) vengono comunemente impiegati: a) il livello delle catecolamine circolanti, b) le variazioni di calibro dei vasi di resistenza mediante tecnica pletismografica o velocimetria laser Doppler prevalentemente a livello dell'avambraccio, c) registrazioni dirette delle variazioni di attività simpatica efferente dirette ai muscoli periferici (tecnica microneurografica).

L'applicazione di questa tecnica nei pazienti con scompenso cardiaco presenta tuttavia difficoltà interpretative legate a numerosi fattori. Tra questi vanno ricordati: a) il cronico sovraccarico di volume e la marcata deformazione delle camere cardiache che, con il tempo, causano la desensibilizzazione dei recettori a bassa pressione, b) l'alterazione del sistema renina-angiotensina e del livello basale di catecolamine circolanti, e c) una più accentuata vaso-venocostrizione periferica. Nei soggetti scompensati l'applicazione di pressioni negative a livello degli arti inferiori determina risposte differenti dai soggetti di controllo. Non si osserva infatti un incremento delle resistenze periferiche (ma in alcuni casi anche una tendenza alla vasodilatazione), né un incremento delle catecolamine circolanti o dell'attività simpatica efferente registrata a livello dei muscoli periferici[36,37]. Questa alterata risposta non sembra dovuta agli elevati livelli di catecolamine circolanti e di resistenze periferiche in basale perché ad esempio la risposta al cold pressor test viene mantenuta, ma sembrerebbe legata alla desensibilizzazione degli stessi recettori cardiopolmonari[35]. Recentemente, come ricordato nel precedente capitolo relativo alle catecolamine, è stato dimostrato come una riduzione della pressione di riempimento ventricolare sinistra mediante diminuzione della pressione venosa centrale ad un livello che non causa ipotensione e quindi attivazione barocettoriale, determini una diminuzione dello spillover miocardico di norepinefrina[14].

Metabocettori muscolari. L'esistenza di terminazioni nervose a livello della muscolatura scheletrica sensibili alle variazioni metaboliche e capaci di provocare un incremento della PA quando stimolate è nota da molti anni. È stato suggerito che le modificazioni di pressione modulate da questo specifico ordine di recettori abbiano lo scopo di garantire l'ottimale perfusione della muscolatura attiva. Successivamente sono stati identificati, quali componenti afferenti del sistema, delle specifiche fibre amieliniche e mieliniche del gruppo III e IV, le cui terminazioni periferiche vengono a trovarsi nel tessuto interstiziale del muscolo scheletrico; la maggior parte di queste fibre decorre lungo la radice dorsale della corda spinale ipsilaterale unendosi in sinapsi nella sostanza gelatinosa dove sono rilasciate la sostanza P ed altri peptidi neurotrasmettitori. Un secondo ordine di neuroni si proietta rostralmente ad incrociare la corda spinale controlaterale per stimolare i centri cardiovascolari del sistema nervoso centrale e produrre un incremento della PA. I precisi fattori locali stimolanti il sistema non sono ancora stati perfettamente definiti, ma è stato dimostrato come la presenza di acido lattico e la riduzione del pH muscolare possono giocare un ruolo importante. Nell'uomo l'eccitazione di questo sistema recettoriale provoca un incremento dell'attività simpatica muscolare e il livello e la distribuzione di tale attivazione può contribuire a determinare la riduzione della capacità lavorativa, che rappresenta uno dei classici marker dell'insufficienza cardiaca. Sterns et al.[38] hanno evidenziato che la risposta del sistema dei metabocettori muscolari al rilascio di metaboliti acidi da parte delle fibre muscolari è alterata nei pazienti con insufficienza cardiaca. Essi hanno infatti osservato che la fisiologica persistenza dell'attivazione simpatica mediata dai metabocettori nel recupero sus-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Mon, 09 Feb 2026, 09:46:38

seguente ad esercizio statico che si rilevava nel gruppo di pazienti di controllo non avveniva nei soggetti con insufficienza cardiaca; in questi avveniva invece un repentino calo dei livelli di attivazione simpatica, nonostante la dimostrazione che la produzione di sostanze acide era identica nei due gruppi. Per conseguire i suddetti risultati, sono state utilizzate quali tecniche di rilevazione dell'attività simpatica la microneurografia e la risonanza magnetica nucleare, ed un semplice modello sperimentale che prevedeva che i soggetti studiati, al termine di uno sforzo di tipo statico quale l'handgrip, fossero sottoposti ad un periodo di arresto del flusso arterioso periferico regionale dell'avambraccio in modo da isolare la risposta del sistema nervoso autonomo mediata dall'attivazione dei metabocettori dei muscoli scheletrici dell'avambraccio.

Recentemente Piepoli et al.[39], utilizzando sempre la risposta all'handgrip, hanno confermato che l'attivazione dei metabocettori muscolari nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra è alterata rispetto al gruppo di controllo sia in termini di accentuata risposta ventilatoria, che di incremento delle resistenze periferiche. Le variazioni invece di riduzione del tono vagale (diminuzione del picco ad alta frequenza-HF della frequenza cardiaca) e di incremento di tono simpatico (aumento del picco LF della PA) erano presenti sia nei pazienti con scompenso cardiaco che nel gruppo di controllo. È opinione degli autori che i metabocettori muscolari giochino un ruolo importante soprattutto nella risposta all'esercizio fisico e che comunque la funzione di questi recettori peggiori con l'evolvere della malattia ma sia ampiamente migliorabile con l'esercizio fisico.

Chemocettori. Sono localizzati principalmente nei glomi aortici e carotideo cioè in prossimità dell'arco aortico fino all'origine dell'arteria succlavia sinistra e presso la biforcazione dell'arteria carotide comune. I chemocettori sono sensibili allo stimolo chimico dell'ipossiemia, ipercapnia e variazione del pH nel sangue circolante, a cui reagiscono inviando per via nervosa impulsi riflessi prevalentemente eccitatori ai centri respiratori e provocando aumento della frequenza e profondità degli atti respiratori. Come risposta minore quando stimolati determinano incremento pressorio e tachicardizzazione.

Lo stimolo principale all'attivazione dei chemocettori è l'ipossiemia. La soglia minima di ossiemia in grado di eccitare i chemocettori varia da individuo a individuo. Nell'uomo una minima attività dei meccanismi riflessi del respiro avviene anche in condizioni fisiologiche. Una minima attivazione del regime ventilatorio avviene per via neuroriflessa carotidea già ad una riduzione della PaO_2 nel sangue al di sotto dei 90 mmHg. Al di sotto di una PaO_2 di 60-70 mmHg in genere tutti i chemocettori sono attivati. Gli impulsi originati nei glomi decorrono lungo le fibre nervose del plesso omonimo; tali fibre costituiscono il ramo distale di cellule a T inglobate per il 95% nel ganglio petroso del IX nervo e per il 5% nel ganglio nodoso del X paio di nervi cranici. Il ramo centrale delle cellule a T decorre nel ramo sensitivo del nervo vago e glossofaringeo fino al nucleo sensitivo e successivamente ai centri respiratori. Sembra accertato che ai glomi giungano anche fibre efferenti con il compito di modulare la risposta[40].

I principali effetti chemorecettoriali sono sul sistema ventilatorio: a) iperventilazione con incremento del volume/minuto per aumento sia della frequenza che dell'atto respiratorio, b) broncocostrizione che ha il vantaggio di ridurre lo spazio morto respiratorio pur con un modico incremento della resistenza al flusso aereo, e c) vasocostrizione polmonare utile a mantenere costante il rapporto ventilazione/perfusione costringendo il circolo polmonare ad una maggiore velocità di flusso. La risposta invece in tachicardia e ipertensione sistemica è il risultato non della stimolazione diretta (che sembrerebbe invece causare effetti opposti) ma della necessità di adeguare il circolo alla ventilazione. I chemocettori possono essere studiati inducendo ipossiemia e misurando l'entità delle risposte riflesse in termini di incremento della ventilazione/minuto, della frequenza respiratoria e delle risposte cardiocircolatorie[40].

Il gruppo del St. George Hospital di Londra ha dato il maggiore contributo allo studio della funzione chemorecettoriale nei pazienti con scompenso cardiaco[41,42]. Utilizzando una semplice tecnica per stimolare i chemocettori, gli autori hanno determinato gli effetti sulla ventilazione e sui parametri cardiovascolari. I pazienti con scompenso cardiaco presentavano una cronica iperstimolazione dei recettori carotidei con patologica tendenza all'iperventilazione a riposo ma soprattutto in risposta all'esercizio, e ad incrementare di conseguenza il tono adrenergico. Tuttavia, soprattutto l'iperstimolazione dei chemocettori ha acquistato una marcata rilevanza clinica per il ruolo centrale che essa riveste nella genesi delle anomalie croniche del pattern respiratorio quali il respiro periodico e/o di Cheyne-Stokes[43]. La presenza di fasi di apnea notturna è stata infatti associata ad un'aumentata mortalità e ad un rischio maggiore di eventi fatali nel follow-up[44,45]. Tuttavia non è stato ancora proposto uno schema terapeutico per correggere questa anomalia, e sono in corso studi controllati per valutare l'efficacia sia della somministrazione cronica di ossigeno che della ventilazione assistita con pressione continua.

Variabilità della frequenza cardiaca. Lo studio dell'HRV rappresenta un metodo unico per la determinazione non invasiva dell'attività tonica simpato-vagale diretta al cuore. Il ritmo cardiaco, come è stato ricordato precedentemente, è governato dall'interazione di terminazioni nervose vagali e simpatiche a livello del nodo seno-atriale, sotto l'effetto di due importanti attività ritmiche presenti nel nostro organismo, il respiro e il tono vasomotore. Ne consegue che gli intervalli fra un battito cardiaco ed il successivo non sono costanti, ma si susseguono secondo delle oscillazioni ritmiche. L'a-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Mon, 09 Feb 2026, 09:46:38

nalisi dell'HRV può essere ottenuta nel dominio del tempo e nel dominio della frequenza, sia durante registrazioni di breve durata che durante registrazioni Holter di 24 ore[46].

In pazienti con disfunzione ventricolare sinistra una riduzione dell'HRV, intesa come indice di iperattivazione simpatica e riduzione dell'attività vagale, è stata rilevata da molti autori e considerata ormai un dato consolidato. È anche ormai accettato che esiste una correlazione significativa fra gli indici di HRV nel dominio del tempo e la severità del quadro clinico, mentre è più controversa e discussa la relazione con i parametri di decomposizione spettrale. Infatti in pazienti con moderato scompenso cardiaco e in classe funzionale NYHA I-II si osserva un significativo incremento della componente LF correlata con l'attività adrenergica, e una riduzione della componente HF correlata con l'attività vagale mediata dal respiro[47]. Al contrario nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato fu rilevata già nel 1994 dal gruppo di Montescano[48] una significativa riduzione di tutte le componenti spettrali ed in particolare della potenza nella banda LF nonostante fossero presenti un'elevata attività adrenergica ed un marcato incremento delle catecolamine circolanti. Tale dato che è stato confermato da altri autori[47] e osservato anche sul segnale di attività neurale diretto alla muscolatura periferica[49], non ha una spiegazione univoca e riflette verosimilmente un cambiamento delle capacità di risposta delle cellule del nodo seno-atriale sottoposte ad una persistente attivazione adrenergica.

Esistono poi altri fattori che contribuiscono a ridurre la variabilità nella componente LF. Per prima cosa la ridotta efficacia del sistema barocettoriale nel modulare le fluttuazioni della frequenza cardiaca nella banda LF[33]. Secondariamente vanno ricordate le importanti oscillazioni in frequenza molto bassa (VLF) relate alle alterazioni della dinamica respiratoria[50] che sono state spesso descritte nello scompenso cardiaco. Per la presenza di una componente molto elevata in VLF (normalmente intorno a 0.02-0.03 Hz) diventa di più difficile determinazione la potenza in LF che normalmente è intorno a 0.1 Hz, ma può essere rilevata anche fino a 0.05 Hz. In realtà la presenza di respiro periodico di Cheyne-Stokes, che è misurabile più frequentemente durante la notte ma è presente anche di giorno a paziente sveglio, determina una profonda perturbazione di tutta l'HRV rendendo scarsamente attendibili sia le misure di HRV nel dominio del tempo che della frequenza[50].

Nonostante le limitazioni metodologiche sopra riportate, i parametri di HRV sono stati usati efficacemente come misure non invasive di bilancio autonomico nello scompenso cardiaco così come nel postinfarto. Il loro utilizzo ha permesso di discriminare l'effetto praticamente di tutti i farmaci sul tono adrenergico a partire dagli stessi betabloccanti ma anche di digitale, calcioantagonisti, ACE-inibitori, inibitori dell'angiotensina II, diuretici e amiodarone[46]. Infatti i parametri di HRV soprattutto intrapaziente sono risultati efficacemente riproducibili e soprattutto per quanto riguarda le componenti spettrali anche marker affidabili di modificato bilancio autonomico. A parziale limitazione di quanto esposto va comunque ricordato che alcuni autori hanno recentemente sconsigliato di trarre inferenze su variazioni del bilancio autonomico da cambiamenti dei parametri di HRV nel dominio del tempo, perché vi sarebbe una dipendenza intrinseca di questi indici da variazioni della stessa frequenza cardiaca e non relate quindi a variazioni per sé del bilancio autonomico[51].

Come nell'infarto miocardico, si è poi cercato con tenacia di utilizzare questi indici di HRV come predittori di morte cardiaca nello scompenso cardiaco, seguendo l'evidenza accumulata negli anni circa un ruolo sfavorevole dell'iperattivazione adrenergica nei meccanismi di morte soprattutto improvvisa. Tuttavia la complessità della sindrome da scompenso cardiaco e le numerose concause che possono determinare aritmie potenzialmente fatali rendono meno evidente in questa malattia il ruolo della disfunzione autonomica nella patogenesi di eventi fatali. Inoltre va ricordato come sia nei pazienti con infarto miocardico sia nello scompenso cardiaco, le misure di HRV rappresentino un efficace predittore soprattutto di morte cardiaca totale[46], suggerendo che a livello clinico l'iperattivazione simpatica possa avere numerosi effetti deleteri su più di un substrato patologico conducendo all'insorgenza di eventi potenzialmente letali, e contribuendo alla progressione della malattia.

Nella tabella I[52-68] sono riportati gli studi più rilevanti che hanno affrontato il problema del ruolo dell'HRV nella stratificazione prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco. Il trend generale è di una significativa associazione fra ridotta HRV e aumentata mortalità, tuttavia gli studi differiscono nella dimensione della popolazione analizzata, nei criteri clinici di selezione dei pazienti, nei metodi statistici applicati e soprattutto nei parametri di HRV utilizzati. Il risultato finale di questa disomogeneità è la proposta di diversi valori soglia, alcuni su parametri nel dominio del tempo o della frequenza, altri su parametri di dispersione geometrica, altri ancora su indici non lineari. Alcune volte poi anche in modo discordante come accadde in due lavori pubblicati nel 1997. Ponikowski et al.[58] infatti riportarono un rischio di più elevata mortalità solo nei pazienti con scompenso cardiaco e ridotta potenza nella componente LF, mentre Szabo et al.[59] descrivevano un rischio di mortalità cardiaca 2.5 volte più alto nei pazienti con elevata potenza nella banda LF. Queste contraddizioni riflettono tra le altre cose anche un errato e superficiale utilizzo delle apparecchiature commerciali che spesso presentano software molto deboli ad esempio per l'analisi spettrale e una minima possibilità di intervento manuale nella fase di editing. Nella figura 2 è riportato l'effetto di un editing sommario o di un editing ottimale sui parametri di HRV. È evidente come spesso soprattutto nella routine clinica non sia possibile effettuare un lavoro capillare di validazione e corre-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Mon, 09 Feb 2026, 09:46:38

Tabella I. Relazione fra i parametri di variabilità della frequenza cardiaca (HRV) e prognosi nello scompenso cardiaco. Revisione degli studi pubblicati.

Autore	N. pazienti	N. eventi	Follow-up (giorni)	CMP eziologia	FEVS (%)	Parametro predittivo	Analisi univariata	Analisi multivariata
Binder et al.[52], 1992	61	10	510	IDC/CAD	< 20	↓SDANN	Sì	No
Takase et al.[53], 1992	18	4	ND	IDC/other	ND	↓SD (5 min)	Sì	No
Woo et al.[54], 1992	24	12	ND	IDC/CAD	17	Poincarè plot	Sì	No
Counihan et al.[55], 1993	104	10	ND	HCM	ND	↓SDANN	Sì	No
Brouwer et al.[56], 1996	95	17	950	IDC/CAD	29	Poincarè plot	Sì	Sì
Mortara et al.[57], 1996	119	21	180	IDC/CAD	21	↓SD / ↓LF (10 min)	Sì	Sì
Ponikowsky et al.[58], 1997	102	19	584	ICD/CAD	26	↓SDNN/ ↓LF power	Sì	Sì
Szabo et al.[59], 1997	159	30	690	IDC/CAD	28	↓SDNN/ ↑LF power	Sì	Sì
Yi et al.[60], 1997	64	8	365	IDC	30	↓SDNN	Sì	Sì
Nolan et al.[61], 1998	433	52	82	IDC/CAD	42	↓SDNN	Sì	Sì
Wijbenga et al.[62], 1998	64	11	900	IDC/CAD	30	↓HRV index	Sì	Sì
Fauchier et al.[63], 1999	116	16	1500	ICD	34	↓SDNN	Sì	Sì
Bonaduce et al.[64], 1999	97	32	1200	IDC/CAD	< 40	↓LF/HF/↓pNN50	Sì	Sì
La Rovere et al.[65], 1999	320	113	780	IDC/CAD	24	↓LF	Sì	Sì
Galinier et al.[66], 2000	190	55	660	IDC/CAD	28	↓LF/↓SDNN	Sì	Sì
Lucreziotti et al.[67], 2000	75	11	340	IDC/CAD	22	↓LF/HF	Sì	Sì
Makikallio et al.[68], 2001	499	210	665	IDC/CAD	< 35	Fractal scaling exponent < 0.90	Sì	Sì

CAD = coronaropatia; CMP = cardiomiopatia; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; HCM = cardiomiopatia ipertrofica; HF = componente oscillatoria ad alta frequenza; IDC = cardiomiopatia dilatativa idiopatica; LF = componente oscillatoria a bassa frequenza; ND = non disponibile.

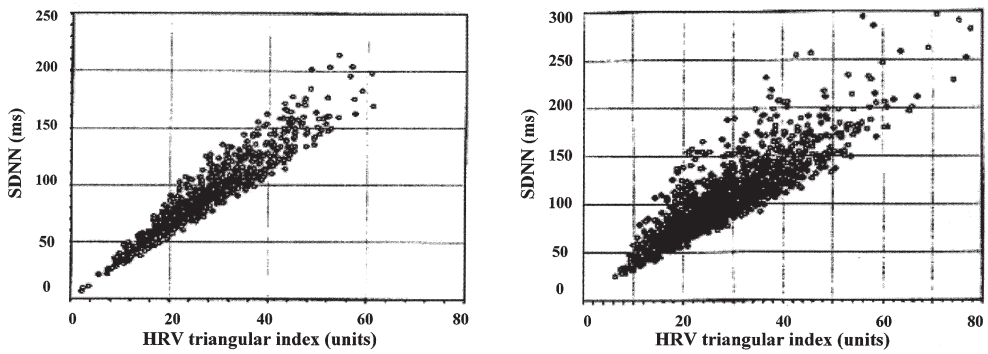

Figura 2. *Relazione fra due misure di variabilità della frequenza cardiaca (HRV) in condizioni di editing ottimale degli intervalli RR all'Holter* (a sinistra) *o in condizioni di editing sommario* (a destra). *È evidente che la peggiore correlazione corrisponde ad un'alta imprecisione nel calcolo dei parametri considerati a testimonianza dell'importanza di essere molto attenti nella lettura delle registrazioni Holter per avere misure di HRV affidabili.*

zione degli intervalli RR con il risultato di inserire o lasciare numerosi episodi non relati all'HRV. Soprattutto nello scompenso cardiaco questo fenomeno è particolarmente marcato per la presenza di numerosissimi battiti ectopici, blocchi seno-atriali e atrioventricolari, alterazioni di morfologia del QRS e come ricordato precedentemente alterazioni della dinamica respiratoria. Recentemente, Jung et al.[69] hanno confrontato i parametri ottenuti da quattro sistemi Holter commerciali fra i più diffusi. Dall'analisi delle stesse registrazioni sui diversi lettori è emersa un'ampia e significativa variabilità fra i sistemi Holter anche per quanto riguarda parametri semplici come l'intervallo RR medio e la deviazione standard degli intervalli RR nelle 24 ore, a conferma di un'estrema delicatezza e difficoltà ad interpretare i dati espressi in modo automatico dalle apparecchiature commerciali.

Il primo studio clinico che ha valutato in modo prospettico e con rigore metodologico il ruolo dell'HRV nella stratificazione prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco è stato lo studio UK-heart[61]. In 433 pazienti ambulatoriali con scompenso cardiaco cronico stabile è stato osservato come un'HRV ridotta rappresentata da un valore di SDNN < 100 ms fosse un predittore indipendente di morte cardiaca totale, ma non di morte aritmica. La scelta di un cut-off piuttosto elevato quale una SDNN di 100 ms poteva essere giustificato dalla frazione di eiezione media della popolazione arruolata nello studio non particolarmente depressa (42 ± 17%), ma appare più elevato del cut-off patologico riportato per i pazienti con recente infarto miocardico (70 ms). Tale limitazione rende poco applicabili i risultati di questo studio ai pazienti con scompenso cardiaco normalmente arruolati nei trial farmacologici che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Mon, 09 Feb 2026, 09:46:38

presentano una frazione di eiezione del 20-30%, ma in ogni caso dimostra che una semplice misura ottenibile dall'Holter di 24 ore, può contribuire ad una migliore stratificazione dei pazienti con scompenso cardiaco moderato quando l'endpoint primario è la mortalità cardiaca totale. Ancora una volta è stata riportata una modesta correlazione con la mortalità aritmica forse perché una ridotta variabilità dell'intervallo RR per quanto riguarda parametri semplici nel dominio del tempo si associa maggiormente ad una sfavorevole progressione della malattia piuttosto che ad un'aumentata instabilità elettrica del miocardio.

Risultati più interessanti sulla predizione della morte improvvisa nello scompenso cardiaco sono stati ottenuti recentemente con l'utilizzo delle misure di variabilità spettrale durante registrazioni controllate di breve periodo. Già si è detto della ridotta variabilità delle oscillazioni nella banda LF nei pazienti con scompenso cardiaco nonostante un'elevata attività simpatica. Tale ridotta potenza nella componente LF era stata identificata nel 1994 come un potenziale marker di aumentata mortalità[48]. Recentemente La Rovere et al.[65] su un'estesa casistica di pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato-severo hanno osservato come una depressa capacità di oscillazione della frequenza cardiaca nella banda LF sia un marker di aumentata attivazione adrenergica e come una ridotta potenza in LF sia il parametro più efficace nell'identificare quei pazienti che morivano di morte improvvisa.

Tale dato, che è stato poi successivamente confermato da altri autori[66], insieme a quanto di positivo è stato pubblicato in questi anni, apre nuovi scenari sull'utilizzo di queste tecniche nella pratica clinica. Se le case produttrici di elettromedicali saranno in grado di fornire all'interno dei lettori Holter robusti e adeguati software di analisi dell'HRV è possibile prevedere che le informazioni sul bilancio autonomico si possano affiancare ai dati forniti dall'Holter 24 ore e aiutare nelle strategie operative di trattamento di questi pazienti così come nel monitoraggio del relativo follow-up.

Tecnica microneurografica. Questa tecnica, che si è sviluppata in Svezia a partire dagli anni 1979-1980[70,71], prevede la registrazione diretta intraneurale dell'attività simpatica efferente diretta ai muscoli periferici (MSNA). Si differenzia quindi dagli indici descritti precedentemente che desumono l'attività simpato-vagale solo da misure indirette quali HRV, PA e resistenze sistemiche o dal livello delle catecolamine circolanti.

Per la registrazione microneurografica vengono impiegati microelettrodi di tungsteno del diametro di circa 200 μm, inseriti prevalentemente nel nervo peroneale posteriore a livello della testa della fibula dell'arto inferiore di destra o di sinistra. L'MSNA viene espressa in numero di burst registrati in un minuto oppure in numero di burst registrati ogni 100 battiti cardiaci. I limiti della metodica sono dati da una difficile tecnica di esecuzione che richiede notevole esperienza e dalla difficoltà di ottenere una traccia stabile poiché l'elettrodo si può dislocare per movimenti minimi dell'arto. La registrazione dell'attività efferente simpatica può essere ottenuta a riposo o durante manovre di attivazione autonomica riflessa. L'MSNA è regolata principalmente da meccanismi baroriflessi, chemoriflessi, e da riflessi somatici[70-73] e può quindi essere considerata una misura della componente efferente di questi sistemi riflessi.

Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, è stato osservato un livello di MSNA significativamente più elevato rispetto al gruppo di controllo (65 ± 6 vs 36 ± 7 burst/100 battiti, $p < 0.01$)[74] e una diretta correlazione fra MSNA e severità della compromissione emodinamica e livelli plasmatici di noradrenalina[73]. In uno studio condotto a Montescano in pazienti con scompenso prima e dopo trapianto cardiaco, si è confermato un incremento dell'attività simpatica diretta ai muscoli periferici rispetto al gruppo di controllo, ed una tendenza alla normalizzazione dopo trapianto cardiaco[75]. Grassi et al.[76,77] hanno utilizzato questa tecnica in modo estensivo nei pazienti con scompenso cardiaco mostrando non solo la fattibilità della metodica in mani esperte, ma anche importanti risultati clinici e di efficacia della terapia farmacologica nel ridurre il tono adrenergico.

L'attività neurale efferente è stata anche analizzata nel dominio della frequenza valutando non solo la presenza dei burst ma anche l'ampiezza dei burst stessi. Tale metodica permetterebbe di quantificare l'attività neurale diretta ai muscoli periferici anche nelle condizioni come lo scompenso cardiaco che sono caratterizzate da un'elevata presenza di burst/100 battiti[78], e soprattutto offrirebbe la possibilità di valutare la presenza di oscillazioni periodiche anche nel segnale quantitativo microneurografico[79]. In una recente esperienza condotta su 21 pazienti con scompenso cardiaco e 12 soggetti di controllo, van de Borne et al.[49] hanno mostrato che quando la variabilità nella banda LF è assente nella PA e nella frequenza cardiaca, essa non è rilevabile anche nel segnale microneurografico. Tale disturbo dell'oscillazione ritmica del sistema autonomico in tutta la sua totalità potrebbe secondo gli autori avere un'origine centrale e soprattutto contribuire ad indicare un gruppo di pazienti a maggior rischio di eventi nel follow-up.

La registrazione dell'attività microneurografica rappresenta quindi una metodica sicuramente molto interessante che ha il fascino di mostrare direttamente l'attività nervosa che si trasmette ai muscoli periferici. Tuttavia non possiamo aspettarci, per la difficoltà e la competenza che occorre nel trattare la strumentazione di questa tecnica, che si riesca ad ottenere un'applicazione clinica su vasta scala. Nei laboratori di fisiopatologia continuerà comunque a fornire risultati importanti e a validare quanto ipotizzato da altre misurazioni indirette del bilancio simpato-vagale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Mon, 09 Feb 2026, 09:46:38

Il trapianto cardiaco

L'interesse per la valutazione del sistema autonomico nel trapianto cardiaco ha prevalentemente due motivazioni: a) l'impiego del cuore denervato come modello per validare e testare le tecniche che utilizzano il nodo del seno e la frequenza cardiaca come parametro di misura, b) lo studio della fisiopatologia del cuore trapiantato sia nella fase postoperatoria che nel corso del follow-up con particolare riguardo alla problematica della reinnervazione simpatica e vagale.

Come ricordato nell'introduzione verrà rivisitato in questo paragrafo principalmente il tema della reinnervazione del cuore trapiantato soprattutto per il risvolto clinico che esso comporta. In letteratura sono stati pubblicati più di 100 lavori su questo tema a volte utilizzando metodiche improprie, a volte invece presentando dati estremamente convincenti. Dal punto di vista strettamente anatomico vengono eseguite in prevalenza due tecniche di trapianto cardiaco. Quella classica che prevede la sutura chirurgica della porzione di atrio nativo contenente il nodo del seno regolarmente connesso alle terminazioni nervose simpatiche e vagali, con l'atrio del cuore donato[80]. In questo modo in una prima fase sono presenti due nodi del seno con solo quello donato efficace nel determinare la frequenza cardiaca ma funzionalmente non regolato dal sistema nervoso e con il seno nativo che riceve le naturali terminazioni nervose ma la cui attività elettrica non si può trasmettere per la presenza della cicatrice che unisce i due atri. In una tecnica di trapianto più recente, invece, definita tecnica "bicavale" tutto il cuore nativo con la parte iniziale delle vene cave superiori e inferiori viene rimosso e la sutura con il cuore donato avviene proprio a livello delle vene cave[81]. Diversamente dalla metodica tradizionale è presente un solo nodo seno-atriale non innervato, con la peculiarità che le fibre vagali e simpatiche vengono tagliate (mentre prima rimanevano collegate alla porzione di atrio nativo) con la possibilità di rigenerarsi verso l'atrio donato.

Nel preparato sperimentale il problema della reinnervazione è stato analizzato a partire dagli anni '70 con la dimostrazione che nell'animale sottoposto a trapianto cardiaco i segni di regolazione nervosa del cuore donato erano evidenziabili già nel primo anno dopo l'intervento[82-85]. Alcuni autori hanno anche osservato una dipendenza dal tempo trascorso dal trapianto cardiaco nel contenuto miocardico di norepinefrina[82,85] così come nella risposta della frequenza cardiaca e della contrattilità miocardica alla stimolazione nervosa simpatica[83-85]. Anche la reinnervazione dell'attività parasimpatica efferente è stata dimostrata entro 12 mesi nel preparato sperimentale di animale sottoposto a trapianto cardiaco[83,84]. In un interessante studio recente, Murphy et al.[86], studiando 9 cani dopo 13 mesi dall'intervento di autotrapianto cardiaco, hanno osservato la presenza di nervi che attraversavano le suture chirurgiche e che rispondevano dopo stimolazione elettrica e chimica con incremento dell'attivazione simpatica efferente e nella metà dei casi anche con incremento della attività vagale efferente e induzione di bradicardia.

Reinnervazione simpatica nell'uomo. Se nell'uomo avvenga un'efficace reinnervazione così come dimostrato per il preparato sperimentale è ancora oggetto di dibattito. Un quadro di reinnervazione simpatica era stato suggerito dal riscontro di angina e spasmo coronarico nei pazienti con sviluppo di aterosclerosi dopo trapianto cardiaco[87,88] e da una progressiva normalizzazione nel follow-up della frequenza cardiaca in risposta all'esercizio[89].

Un'evidenza più diretta era stata ottenuta da studi neurochimici che mostravano un rilascio di norepinefrina dalle terminazioni nervose simpatiche sia a livello miocardico che delle arterie coronariche[90,91]. Su questa linea di ricerca Wilson et al.[92] hanno descritto un significativo anche se minimo rilascio di norepinefrina in risposta all'infusione di tiramina o ad un esercizio di handgrip sostenuto in più di 50 pazienti studiati dopo 1 anno dal trapianto cardiaco, mentre nessun segno di rilascio di norepinefrina avveniva nelle fasi più precoci. Inoltre il grado di reinnervazione oltre che tempo-dipendente, può variare molto da paziente a paziente ed essere dal punto di vista regionale non omogeneo, cioè interessare il nodo del seno e non i ventricoli, o interessare la parete anteriore, inferiore od entrambe[93].

Numerosi autori hanno poi utilizzato le misure di HRV per dimostrare la presenza di reinnervazione, sia durante registrazioni controllate e di breve periodo, sia durante registrazioni Holter di 24 ore[94-97]. L'assunto interpretato acriticamente che la presenza di variabilità si associa a modulazione simpato-vagale del nodo del seno, ha indotto molti ricercatori a concludere con una certa superficialità che spesso era possibile rilevare segni di reinnervazione dopo trapianto cardiaco. In realtà l'HRV è una tecnica che va utilizzata con cautela in quanto spesso, particolarmente durante le registrazioni Holter, non viene controllato il respiro che può causare importanti variazioni del riempimento delle camere ventricolari. A loro volta queste variazioni causano minore o maggiore stiramento delle cellule del nodo del seno con introduzione di una minima variabilità rilevabile durante la registrazione dell'ECG di superficie[98]. In alcuni casi anche la stessa potenza nella componente LF presente nella variabilità della PA del paziente trapiantato, può essere trasmessa come una fluttuazione del riempimento ventricolare e determinare un'oscillazione di bassa ampiezza, indotta meccanicamente, dell'intervallo RR. Tale possibilità è dimostrata dal rilievo non infrequente di minima potenza non solo in HF, ma anche in LF alla decomposizione spettrale dell'HRV del cuore donato, registrata anche molto precocemente (dopo qualche settimana o mese) dal trapianto cardiaco e quindi in una fase temporale dove non avviene reinnervazione[48]. Tuttavia se utilizzata correttamente la misura della variabilità RR può essere di grande aiuto nella ricerca e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Mon, 09 Feb 2026, 09:46:38

conferma di eventuale reinnervazione. In una serie di eleganti esperimenti Bernardi et al.[32] hanno infatti dimostrato che in alcuni soggetti è possibile indurre una componente LF durante stimolazione sinusoidale dei barocettori carotidei a 0.1 Hz; tale componente si accentua allontanandosi dal trapianto cardiaco, non si riduce con l'atropina ma si attenua dopo terapia betabloccante suggerendo una reinnervazione.

A tutt'oggi quindi, la reinnervazione simpatica è considerata possibile e frequente nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco sia con la tecnica tradizionale che con la tecnica bicavale. Quest'effetto è tempo-dipendente, è variabile da soggetto a soggetto e può interessare aree differenti del miocardio. Tuttavia dal punto di vista funzionale i soggetti che presentano reinnervazione possono ritornare verso una parziale normalizzazione della risposta emodinamica all'esercizio e questo in modo proporzionale al grado di reinnervazione stessa[99].

Reinnervazione vagale nell'uomo. Molto più discussa è la possibilità di reinnervazione dei grossi tronchi vagali soprattutto nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco secondo le tecniche tradizionali. Molti autori infatti non hanno rilevato alcun segno di reinnervazione vagale anche molti anni dopo l'intervento chirurgico[32,94,100]. La tecnica verosimilmente più affidabile in quest'ambito è la valutazione della risposta vagale riflessa dopo stimolazione farmacologica dei barocettori arteriosi. Utilizzando questa metodica, Raczak et al.[101] non hanno rilevato nessuna risposta della frequenza cardiaca in 30 pazienti sottoposti a trapianto cardiaco nei 24 mesi precedenti. In modo del tutto analogo utilizzando la tecnica del collare per stimolare i barocettori con modalità sinusoidale a 0.2 Hz (dove è presente la massima stimolazione vagale) non è stato possibile indurre alcuna risposta vago-mediata della frequenza cardiaca[32]. Altri autori utilizzando la stessa metodica hanno però osservato molti anni dopo il trapianto una minima induzione di variabilità RR a 0.2 Hz che era sopprimibile con atropina suggerendo una possibile reinnervazione vagale[102].

Come ricordato nel paragrafo precedente l'utilizzo di semplici misure dell'HRV non permette di individuare segni certi di reinnervazione né simpatica né soprattutto vagale. I parametri nel dominio del tempo e la stessa componente HF possono dipendere da fattori non relati al sistema autonomico tra i quali prima di ogni altro va ricordato il respiro. Il fatto poi che la componente HF si riduca dopo atropina non prova un'origine vagale della componete HF osservata soprattutto quando non si misura la frequenza e i volumi respiratori. In altri casi è stata portata l'occorrenza di crisi simili alle sincopi vaso-vagali per comprovare l'avvenuta reinnervazione parasimpatica[103,104]. Tuttavia, tale sintomatologia è stata rilevata anche in pazienti senza segni di reinnervazione[105], e non si può escludere che all'insorgenza della sintomatologia possa contribuire una riduzione del tono simpatico[106].

Nell'ambito della reinnervazione vagale è stata avanzata recentemente un'ipotesi suggestiva che differenzia marcatamente le due tecniche di trapianto cardiaco, quella tradizionale e quella bicavale. Con la tecnica tradizionale le fibre vagali e simpatiche non vengono sezionate ma rimangono regolarmente attaccate

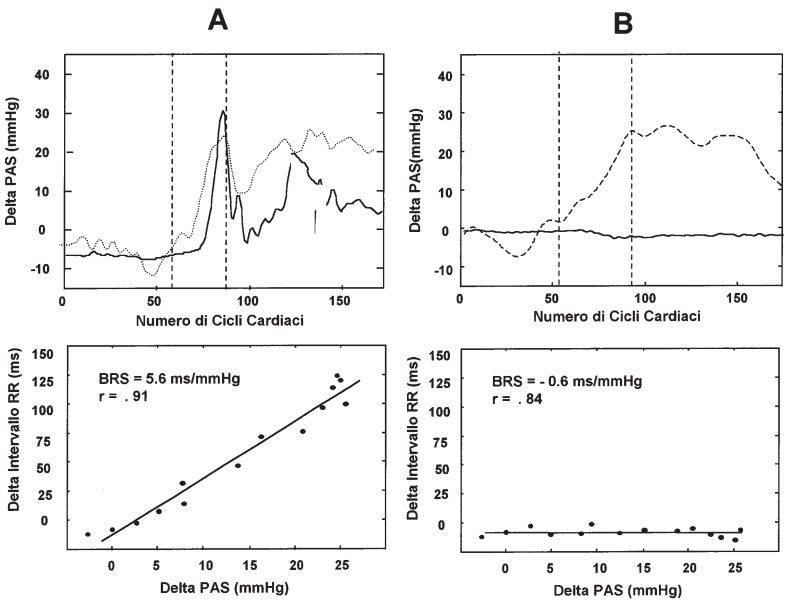

Figura 3. *Calcolo della sensibilità barocettiva (BRS) in un paziente operato di trapianto cardiaco con tecnica bicavale* (A) *e in un paziente operato con tecnica tradizionale* (B) *a 2 anni dall'intervento chirurgico. È chiaramente visibile nel primo caso una marcata risposta riflessa dell'intervallo RR dopo incremento pressorio indotto dalla fenilefrina, mentre nessuna risposta è inducibile nel paziente operato con tecnica tradizionale. Tale rapida ed accentuata bradicardia dopo stimolazione barocettoriale è compatibile soltanto con una risposta vagale riflessa che testimonierebbe un'avvenuta reinnervazione parasimpatica nel paziente operato con tecnica bicavale. Permane invece denervato il cuore donato nel caso del paziente operato con tecnica standard. PAS = pressione arteriosa sistolica.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Mon, 09 Feb 2026, 09:46:38

alla porzione di atrio nativo che viene suturata all'atrio donato. Non esiste quindi nessuno stimolo evidente che spinga le fibre vagali a reinnervare il cuore donato. Nell'altra tecnica invece tutte le fibre vengono sezionate e questo potrebbe spingere con il tempo le fibre vagali a rigenerarsi verso il sistema di conduzione del cuore donato. Questa teoria è stata suggerita e supportata dai dati che Bernardi et al.[107] hanno riportato analizzando la risposta dell'intervallo RR alla stimolazione sinusoidale dei barocettori arteriosi mediante collare. Gli autori hanno rilevato la presenza di possibili segni di reinnervazione parasimpatica in 2/79 pazienti operati con tecnica tradizionale e in 4/10 pazienti operati con tecnica bicavale. In un'esperienza simile condotta presso il Centro di Montescano è stata valutata la risposta vagoriflessa della frequenza cardiaca dopo incremento di PA indotta dalla fenilefrina, in 60 pazienti sottoposti almeno 6 mesi prima a trapianto cardiaco (55 standard, 5 bicavali). In 3 dei 5 pazienti operati con tecnica bicavale è stata osservata una rapida e importante risposta in bradicardia con uno slope barocettivo medio di 6.4 ± 4 ms/mmHg (ai limiti inferiori di quanto rilevato nei soggetti normali), mentre nessuna risposta simile è stata osservata nei pazienti operati con tecnica tradizionale[108] (Fig. 3). Tale risposta del sistema baroriflesso per le caratteristiche di intensità e velocità può essere compatibile solo con un quadro di reinnervazione vagale. L'interpretazione di questi dati con il rilievo di possibili differenze fra le tecniche operatorie permette anche di comprendere perché i risultati nel preparato sperimentale differissero così tanto da quanto osservato nell'uomo. Infatti è noto che nell'animale si effettuava prevalentemente l'autotrapianto con una tecnica molto simile a quella bicavale e con sezione delle fibre nervose, mentre nell'uomo si preferiva la tecnica tradizionale. In questo modo nell'animale si evidenziavano molte reinnervazioni vagali non visibili invece nell'uomo.

In conclusione, la reinnervazione vagale nel trapianto cardiaco è ancora oggetto di studio e discussione fra i ricercatori. Quasi certamente assente o comunque molto rara ed evidenziabile solo dopo molti anni dal trapianto nei pazienti operati con tecnica standard, mentre possibile e forse anche abbastanza frequente quando avviene una sezione delle fibre permettendo alle stesse di rigenerare come nella tecnica bicavale.

Riassunto

Nello scompenso cardiaco il sistema nervoso autonomo che inizialmente viene attivato come meccanismo di compenso, facilita in senso sfavorevole la progressione della malattia e partecipa all'insorgenza di eventi anche potenzialmente letali. Questo assunto ha avuto un'importante conferma dall'efficacia dimostrata nei recenti grandi trial farmacologici dai farmaci betabloccanti e ACE-inibitori che più di altri interagiscono con il sistema adrenergico.

Se un'accentuata attivazione neurormonale ha una valenza così marcata nel decorso dello scompenso cardiaco sarebbe opportuno avere strumenti precisi e accurati per misurare tale attivazione ed identificare quei pazienti nei quali un intervento più aggressivo sull'alterata regolazione autonomica possa limitare o al meglio evitare possibili gravi eventi futuri.

In questo capitolo sono state riesaminate tutte le principali metodiche che vengono utilizzate per quantificare il grado di attivazione adrenergica e deattivazione vagale. È riconosciuto ormai in modo unanime che alcune metodiche, benché estremamente affascinanti, richiedano laboratori altamente specialistici; tuttavia anche se non avranno un vasto impatto clinico, esse rimarranno uno strumento efficace di conoscenza nelle mani dei fisiopatologi.

Le altre tecniche più semplici quali lo studio della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) o l'analisi dei meccanismi riflessi hanno come effettore finale prevalentemente la funzionalità del nodo del seno. Questo potrebbe essere un limite rilevante perché: a) non conosciamo l'affidabilità del nodo seno-atriale come espressione del bilancio complessivo neurovegetativo; b) non conosciamo la sua sensibilità come sensore, né la linearità, né il limite della sua capacità di risposta, cioè il livello, se esiste, di attivazione adrenergica al di là del quale il sistema perde la sua capacità di risuonare; c) partiamo dall'assunto che la patologia in studio non modifichi la funzionalità del nodo del seno, dato che interpretiamo le modificazioni del suo comportamento in variabilità come espressioni di una patologia non intrinseca al nodo stesso; d) basiamo considerazioni prognostiche che riguardano prevalentemente l'elettrofisiologia ventricolare su informazioni relative all'elettrofisiologia atriale, ben sapendo che regioni diverse del cuore sono diversamente servite dal sistema neurovegetativo. Inoltre va ricordato che circa il 20% dei pazienti con scompenso cardiaco è in fibrillazione atriale cronica o ha avuto frequenti episodi di fibrillazione atriale parossistica. Tale aritmia sopraventricolare, che peraltro in questa popolazione costituisce un marker aggiuntivo di rischio di morte cardiaca, non permette una quantificazione del tono neurovegetativo, lasciando le sole catecolamine plasmatiche come stima di un eventuale ipertono adrenergico.

Nonostante tali limitazioni, lo studio del sistema neurovegetativo, sia in termini di attività riflessa che di attività tonica, ha le potenzialità per diventare anche nello scompenso cardiaco un importante strumento di ausilio al lavoro del clinico medico. Purtroppo gli strumenti commerciali che possono fornire con praticità e affidabilità i parametri di cui abbiamo bisogno non sono disponibili soprattutto per quanto riguarda lo studio dei sistemi riflessi. Anche per quanto attiene all'HRV cardiaca durante registrazione Holter di 24 ore, gli algoritmi di riconoscimento dell'onda R e i software di analisi per lo studio della variabilità dell'intervallo RR sono spesso differenti nelle varie apparecchiature. Il ri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Mon, 09 Feb 2026, 09:46:38

sultato finale di tale diversità è il calcolo di indici non omogenei che rischiano di far classificare un paziente in una categoria ad alto rischio se il medico utilizza un lettore Holter di un certo tipo e a medio-basso rischio se ne utilizza uno di un altro tipo. Affinché tali strumenti, come è stato suggerito, non rimangano "un giocattolo per i ricercatori" è probabilmente necessario che due importanti obiettivi siano perseguiti. Il primo è la pubblicazione di ulteriori studi di dimensioni adeguate che chiariscano definitivamente a) la relazione fisiopatologica fra parametri di misura del sistema neurovegetativo e mortalità improvvisa e non improvvisa, b) quali indici siano più affidabili e abbiano il migliore rapporto costo/efficacia per essere utilizzati in ambito clinico. Secondo obiettivo è una continua pressione culturale verso le case produttrici di apparecchiature elettromedicali affinché siano implementati algoritmi e sistemi di analisi adatti a fornire strumenti efficaci di valutazione del sistema autonomico nella pratica clinica.

Parole chiave: Frequenza cardiaca; Prognosi; Reinnervazione; Riflessi; Scompenso cardiaco; Sistema nervoso autonomo; Trapianto cardiaco.

Bibliografia

1. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 248-54.
2. Kubo SH. The role of neurohormonal activation in the pathophysiology and prognosis of patients with congestive heart failure. Coron Artery Dis 1993; 4: 4-15.
3. Shepherd JT. Heart failure: role of cardiovascular reflexes. Cardioscience 1990; 1: 7-12.
4. Bristow MR, Hershberger RE, Port JD, et al. Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. Circulation 1990; 82 (Suppl 2): I12-I25.
5. Freedman NJ, Liggett SB, Drachman DE, Pei G, Caron MG, Lefkowitz RJ. Phosphorylation and desensitization of the human beta 1-adrenergic receptor. Involvement of G protein-coupled receptor kinases and cAMP-dependent protein kinase. J Biol Chem 1995; 270: 17953-61.
6. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1984; 311: 819-23.
7. Rector TS, Olivari MT, Levine TB, Francis GS, Cohn JN. Predicting survival for an individual with congestive heart failure using the plasma norepinephrine concentration. Am Heart J 1987; 114: 148-52.
8. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1410-20.
9. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure: relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. Circulation 1993; 87 (Suppl VI): VI40-VI48.
10. Sigurdsson A, Amtorp O, Gundersen T, Nilsson B, Jouko R, Swedberg K. Neurohormonal activation in patients with mild or moderately severe congestive heart failure and effects of ramipril. Br Heart J 1994; 72: 422-7.
11. Moe GW, Rouleau JL, Charbonneau L, et al. Neurohormonal activation in severe heart failure: relations to patient death and the effect of treatment with flosequinan. Am Heart J 2000; 139: 587-95.
12. Francis GS, Benedict CR, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. Circulation 1990; 82: 1724-9.
13. Isnard R, Pousset F, Trochu J, et al. Prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 2000; 86: 417-21.
14. Atherton JJ, Blackman DJ, Moore TD, et al. Diastolic ventricular interaction in chronic heart failure: relation to heart rate variability and neurohumoral status. Heart Vessels 1998; 13: 269-77.
15. Azevedo ER, Newton GE, Floras JS, Parker JD. Reducing cardiac filling pressure lowers norepinephrine spillover in patients with chronic heart failure. Circulation 2000; 101: 2053-9.
16. Francis G. Receptor system involved in norepinephrine release in heart failure: focus on dopaminergic system. Clin Cardiol 1995; 18 (Suppl I): I13-I16.
17. Leuenberger U, Kenney G, Davis D, Clemson B, Zelis R. Comparison of norepinephrine and isoproterenol clearance in congestive heart failure. Am J Physiol 1992; 263: H56-H60.
18. Goldsmith SR, Simon AB, Miler E. Effect of digitalis on norepinephrine kinetics in congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 858-63.
19. Eckberg DL, Sleight P. Human baroreflexes in health and disease. In: Eckberg DL, Sleight P, eds. Oxford: Clarendon Press, 1992: 399-436.
20. Wang W, Chen JS, Zucker IH. Carotid sinus baroreceptor sensitivity in experimental heart failure. Circulation 1990; 81: 1959-66.
21. Townend JN, Al-Ani M, West JN, Littler WA, Coote JH. Modulation of cardiac autonomic control in humans by angiotensin II. Hypertension 1995; 25: 1270-5.
22. Osterziel KJ, Dietz R, Schmid W, Mikulaschek K, Manthey J, Kubler W. ACE inhibition improves vagal reactivity in patients with heart failure. Am Heart J 1990; 120: 1120-9.
23. Marin-Neto JA, Pintya AO, Gallo L Jr, Marciel BC. Abnormal baroreflex control of heart rate in decompensated congestive heart failure and reversal after compensation. Am J Cardiol 1991; 67: 604-10.
24. Ellenbogen KA, Mohanty PK, Szentpetery S, Thames MD. Arterial baroreflex abnormalities in heart failure: reversal after orthotopic cardiac transplantation. Circulation 1989; 79: 51-8.
25. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. N Engl J Med 1971; 285: 877-83.
26. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. Circulation 1997; 96: 3450-8.
27. La Rovere MT, Pinna GD, Mortara A. Assessment of baroreflex sensitivity. In: Malik M, ed. Clinical guide to cardiac autonomic tests. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1998: 257-81.
28. Ludbrook J, Mancia G, Ferrari G, Zanchetti A. The variable pressure neck chamber method for studying the carotid baroreflex in man. Clin Sci Mol Med 1977; 53: 165-71.
29. Sopher SM, Smith ML, Eckberg DL, Fritsch JM, Dibner-Dunlap ME. Autonomic pathophysiology in heart failure:

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Mon, 09 Feb 2026, 09:46:38

carotid baroreceptor-cardiac reflexes. Am J Physiol 1990; 259: H689-H696.
30. Osterziel KJ, Hanlein D, Willenbrock R, Eichhorn C, Luft E, Dietz R. Baroreflex sensitivity and cardiovascular mortality in patients with mild to moderate heart failure. Br Heart J 1995; 73: 517-22.
31. Sleight P, La Rovere MT, Mortara A, et al. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? Clin Sci (Colch) 1995; 88: 103-9.
32. Bernardi L, Bianchini B, Spadacini G, et al. Demonstrable cardiac reinnervation after human heart transplantation by carotid baroreflex modulation of RR interval. Circulation 1995; 92: 2895-903.
33. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Frequency dependent response of arterial baroreceptors in heart failure: predominance of modulation of heart rate and blood pressure in the very low frequency bands. (abstr) J Am Coll Cardiol 1998; 31: 48A.
34. Maestri R, Pinna GD, Mortara A, et al. Assessing baroreflex sensitivity in post-myocardial infarction patients: comparison of spectral techniques and phenylephrine. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 344-51.
35. Johnson JM, Rowell LB, Niederberger M, Eisman MM. Human splanchnic and forearm vasoconstrictor responses to reductions of right atrial and aortic pressures. Circ Res 1974; 34: 515-24.
36. Mohanty PK, Arrowood JA, Ellenbogen KA, Thames MD. Neurohumoral and hemodynamic effects of lower body negative pressure in patients with congestive heart failure. Am Heart J 1989; 118: 78-85.
37. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders US, et al. Sympathoinhibitory responses to digitalis glicosides in heart failure patients. Direct evidence from sympathetic neural recordings. Circulation 1989; 80: 65-77.
38. Sterns DA, Ettinger SM, Gray KS, et al. Skeletal muscle metaboreceptor exercise responses are attenuated in heart failure. Circulation 1991; 84: 2034-9.
39. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. Circulation 1996; 93: 940-52.
40. Marshall JM. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. Physiol Rev 1994; 74: 543-94.
41. Chua TP, Coats AJ. The reproducibility and comparability of tests of the peripheral chemoreflex: comparing the transient hypoxic ventilatory drive test and the single-breath carbon dioxide response test in healthy subjects. Eur J Clin Invest 1995; 25: 887-92.
42. Chua TP, Clark AL, Amadi AA, Coats AJ. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 650-7.
43. Francis DP, Willson K, Davies LC, Coats AJ, Piepoli M. Quantitative general theory for periodic breathing in chronic heart failure and its clinical implications. Circulation 2000; 102: 2214-21.
44. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 272-6.
45. Lanfranchi PA, Bragiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. Circulation 1999; 99: 1435-40.
46. 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. Circulation 1996; 93: 1043-65.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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: 246-52.
51. Rocchetti M, Malfatto G, Lombardi F, Zaza A. Role of the input/output relation of sinoatrial myocytes in cholinergic modulation of heart rate variability. J Cardiovasc Electrophysiol 2000; 11: 522-30.
52. Binder T, Frey B, Porenta G, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients awaiting cardiac transplantation. Pacing Clin Electrophysiol 1992; 15: 2215-20.
53. Takase B, Kurita A, Noritake M, et al. Heart rate variability in patients with diabetes mellitus, ischemic heart disease, and congestive heart failure. J Electrocardiol 1992; 25: 79-88.
54. Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, Trelase RB, Harper RM. Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure. Am J Cardiol 1992; 123: 704-10.
55. Counihan PJ, Fei L, Bashir Y, Farrel TG, Haywood GA, McKenna WJ. Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy. Association with clinical and prognostic features. Circulation 1993; 88: 1682-90.
56. Brouwer J, van Veldhuisen DJ, Man in't Veld AJ, et al, for the Dutch Ibopamine Multicenter Trial Study Group. 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: 1183-9.
57. Mortara A, Tavazzi L. Prognostic implications of autonomic nervous system analysis in chronic heart failure: role of heart rate variability and baroreflex sensitivity. Arch Gerontol Geriatr 1996; 23: 265-75.
58. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1997; 79: 1645-50.
59. Szabo BM, van Veldhuisen DJ, van der Veer N, Brouwer J, De Graeff PA, Crijns HJGM. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1997; 79: 978-80.
60. Yi G, Goldman JH, Keeling PJ, Reardon M, McKenna WJ, Malik M. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. Heart 1997; 77: 108-14.
61. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). Circulation 1998; 98: 1510-6.
62. Wijbenga JA, Balk AH, Meij SH, Simoons ML, Malik M. Heart rate variability index in congestive heart failure: relation to clinical variables and prognosis. Eur Heart J 1998; 19: 1719-24.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Mon, 09 Feb 2026, 09:46:38

63. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. 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: 1203-7.
64. Bonaduce D, Petretta M, Marciano F, et al. Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure. Am Heart J 1999; 138: 273-84.
65. La Rovere MT, Mortara A, Maestri R, et al. Reduced low frequency at power spectral analysis of heart rate variability is a powerful predictor of arrhythmic mortality in chronic heart failure. (abstr) Circulation 1999; 100: I-297.
66. 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.
67. Lucreziotti S, Gavazzi A, Scelsi L, et al. Five-minute recording of heart rate variability in severe chronic heart failure: correlates with right ventricular function and prognostic implications. Am Heart J 2000; 139: 1088-95.
68. Makikallio TH, Huikuri HV, Hintze U, et al. Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. Am J Cardiol 2001; 87: 178-82.
69. Jung J, Heisel A, Tscholl D, Fries R, Schieffer H, Ozbek C. Assessment of heart rate variability by using different commercially available systems. Am J Cardiol 1996; 78: 118-20.
70. Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. Physiol Rev 1979; 59: 919-57.
71. Wallin G. Intraneural recording and autonomic function in man. In: Bannister R, ed. Autonomic failure. London: Oxford University Press, 1983: 36-51.
72. Sanders JS, Mark AL, Ferguson DW. Importance of aortic baroreflex in regulation of sympathetic responses during hypotension: evidence from direct sympathetic nerve recordings in man. Circulation 1989; 79: 83-92.
73. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS. Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic neural activity in normal humans and patients with heart failure. Evidence from direct microneurographic recordings. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 1125-34.
74. Leimbach WN, Wallen G, Victor RG, Alyward PE, Sudlof G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. Circulation 1986; 73: 913-9.
75. Elam M, Casale R, La Rovere MT, Mortara A, Tavazzi L. Is sympathetic neural hyperactivity in chronic heart failure affected by heart transplantation? Eur Heart J 1993; 14: 521-5.
76. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. Circulation 1995; 92: 3206-11.
77. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, et al. Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. Circulation 1997; 96: 1173-9.
78. Sverrisdottir YB, Rundqvist B, Johannsson G, Elam M. Sympathetic neural burst amplitude distribution: a more specific indicator of sympathoexcitation in human heart failure. Circulation 2000; 102: 2076-81.
79. 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.
80. Lower RR, Stofer RR, Shumway NE. Homovital transplantation of the heart. J Thorac Cardiovasc Surg 1961; 41: 196-204.
81. Blanche C, Czer LS, Valenza M, Trento A. Alternative technique for orthotopic heart transplantation. Ann Thorac Surg 1994; 57: 765-7.
82. Willman VL, Cooper T, Cian LG, Hanlon CR. Neural responses following autotransplantation of the canine heart. Circulation 1963; 27: 713-6.
83. Kontos HA, Thames MD, Lower RR. Responses to electrical and reflex autonomic stimulation in dogs with cardiac transplantation before and after reinnervation. J Thorac Cardiovasc Surg 1970; 59: 382-92.
84. Kaye MP, Randall WC, Hageman GR, Geis WP, Priola DV. Chronology and mode of reinnervation of the surgically denervated canine heart: functional and chemical correlates. Am J Physiol 1977; 2: H431-H437.
85. Peiss CN, Cooper T, Willman VL, Randall WC. Circulatory responses to electrical and reflex activation of the nervous system after cardiac denervation. Circ Res 1966; 19: 153-66.
86. Murphy DA, Thompson GW, Ardell JL, et al. The heart reinnervates after transplantation. Ann Thorac Surg 2000; 69: 1769-81.
87. Stark RP, McGinn AL, Wilson RF. Chest pain in cardiac transplant recipients. N Engl J Med 1991; 324: 1791-4.
88. Buda A, Fowles RA, Harrison DC. Coronary artery spasm in the denervated transplanted human heart. Am J Med 1981; 70: 1144-6.
89. Quigg RJ, Rocco MB, Gauthier DF, Creager MA, Hartley LH, Colucci WS. Mechanisms of the attenuated peak heart rate response to exercise after orthotopic cardiac transplantation in humans. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 338-44.
90. Kaye DM, Esler M, Kingwell B, et al. Functional and neurochemical evidence for partial cardiac sympathetic reinnervation after cardiac transplantation in humans. Circulation 1993; 88: 1110-8.
91. Burke MN, McGinn L, Homans DC, Christensen BV, Kubo SH, Wilson RF. Evidence for functional sympathetic reinnervation of left ventricle and coronary arteries after orthotopic cardiac transplantation in humans. Circulation 1995; 91: 72-8.
92. Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT, Simon A, White CW, Laxson DD. Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans. Circulation 1991; 83: 1210-20.
93. Wilson RF, Laxson DD, Christensen BV, McGinn AL, Kubo SH. Regional differences in sympathetic reinnervation after human orthotopic cardiac transplantation. Circulation 1993; 88: 165-71.
94. Halpert I, Goldberg AD, Levine AB, et al. Reinnervation of the transplanted human heart as evidenced from heart rate variability studies. Am J Cardiol 1996; 77: 180-3.
95. Ramaekers D, Ector H, Aubert A, Vanhaecke J, Cleemput JV, Van de Werf F. Heart rate variability after cardiac transplantation in humans. Pacing Clin Electrophysiol 1996; 19: 2112-9.
96. Fallen EL, Kamath MV, Ghista DN, Fitchett D. Spectral analysis of heart rate variability following human heart transplantation: evidence for functional reinnervation. J Auton Nerv Syst 1988; 23: 199-206.
97. Tio RA, Reijners A, van Veldhuisen DJ, Van der Berg MP. Autonomic reinnervation after heart transplantation in man. (abstr) Eur Heart J 1996; 17: 65.
98. Bernardi L, Keller F, Sanders M, et al. Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart. J Appl Physiol 1989; 67: 1447-55.
99. Wilson RF, Johnson TH, Haidet GC, Kubo SH, Mianuelli M. Sympathetic reinnervation of the sinus node and exercise hemodynamics after cardiac transplantation. Circulation 2000; 101: 2727-33.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Mon, 09 Feb 2026, 09:46:38

100. Arronwood JA, Goudreau E, Minisi AJ, Davis AB, Mohanty PK. Evidence against reinnervation of cardiac vagal afferents after human orthotopic cardiac transplantation. Circulation 1995; 92: 402-8.
101. Raczak G, La Rovere MT, Mortara A, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in patients early after heart transplantation: lack of parasympathetic reinnervation. J Heart Lung Transplant 1999; 18: 399-406.
102. Uberfuhr P, Frey AW, Reichart B. Vagal reinnervation in the long term after orthotopic heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2000; 19: 946-50.
103. Fitzpatrick AP, Banner N, Cheng A, Yacoub M, Sutton R. Vasovagal reaction may occur after orthotopic heart transplantation. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 1132-7.
104. Morgan-Hughes NJ, Dark JH, McComb JM, Kenny RA. Vasovagal reactions after heart transplantation. (abstr) J Am Coll Cardiol 1993; 22: 2059.
105. Scherrer U, Vissing S, Morgan BJ, Hanson P, Victor RG. Vasovagal syncope after infusion of a vasodilator in a heart transplant recipient. N Engl J Med 1990; 322: 602-4.
106. Wallin BG, Sundlof G. Sympathetic outflow to muscles during vasovagal syncope. J Auton Nerv Syst 1982; 6: 287-91.
107. Bernardi L, Valenti C, Wdowczyck-Szulc J, et al. Influence of type of surgery on the occurrence of parasympathetic reinnervation after cardiac transplantation. Circulation 1998; 97: 1368-74.
108. La Rovere MT, Mortara A, Assandri J, et al. The analysis of baroreceptor reflexes allows identification of different patterns of reinnervation after heart transplantation. (abstr) Eur Heart J 1998; 19: 304.