

Effetto della riabilitazione cardiovascolare sulla variabilità del ciclo RR dopo un primo infarto miocardico acuto non complicato

Alessandro Carunchio, Maria Stella Fera, Loretta Bordi, Renata Daniele, Francesco Rulli, Claudio Coletta, Maurizio Burattini, Gabriella Greco, Maria Margherita Martinelli, Andrea Porzio, Francesca Lumia, Vincenzo Ceci

Divisione di Cardiologia, Ospedale Santo Spirito, Roma

Key words:

Myocardial infarction;
Cardiac rehabilitation;
Sympatho-vagal balance.

Background. The aim of this study was to verify the changes in the autonomic balance by means of heart rate variability assessment in patients with myocardial infarction referred for cardiac rehabilitation.

Methods. We studied 122 patients (79 males, 43 females, mean age 56 ± 5 years), with a first uncomplicated myocardial infarction (anterior 48, thrombolysis 72), Killip class 1, preserved left ventricular function (ejection fraction $49 \pm 6\%$). All patients were free of inducible residual ischemia. Four weeks after myocardial infarction, patients were randomized into two groups; Group 1 (n = 58) referred for an 8 week cardiac rehabilitation program (scheduled: 24 sessions); Group 2 (n = 64): normal daily physical activity. During a 24-hour Holter ECG monitoring the following parameters were calculated in pharmacological wash-out at randomization (T0) and at the end of cardiac rehabilitation/control period (T1): mean value of RR intervals (RR), its standard deviation (SDNN), pNN50, rMSSD in the time domain; low frequency (LF) and high frequency (HF) value and the LF/HF ratio in the frequency domain. T1-T0 changes in percent values ($\Delta\%$) were considered and compared between the two groups.

Results. Thirty-one patients were excluded from the study either for insufficient adhesion to the cardiac rehabilitation program (< 13 sessions, 22 patients) or recurrent ischemia (3 Group 1 patients and 3 Group 2 patients) and non-assessable 24-hour Holter ECG monitoring (3 patients). Thirty-one Group 1 patients and 60 Group 2 patients completed the study with a first and a second 24-hour Holter ECG monitoring performed at 30 ± 3 days and 60 ± 4 days respectively. At the same time an ergospirometric test was performed to evaluate cardiopulmonary function by means of exercise time, maximum oxygen consumption, anaerobic threshold, exercise time at the anaerobic threshold, and maximum oxygen consumption at the anaerobic threshold. Twenty-eight Group 1 patients and 44 Group 2 patients completed the study with a first and a second ergospirometric test. Baseline heart rate variability parameters were comparable in the two groups. During the observation period only in Group 1 patients heart rate variability parameters changed significantly: RR (Group 1 = $+18.3 \pm 21.3$; Group 2 = $+4.2 \pm 5.2$, $p = 0.000$), pNN50 (Group 1 = 45.0 ± 38.9 ; Group 2 = $+24.2 \pm 34.7$, $p = 0.011$), HF (Group 1 = $+81.6 \pm 124$; Group 2 = -28.7 ± 75.4 , $p = 0.014$) and LF/HF ratio (Group 1 = -26.0 ± 16.1 ; Group 2 = -4.9 ± 6.1 , $p = 0.062$). There were no significant differences in SDNN, rMSSD and LF. A linear correlation between Δ LF/HF ratio and baseline LF/HF ratio values was found in Group 1 ($r = 0.489$, $p = 0.006$), whereas no correlation was found between this parameter and age, ejection fraction, creatine phosphokinase, and infarct localization. Group 1 patients had a significant improvement in exercise tolerance compared to Group 2 patients.

Conclusions. A cardiac rehabilitation program positively modifies the sympatho-vagal balance in patients with uncomplicated myocardial infarction, increasing the parasympathetic tone and exercise tolerance.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (2): 241-249)

Ricevuto il 22 luglio 1999; nuova stesura il 24 novembre 1999; accettato il 30 novembre 1999.

Per la corrispondenza:

Dr. Alessandro Carunchio
Via Conca D'Oro, 146
00141 Roma

Recentemente sono state fornite numerose evidenze della relazione tra sistema nervoso autonomo e morte cardiaca improvvisa. In particolare l'iperattività simpatica ed il ridotto tono vagale favoriscono l'instabilità elettrica del miocardio e quindi l'innescio di tachiaritmie ventricolari maligne¹⁻³. D'altra parte l'attivazione vagale esercita un effetto protettivo ed antifibrillatorio come confermato dalla prevenzione

della fibrillazione ventricolare che si ottiene mediante stimolazione elettrica diretta del vago in cani predisposti alla morte improvvisa durante ischemia acuta provocata⁴.

Lo studio della variabilità della frequenza cardiaca attraverso l'analisi dell'intervallo RR (variabilità RR) è una metodica non invasiva in grado di fornire informazioni sui meccanismi nervosi di controllo della funzione cardiovascolare ed in parti-

colare sulla modulazione simpatica e vagale del nodo del seno⁵⁻⁹. Fin dai primi studi sulla variabilità del ciclo RR è stato possibile mettere in evidenza un suo possibile impiego anche in campo clinico in seguito all'osservazione che una drastica riduzione della variabilità RR si associava ad un significativo aumento della mortalità cardiaca nel postinfarto^{5,9-13}. Ulteriori studi hanno evidenziato che la riduzione della variabilità RR risulta un fattore di rischio indipendente dalla frazione di eiezione, dalla funzione ventricolare sinistra, dalle aritmie spontanee od inducibili e dalla presenza di potenziali tardivi ventricolari^{11,14-17}. Questo dato è stato confermato più recentemente anche in un ampio gruppo di pazienti sottoposti a trombolisi¹⁸.

Studi clinici che hanno analizzato gli indici di variabilità del ciclo RR nel dominio del tempo e della frequenza¹¹⁻¹⁴ e la sensibilità barorecettoriale¹⁹⁻²² hanno evidenziato che il controllo autonomo della funzione cardiovascolare risulta alterato subito dopo un infarto miocardico acuto a partire da poche ore a 2-3 settimane dopo l'evento acuto. Dalla quarta settimana successiva all'infarto miocardico acuto si osserva un progressivo recupero spontaneo, seppure non completo, della variabilità RR e del bilancio simpato-vagale che raggiunge il suo valore stabile dopo 6-12 mesi^{12,15,19,23}. Questo miglioramento coincide con il declino del picco di incidenza di morte cardiaca improvvisa²⁴. L'insieme di questi dati porta alla considerazione che un incremento precoce dell'attività vagale possa svolgere un effetto protettivo verso la morte cardiaca improvvisa.

L'esercizio fisico può modificare il bilancio simpato-vagale e, in un modello sperimentale, è l'unico intervento in grado di incrementare la soglia di fibrillazione ventricolare²⁵. In tal senso differisce dalla scopolamina che, per quanto efficace nel modificare gli indici clinici di bilancio simpato-vagale²⁶, tuttavia non modifica la soglia di fibrillazione ventricolare nell'animale²⁷. La riabilitazione cardiovascolare, in effetti, appare ridurre il rischio di morte improvvisa²⁸.

Scopo del nostro studio è duplice: 1) verificare l'effetto di un ciclo di riabilitazione cardiovascolare sul bilancio simpato-vagale, espresso dallo studio della variabilità del ciclo RR, in pazienti sopravvissuti ad un primo infarto miocardico acuto non complicato; 2) rilevare la presenza di eventuali correlazioni tra le modificazioni della variabilità RR e parametri clinici e strumentali basali.

Materiali e metodi

Sono stati considerati tutti i pazienti con primo infarto miocardico acuto non complicato, in classe Killip 1, ricoverati dal settembre 1996 al giugno 1998 presso la nostra Divisione di Cardiologia. Sono stati esclusi a priori i pazienti con età > 75 anni, angina instabile, ischemia inducibile postinfartuale, scompenso cardiaco congestizio (classe funzionale NYHA \geq 2), fibrilla-

zione atriale, malattia del nodo del seno, blocco di branca sinistra, presenza di pacemaker, diabete mellito, inabilità a svolgere attività fisica.

Sono stati arruolati 122 pazienti consecutivi (79 maschi, 43 femmine), con età media 56 ± 5 anni, sopravvissuti ad un primo infarto miocardico acuto. La sede era anteriore in 48 pazienti (40%), 72 pazienti sono stati sottoposti a fibrinolisi (60% dei casi), la frazione di eiezione media era $49 \pm 6\%$; 58 pazienti sono stati randomizzati a ciclo di riabilitazione (Gruppo 1) e 64 pazienti sono stati randomizzati a gruppo di controllo (Gruppo 2).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti in quinta-settima giornata dall'infarto, durante trattamento farmacologico, ad esame ecocardiografico bidimensionale per valutazione della frazione di eiezione con metodo di Simpson modificato. La presenza di ischemia residua era esclusa con un test ergometrico massimale o, in caso di incapacità all'esercizio, mediante un esame ecocardiografico durante stimolazione con dobutamina con aggiunta di atropina (dosi scalari da 0.25 a 1 mg) in caso di frequenza cardiaca massima < 85% della frequenza cardiaca massima teorica. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: il Gruppo 1 veniva indirizzato a graduale ripresa delle usuali attività ed era intrapreso un ciclo di riabilitazione cardiovascolare ambulatoriale; al Gruppo 2 era raccomandata una graduale ripresa delle usuali attività e l'inizio della riabilitazione cardiologica era rinviata a 2 mesi dall'episodio infartuale; tali pazienti costituivano il gruppo di controllo. Per i pazienti di entrambi i gruppi era prevista una valutazione basale della variabilità RR a 4 settimane dall'evento acuto ed una seconda valutazione dopo 8 settimane dalla precedente mediante registrazione elettrocardiografica delle 24 ore secondo Holter. Entrambe le valutazioni venivano eseguite in wash-out farmacologico, in regime ambulatoriale e con attività fisica limitata alle comuni attività fisiche giornaliere, evitando sforzi. Nel corso della seconda registrazione si raccomandava di ripetere l'attività svolta nelle precedenti 24 ore di registrazione sulla falsariga del diario precedente. Le registrazioni con elevata incidenza di aritmie (> 40 battiti ectopici/ora) o di cattiva qualità tecnica venivano scartate ed il paziente escluso dallo studio.

In una fase successiva all'inizio dello studio, divenuto disponibile per il centro un apparecchio per ergospirometria, i pazienti sono stati sottoposti a test cardiopolmonare per la valutazione del tempo di esercizio, del consumo massimo di ossigeno, della soglia anaerobica, del tempo di esercizio e del consumo massimo di ossigeno alla soglia anaerobica ad 1 mese dall'evento e dopo 8 settimane.

Il programma di riabilitazione cardiovascolare ambulatoriale prevedeva 1 ora al giorno per 3 volte la settimana di esercizi calistenici e di attività alla cyclette per la durata di 8 settimane. Le sedute di riabilitazione venivano seguite da un fisioterapista specializzato in riabilitazione cardiovascolare e da un infermiere pro-

fessionale con la supervisione di un cardiologo. L'intensità dell'esercizio era monitorizzata mediante la rilevazione della frequenza cardiaca che non doveva superare il 75% della frequenza massima teorica prevista in base all'età del paziente e limitata dai sintomi. I pazienti che non avevano eseguito un numero di sedute di riabilitazione > 50% del totale previsto (24 sedute) venivano esclusi dallo studio.

Il protocollo di studio era stato preventivamente approvato dal Comitato Etico della nostra Azienda Ospedaliera ed i pazienti sottoscrivevano il consenso informato alla partecipazione allo studio.

Misure. La registrazione elettrocardiografica ambulatoriale delle 24 ore secondo Holter era effettuata con registratore commerciale Ela Medical e la lettura era eseguita mediante analizzatore Elatec V3.03 B (Ela Medical, Le Plessis-Robinson, Francia) dotato di software dedicato per la valutazione della variabilità del ciclo RR nel dominio del tempo e della frequenza. I battiti prematuri atriali e ventricolari ed i successivi intervalli erano eliminati automaticamente dall'analisi con la possibilità di controllo ed eventuale modifica manuale da parte dell'operatore. Sono state prese in esame le seguenti misure nel dominio del tempo: 1) il valore medio di tutti gli intervalli RR normali espresso in ms e la sua deviazione standard espressa in ms (SDNN) che rappresenta la radice quadrata della varianza ed è una misura complessiva della variabilità del ciclo RR e riflette tutte le componenti cicliche responsabili della variabilità nel periodo di registrazione; 2) la radice quadrata della media delle differenze quadratiche tra ogni successivo intervallo RR (rMSSD) in ms; 3) la percentuale di intervalli RR successivi che differivano di più di 50 ms (pNN50%) rispetto agli intervalli RR totali. Per quanto riguarda l'analisi nel dominio della frequenza era valutata la potenza spettrale totale (espressa in ms^2) e le sue componenti spettrali a frequenza ultrabassa e molto bassa (da 0 a 0.038 Hz), bassa frequenza (LF) da 0.039 a 0.159 Hz in ms^2 e alta frequenza (HF) da 0.160 a 0.4 Hz. La potenza totale e le componenti spettrali per bande di frequenza erano valutate ma venivano incluse nell'analisi solo i valori di LF e HF ed il rapporto LF/HF come indice di bilancio simpato-vagale. Ai valori più elevati di questo rapporto viene attribuito il significato di una predominanza dell'attività nervosa simpatica⁷.

I parametri presi in esame nel test cardiopolmonare erano: tempo di esercizio espresso in minuti, consumo di ossigeno al picco espresso in ml/kg/min, la soglia anaerobica, il tempo di esercizio alla soglia anaerobica espresso in secondi, il consumo di ossigeno alla soglia anaerobica (ml/kg/min). Inoltre è stata valutata la variazione (Δ) tra primo e secondo test.

Analisi statistica. I risultati sono espressi come valore medio \pm DS. Il confronto statistico tra gruppo di controllo e gruppo riabilitazione è stato eseguito, per quan-

to riguarda le variabili di base, con il test t di Student per dati non appaiati in caso di variabili continue o con test del χ^2 (con correzione di Yates) in caso di variabili categoriche. Un test intervallare per misure ripetute prima e dopo trattamento negli stessi individui è stato eseguito mediante test t di Student per dati appaiati nel Gruppo 1 e nel Gruppo 2. È stata inoltre valutata la differenza percentuale tra valore basale (T0) ed a 60 giorni (T1) per singolo paziente, per i parametri esaminati, e quindi confrontata la differenza percentuale media e deviazione standard con test t di Student. La correlazione tra valori basali e differenza tra prima e dopo trattamento è stata eseguita mediante test di correlazione lineare. Un valore di $p \leq 0.05$ era considerato statisticamente significativo.

Risultati

Dei 122 pazienti arruolati, 22 pazienti del Gruppo 1 sono stati esclusi dallo studio perché avevano eseguito un numero insufficiente di sedute di riabilitazione, 2 pazienti per registrazione Holter non soddisfacente e 3 pazienti per recidiva ischemica precoce successiva alla randomizzazione. Nel Gruppo 2 sono stati esclusi 3 pazienti per recidiva ischemica precoce ed uno per registrazione Holter non soddisfacente. Nella tabella I sono indicate le caratteristiche basali dei pazienti dei due gruppi inclusi nello studio: non vi erano differenze significative per quanto riguarda le variabili considerate né per il trattamento farmacologico in atto.

Tabella I. Caratteristiche basali dei due gruppi.

	Gruppo 1 (n = 31)	Gruppo 2 (n = 60)	p
Età (anni)	55 \pm 8	56 \pm 9	NS
Sesso (M/F)	24/7	50/10	NS
IMA anteriore/inferiore	11/20	26/34	NS
Terapia trombolitica (n=)	14 (45%)	28 (46.6%)	NS
Tempo pre-fibrinolisi (ore)	2 \pm 2.5	2 \pm 3	NS
Picco CPK (UI/l)	2067 \pm 2008	2014 \pm 1893	NS
Frazione di eiezione (%)	49 \pm 5.9	48 \pm 8	NS

CPK = creatinfosfochinasi; IMA = infarto miocardico acuto.

La registrazione Holter delle 24 ore risultava eseguita a 30 \pm 3 giorni dopo l'infarto miocardico acuto (T0) e dopo ulteriori 60 \pm 4 giorni (T1).

Non vi era inoltre differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quanto riguarda i parametri basali della variabilità RR che sono evidenziati in tabella II. Sebbene le differenze tra i due gruppi non siano statisticamente significative, deve essere preso in considerazione il fatto che i pazienti del gruppo training presentano di base valori di frequenza cardiaca più elevata e di bilancio simpato-vagale più alterati.

Tabella II. Caratteristiche basali della variabilità del ciclo RR nel dominio del tempo nei due gruppi.

	RR medio (ms)	SDNN (ms)	pNN50 (%)	rMSSD (ms)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF
Gruppo 1 T0	790 ± 230	114 ± 25	4.5 ± 2.6	25.6 ± 6.5	535 ± 365	103 ± 79	5.7 ± 2.0
Gruppo 2 T0	810 ± 420	116 ± 23	6.3 ± 5.1	28.7 ± 11.2	594 ± 390	174 ± 234	4.8 ± 2.5
p =	0.074	0.847	0.107	0.149	0.485	0.107	0.116

Effetto della riabilitazione cardiologica sui parametri di variabilità della frequenza cardiaca. Dopo 8 settimane nel gruppo trattato con riabilitazione cardiologica sono state rilevate significative modificazioni nei parametri di variabilità del ciclo RR rispetto a quelle presenti nei pazienti del gruppo di controllo. I risultati sono riportati nella tabella III per quanto riguarda il confronto tra prima e seconda valutazione nell'ambito di ciascun gruppo. Nella tabella IV è riportato il valore di p per quanto riguarda il confronto tra media e deviazione standard della differenza espressa in percentuale tra i valori rilevati alla prima e seconda valutazione.

Vi è differenza statisticamente significativa tra incremento del ciclo RR medio osservato nel gruppo riabilitazione rispetto a quello rilevato nel gruppo controllo, evidenziando la capacità della terapia riabilitativa, e quindi del training fisico, nel ridurre la frequenza cardiaca media.

Non sono state evidenziate modificazioni significative per quanto riguarda la deviazione standard del ciclo RR.

Considerando, al posto dei valori medi di SDNN, le variazioni riscontrate rispetto al 25° percentile della nostra popolazione che è risultato 89 ms, sono stati trovati 23 pazienti su 91 con SDNN < 89 ms (14/60 pari al 23.3% del Gruppo 2 e 9/31 pari al 29% del Gruppo 1). Dopo 8 settimane 5 pazienti su 14 (36%) del Gruppo 2 e 6 pazienti su 9 (71%) del Gruppo 1 presentavano un aumento di SDNN a valori = 89 ms con differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Al contrario 6/46 (12%) del Gruppo 2 e 2/22 (9%) del Gruppo 1 presentavano un passaggio da valori > 89 ms di SDNN a valori di poco inferiori ad 89 ms.

È stata rilevata una differenza significativa tra valore iniziale e valore finale nel gruppo riabilitazione cardiologica per parametri di variabilità del ciclo RR quali pNN50 (da 4.5 ± 2.6 a 6.1 ± 3.3, p = 0.032), rMSSD (da 25.6 ± 6.6 a 28.9 ± 7.1, p = 0.069) e rapporto LF/HF (da 5.6 ± 2.0 a 4.2 ± 1.8, p = 0.003). Vi era inoltre incremento nel Gruppo 1 dei valori di LF (da 535 ± 365 a 599 ± 362, p = 0.031) e di HF (da 103 ± 79 a 178 ± 195, p = 0.003).

Tabella III. Modificazioni dei parametri di variabilità del ciclo RR nel dominio del tempo tra T0 e T1 nell'ambito di ciascun gruppo.

	RR medio (ms)	SDNN (ms)	pNN50 (%)	rMSSD (ms)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF
Gruppo 1 T0	790 ± 230	114 ± 25	4.5 ± 2.6	25.6 ± 6.6	535 ± 365	103 ± 79	5.6 ± 2.0
Gruppo 1 T1	950 ± 320	119 ± 25	6.1 ± 3.3	28.9 ± 7.1	599 ± 362	178 ± 195	4.2 ± 1.8
p =	0.029	0.449	0.032	0.069	0.031	0.003	0.000
Gruppo 2 T0	810 ± 420	116 ± 23	6.3 ± 5.1	28.7 ± 11.2	594 ± 390	174 ± 235	4.8 ± 2.5
Gruppo 2 T1	833 ± 210	119 ± 21	7.3 ± 5.0	30.2 ± 11.9	624 ± 412	165 ± 145	4.5 ± 2.2
p =	0.705	0.430	0.275	0.474	0.486	0.784	0.096

Tabella IV. Confronto della modificazione dei parametri di variabilità del ciclo RR fra T0 e T1 nel dominio del tempo nei due gruppi.

	RR medio (ms)	SDNN (ms)	pNN50 (%)	rMSSD (ms)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF
Gruppo 1 T0	790 ± 230	114 ± 25	4.5 ± 2.6	25.6 ± 6.6	535 ± 365	103 ± 79	5.7 ± 2.0
Gruppo 1 T1	950 ± 320	119 ± 25	6.1 ± 3.3	28.8 ± 7.1	599 ± 362	178 ± 195	4.2 ± 1.8
Media delle differenze %	+18.3 ± 21.3	+6.0 ± 19.8	+45.0 ± 38.9	+12.5 ± 10.6	+26.7 ± 59.6	+81.6 ± 124	-26.0 ± 16.1
Gruppo 2 T0	810 ± 420	116 ± 23	6.3 ± 5.1	28.7 ± 11.3	594 ± 390	174 ± 235	4.8 ± 2.5
Gruppo 2 T1	833 ± 210	119 ± 21	7.3 ± 5.0	30.3 ± 11.9	624 ± 412	165 ± 145	4.5 ± 2.2
Media delle differenze %	+4.2 ± 5.2	+4.8 ± 16.5	+24.2 ± 34.7	8.4 ± 25.1	+18.2 ± 63.9	-28.7 ± 75.4	-4.9 ± 6.1
p =	0.000	0.754	0.011	0.383	0.539	0.014	0.062

195, $p = 0.003$) indicando un aumento del tono vagale. Le modificazioni presenti nel gruppo di controllo non hanno raggiunto valori di significatività.

È stato inoltre eseguito un confronto tra i due gruppi per quanto riguarda la media e la deviazione standard delle differenze percentuali tra prima e seconda valutazione per i parametri di variabilità del ciclo RR nel dominio del tempo e della frequenza. Sono risultate statisticamente differenti tra i due gruppi le variazioni percentuali dell'RR medio (Gruppo 1 = $+18.3 \pm 21.3$; Gruppo 2 = $+4.2 \pm 5.2$, $p = 0.000$), del pNN50 (Gruppo 1 = $+45.0 \pm 38.9$; Gruppo 2 = $+24.2 \pm 34.7$, $p = 0.011$) e per HF (Gruppo 1 = $+81.6 \pm 124$; Gruppo 2 = -28.7 ± 75.4 , $p = 0.014$), mentre, il rapporto LF/HF ha solo mostrato un trend verso la significatività statistica (Gruppo 1 = -26.0 ± 16.1 ; Gruppo 2 = -4.9 ± 6.1 , $p = 0.062$) (Figg. 1 e 2). Non sono risultate significative le differenze percentuali di variazione di SDNN, rMSSD e LF.

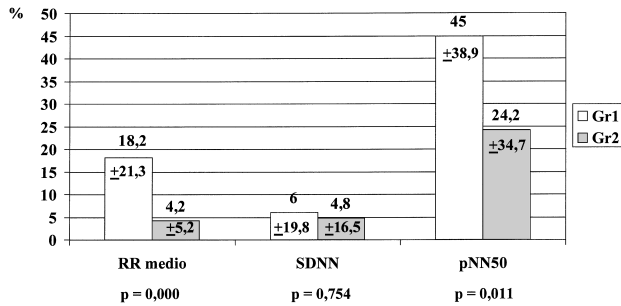


Figura 1. Confronto tra Gruppo 1 e Gruppo 2 della media delle differenze percentuali tra T0 e T1 per i valori di RR medio, SDNN e pNN50.

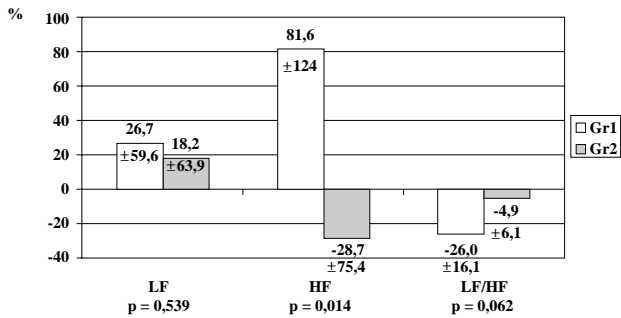


Figura 2. Confronto tra Gruppo 1 e Gruppo 2 della media delle differenze percentuali tra T0 e T1 per i valori di LF, HF e rapporto LF/HF.

Correlazione tra variazione dei parametri di variabilità della frequenza cardiaca e caratteristiche cliniche e strumentali basali. È stata eseguita un'analisi di correlazione lineare tra valore iniziale di pNN50, rMSSD e rapporto LF/HF e la differenza tra valore iniziale e finale degli stessi parametri ($\Delta pNN50$, $\Delta rMSSD$ e $\Delta LF/HF$). Vi era una significativa correlazione tra $\Delta LF/HF$ ed il valore iniziale di rapporto LF/HF con $r = 0.489$ e $p = 0.006$ (Fig. 3) nel senso che a valori basali

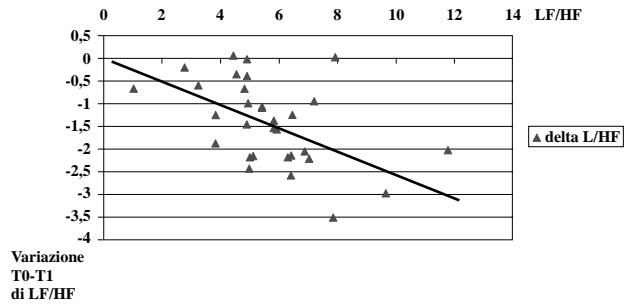


Figura 3. Retta di correlazione lineare tra valore basale di rapporto LF/HF e variazione tra T0 e T1 (ai valori più elevati del rapporto LF/HF corrispondono le riduzioni maggiori del rapporto).

maggiori del rapporto LF/HF corrispondevano valori maggiori di riduzione del rapporto. Per le altre variabili era assente qualsiasi correlazione tra valore basale e delta di variazione.

Test ergospirometrico. Un sottogruppo di pazienti (28 pazienti del Gruppo 1 e 44 pazienti del Gruppo 2) ha eseguito un test ergospirometrico basale e dopo 8 settimane. I risultati del test basale dei gruppi 1 e 2 a confronto sono evidenziati nella tabella V. La differenza tra primo e secondo test dei due gruppi a confronto sono riportati in tabella VI. I pazienti del Gruppo 1 hanno presentato un miglioramento della capacità di lavoro e dei parametri cardiopolmonari significativamente maggiore rispetto al gruppo controllo. In particolare i pazienti che hanno presentato un miglioramento dei parametri ergospirometrici quali tempo di esercizio, tempo di esercizio alla soglia anaerobica e consumo di ossigeno alla soglia anaerobica hanno presentato anche un miglioramento del bilancio simpato-vagale.

Tabella V. Caratteristiche basali dei pazienti.

	Gruppo 1	Gruppo 2
Minuti	8.4 ± 2.1	8.6 ± 2.8
Watts	110.3 ± 27	112.3 ± 34
Doppio prodotto	$26\ 140 \pm 6514$	$27\ 783 \pm 14\ 959$
VO ₂ basale	4.1 ± 1.0	3.9 ± 1.2
VO ₂ alla soglia anaerobica	13.5 ± 2.9	12.9 ± 4.7
VO ₂ max	20.5 ± 5.1	19.4 ± 4.7

Discussione

Dopo un infarto del miocardio è presente una riduzione della variabilità del ciclo RR. Numerosi meccanismi possono essere responsabili dell'alterazione della funzione autonoma dopo infarto del miocardio. La distruzione, secondaria all'infarto, di terminazioni vagali e simpatiche, può alterare il feedback dei centri nervosi più elevati, determinando un incremento della stimolazione simpatica od una riduzione di quella vagale^{15,29-31}. Inoltre, le variazioni nella geometria del

Tabella VI. Risultati del test cardiopolmonare: confronto delle variazioni tra T0 e T1.

	Δ ex time	Δ VO ₂ max	Δ AT time	Δ VO ₂ AT
Gruppo 1	+0.79 \pm 1.8	+0.92 \pm 4.3	+65 \pm 112	+2.41 \pm 3.3
Gruppo 2	+0.07 \pm 1.2	+0.47 \pm 3	+13 \pm 72	+0.54 \pm 2.9
p =	0.049	0.6	0.03	0.023

AT time = soglia anaerobica; ex time = tempo di esercizio in minuti; VO₂ AT = consumo di ossigeno alla soglia anaerobica (ml/kg/min); VO₂ max = consumo di ossigeno al picco (ml/kg/min); Δ = variazione.

cuore, alterata dalla presenza di segmenti necrotici e non contrattili con conseguente stiramento e sollecitazione dei settori vitali, determinano un'elevata attivazione delle fibre afferenti simpatiche cardiache con incremento dell'attività efferente simpatica. Questo aumentato tono simpatico riduce l'attività delle fibre vagali dirette al nodo del seno.

Indipendentemente dal meccanismo responsabile della disfunzione autonoma, questa può alterare la stabilità elettrica del miocardio, facilitando la comparsa di aritmie minacciose per la vita e contribuendo all'incremento della morte improvvisa. Già nel 1987 Kleiger et al.¹⁰ avevano evidenziato l'aumento di mortalità correlato ai gradi più elevati di riduzione della variabilità del ciclo RR. Più recentemente lo studio ATRAMI ha analizzato in modo prospettico, su una popolazione di 1284 pazienti, nel corso di un follow-up medio di 21 \pm 8 mesi, il significato prognostico delle alterazioni del bilancio simpato-vagale in relazione ai tradizionali indicatori di rischio, quali la frazione di eiezione depressa e le aritmie ventricolari frequenti. In questo studio la ridotta variabilità del ciclo RR (deviazione standard < 70 ms) e/o la depressa sensibilità barocettiva (< 3 ms/mmHg) hanno mostrato un elevato valore predittivo per mortalità a 2 anni³².

Il significato prognostico della ridotta variabilità RR è risultato indipendente da altri fattori di rischio quali frazione di eiezione, funzione ventricolare sinistra, aritmie ventricolari¹⁰⁻¹³. Questo dato è stato recentemente messo in discussione da Lanza et al.³³ che in una popolazione di 239 pazienti hanno rilevato una forte associazione tra ridotta variabilità del ciclo RR e mortalità ma non informazioni prognostiche aggiuntive indipendenti rispetto alla frazione di eiezione, alla funzione ventricolare sinistra ed alle aritmie ventricolari.

L'effetto dell'esercizio fisico sul bilancio simpato-vagale è stato valutato da numerosi autori con risultati spesso contrastanti. Uno studio di Mazzuero et al.³⁴ aveva evidenziato come in pazienti con frazione di eiezione depressa dopo un infarto miocardico acuto era necessario un lungo periodo di riabilitazione per ottenere un miglioramento del tono vagale. Malfatto et al.³⁵ avevano evidenziato un miglioramento della variabilità RR dopo un programma di riabilitazione di almeno 8 settimane. In un altro studio³⁶ era stato dimostrato come il training fisico, eseguito in regime di ricovero, migliorasse la capacità di esercizio ma non il recupero del

tono neurovegetativo a livello cardiaco in pazienti reduci da infarto miocardico acuto non complicato. In questo lavoro il programma di riabilitazione prevedeva solo 6 settimane di esercizio ed i pazienti partivano con una frazione di eiezione elevata pari al 55% in media. La Rovere et al.³⁷ hanno evidenziato, su registrazioni di breve durata, valutando le modificazioni delle componenti spettrali HF e LF a riposo e durante tilt test, che in pazienti reduci da infarto del miocardio un programma di 4 settimane di training fisico eseguito in ospedale induceva un miglioramento dell'equilibrio autonomo con il ripristino dell'attività riflessa del sistema. Infine, l'esercizio fisico e la terapia betabloccante associate hanno dimostrato la capacità di modificare positivamente il bilancio autonomo³⁸.

I risultati del nostro studio mettono in evidenza la capacità di un ciclo di riabilitazione cardiovascolare ambulatoriale, della durata di 8 settimane, di migliorare il bilancio autonomo anche in una popolazione di pazienti a basso rischio e con valori basali moderatamente compromessi, come dimostrato dalla riduzione della frequenza cardiaca media delle 24 ore. Il training fisico ha mostrato in numerosi lavori la capacità di ridurre la frequenza cardiaca a riposo e di limitare l'incremento della frequenza cardiaca durante sforzo. Il meccanismo è incerto ed è stato interpretato come dovuto a: 1) incremento del tono parasimpatico a riposo^{39,40}, 2) decremento della risposta cronotropa all'attività del sistema nervoso simpatico⁴¹, 3) decremento nella frequenza cardiaca intrinseca^{42,43}; 4) combinazione di più fattori. I nervi vagali cardiaci sono importanti nella bradicardia indotta dal training, come dimostrato dal fatto che la denervazione cardiaca previene la bradicardia a riposo indotta dal training nel cane; tale risultato, inoltre, suggerisce che la frequenza cardiaca intrinseca non sia modificata dall'esercizio fisico⁴⁴. Uno studio di Levy et al.⁴⁵ su soggetti sani ed anziani, ha evidenziato come il training fisico incrementa la variabilità RR e riduce la frequenza cardiaca a riposo senza variazioni nei livelli plasmatici di epinefrina e norepinefrina. Questo dato suggerisce che le variazioni su frequenza cardiaca e variabilità del ciclo RR non siano dovute ad una riduzione del tono simpatico e che quindi il decremento della frequenza cardiaca a riposo possa essere dovuto ad un incremento del tono parasimpatico visto che la frequenza cardiaca intrinseca non sarebbe modificata dall'esercizio fisico come già detto. In linea

con queste osservazioni, i parametri di variabilità RR che, nel nostro studio, hanno mostrato un miglioramento nel gruppo dei pazienti riabilitati, sono quelli più direttamente legati ad un aumento del tono vagale, come il pNN50 ed rMSSD e, nel dominio della frequenza, l'incremento delle HF. Inoltre, la riduzione del rapporto LF/HF mette in evidenza un miglioramento del bilancio simpato-vagale. Più complessa è l'interpretazione delle variazioni delle LF che nelle registrazioni di durata di 24 ore risentono di molte influenze compresa la frequenza respiratoria e le variazioni posturali⁴⁶⁻⁴⁸. In effetti, in un primo tempo, l'aumento della potenza spettrale delle LF e la riduzione della potenza spettrale delle HF sono stati attribuiti ad iperattività simpatica ed a riduzione del tono vagale. Successivamente l'analisi spettrale della variabilità del ciclo RR eseguita su registrazioni di breve periodo, ed in condizioni di controllo, ha messo in discussione questa interpretazione. In effetti, nei pazienti a rischio (ridotta variabilità del ciclo RR) la marcata riduzione del segnale di variabilità si associa alla riduzione della potenza della componente LF che addirittura si può annullare nei pazienti con marcata compromissione della funzione ventricolare sinistra⁴⁹. Questo fa ipotizzare la presenza di una più complessa alterazione dell'interazione tra effectore nervoso e pacemaker sinusale e cioè del fattore in ultima analisi responsabile della variazione battito-battito della durata del ciclo sinusale^{8,50}. Gli effetti confondenti delle registrazioni di lunga durata sulle LF ed HF sono in parte ridotti considerando anziché i valori assoluti, il loro rapporto. Nei pazienti del nostro studio si assiste ad un miglioramento di questo rapporto nel senso di una riduzione del suo valore e questo è comunemente accettato⁷ come espressione di un miglioramento del bilancio simpato-vagale. Pur in presenza di valori finali di variabilità RR non differenti tra i due gruppi, l'incremento percentuale dei parametri di variabilità RR nel Gruppo 1 appare significativamente differente rispetto alle modificazioni spontanee presenti nel Gruppo 2 a 12 settimane dall'evento. La sola possibile spiegazione di queste differenze sta nel programma di riabilitazione svolto dai pazienti del Gruppo 1 e nel suo positivo effetto sulla capacità di lavoro e sui parametri del test cardiopolmonare.

Lo studio di correlazione tra variazione del rapporto LF/HF e valore basale evidenzia che il miglioramento è più marcato nei pazienti con valori iniziali più compromessi. Questo dato è confermato anche dal fatto che sebbene l'aumento della SDNN non abbia raggiunto nel suo complesso la significatività statistica, la percentuale di pazienti del gruppo riabilitazione cardiovascolare passati da valori di SDNN < 25° percentile a valori superiori ad esso è risultata elevata e con differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo di controllo.

Nella nostra serie di pazienti il programma di riabilitazione cardiovascolare ha migliorato il bilancio simpato-vagale oltre ad aumentare la tolleranza all'esercizio. Questo può contribuire alla spiegazione degli effet-

ti benefici della riabilitazione cardiovascolare in pazienti con recente infarto del miocardio.

Limiti dello studio. I pazienti studiati, per le caratteristiche cliniche richieste nei criteri di arruolamento e per gli scopi dello studio, sono rappresentati da soggetti con elevata variabilità RR basale e quindi meno suscettibili a modificazioni. Inoltre, la durata del training fisico, sebbene di 8 settimane, potrebbe non essere sufficiente a modificare completamente le caratteristiche del tono neurovegetativo dei pazienti.

La valutazione nel dominio della frequenza, considerata superiore nel differenziare il tono simpatico dal parasimpatico, è stata eseguita su registrazioni Holter delle 24 ore piuttosto che su registrazioni di breve durata. Come noto, queste registrazioni riflettono non solo alterazioni dell'attività simpatica e parasimpatica, ma anche alterazioni legate alle variazioni della frequenza cardiaca dovute ad attività fisica, alla postura ed al sonno. Questi elementi determinano un aumento della variabilità in banda di frequenza molto bassa e nella SDNN e possono costituire un elemento confondente nell'interpretazione dei dati. Tale problema, tuttavia, appare in parte superato dal fatto che le variazioni considerate risultavano dal confronto nello stesso paziente che era invitato ad eseguire attività nelle 24 ore confrontabili tra la prima e la seconda registrazione.

Infine, la registrazione delle 24 ore e l'analisi automatica con frequenze predefinite, possono avere influito sui valori mediamente più elevati rispetto alla media della potenza in ms² di LF ed HF rilevati nel nostro campione.

In conclusione, lo studio ha evidenziato la capacità di un ciclo di riabilitazione cardiovascolare di 8 settimane di modificare, migliorandolo, il bilancio simpato-vagale. Questo risultato può contribuire a comprendere le motivazioni dei benefici clinici e del miglioramento della prognosi che si osserva in pazienti sottoposti a ciclo di riabilitazione cardiovascolare dopo infarto miocardico acuto.

Riassunto

Razionale. Scopo dello studio è stato quello di verificare le modificazioni dell'equilibrio autonomico indotte dalla riabilitazione cardiovascolare mediante studio della variabilità del ciclo RR, in pazienti con primo infarto miocardico acuto non complicato.

Materiali e metodi. Centoventidue pazienti (79 maschi, 43 femmine, età media 56 ± 5 anni), con primo infarto miocardico acuto, anteriore (48), fibrinolisi (72), frazione di eiezione 49 ± 6%, classe Killip 1 ed esenti da ischemia residua inducibile, erano randomizzati, a 4 settimane dall'infarto, in due gruppi: Gruppo 1, 58 pazienti (esercizi calistenici e su cyclette a giorni alterni per 8 settimane, 24 sedute) e Gruppo 2, 64 pazienti (usuale attività fisica, gruppo di controllo). Pazienti esclusi: 24 del

Gruppo 1 per insufficiente (< 13) numero di sedute; 3 pazienti del Gruppo 1 e 4 pazienti del Gruppo 2 sono usciti dallo studio per recidiva ischemica precoce. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a registrazione Holter 24 ore in wash-out farmacologico, 30 ± 3 giorni dopo l'infarto miocardico acuto (T0) e dopo ulteriori 60 ± 4 giorni (T1), per valutazione dell'equilibrio simpato-vagale mediante studio della variabilità del ciclo RR ed a test ergospirometrico per valutazione della funzione cardiopolmonare. Per quanto riguarda lo studio della variabilità del ciclo RR, nel dominio del tempo è stato valutato il valore medio del ciclo RR, la sua deviazione standard (SDNN), il pNN50 e l'rMSSD. Nel dominio della frequenza è stata valutata la potenza delle bande in bassa (LF) ed alta (HF) frequenza ed il rapporto LF/HF. Per tutti i parametri di variabilità della frequenza cardiaca è stata valutata la differenza percentuale ($\Delta\%$) tra valore iniziale (T0) e valore finale (T1). Per quanto riguarda il test ergospirometrico sono stati valutati: tempo di esercizio, il consumo massimo di ossigeno, la soglia anaerobica, il tempo di esercizio ed il consumo massimo di ossigeno alla soglia anaerobica.

Risultati. Trentuno pazienti del Gruppo 1 e 60 pazienti del Gruppo 2 hanno completato lo studio; 28 pazienti del Gruppo 1 e 44 pazienti del Gruppo 2 avevano eseguito il test ergospirometrico. I due gruppi erano omogenei per i principali parametri clinici, frazione di eiezione e valori basali dei parametri di variabilità del ciclo RR e per i valori basali del test ergospirometrico. Vi era differenza significativa ($p < 0.05$) tra valori basali ed a 60 giorni della variabilità del ciclo RR nel Gruppo 1 e non nel Gruppo 2: RR (Gruppo 1 = $+18.3 \pm 21.3$; Gruppo 2 = $+4.2 \pm 5.2$, $p = 0.000$), pNN50 (Gruppo 1 = $+45.0 \pm 38.9$; Gruppo 2 = $+24.2 \pm 34.7$, $p = 0.011$), HF (Gruppo 1 = $+81.6 \pm 124$; Gruppo 2 = -28.7 ± 75.4 , $p = 0.014$) e rapporto LF/HF (Gruppo 1 = -26.0 ± 16.1 ; Gruppo 2 = -4.9 ± 6.1 , $p = 0.062$). Non vi erano differenze significative per SDNN, rMSSD e LF. Vi era un miglioramento significativo della tolleranza all'esercizio nel Gruppo 1 rispetto al Gruppo 2. Era presente una correlazione lineare tra Δ LF/HF e valore basale LF/HF ($r = 0.489$, $p = 0.006$) ma nessuna correlazione tra questo parametro ed età, frazione di eiezione, picco di creatinfosfochinasi, sede dell'infarto.

Conclusioni. Il training fisico, in pazienti con infarto miocardico acuto non complicato, modifica favorevolmente il bilancio simpato-vagale e la tolleranza all'esercizio. Il miglioramento è più evidente nei pazienti con valori basali più compromessi.

Parole chiave: Infarto miocardico; Riabilitazione cardiovascolare; Bilancio simpato-vagale.

Ringraziamenti

Si ringrazia la signora Tiziana Di Giacomo (infermiera professionale) per l'importante lavoro di raccol-

ta ed archiviazione dati e le signore Clara Mari (tecnica di riabilitazione) e Rosa Occhipinti (infermiera professionale) per la competente condotta delle sedute di riabilitazione.

Bibliografia

1. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976; 294: 1165-70.
2. Corr PB, Yamada KA, Witkowski FX. Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AN, Morgan HE, eds. *The heart and cardiovascular system*. New York, NY: Raven Press, 1986: 1343-403.
3. De Ferrari GM, Vanoli E, Schwartz PJ. Cardiac vagal activity, myocardial ischemia and sudden death. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. 2nd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1995: 422-34.
4. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden death. *Circulation* 1992; 85 (Suppl D): I77-I91.
5. 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.
6. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, et al. Different trends of changes in heart rate variability parameters in patients with anterior and inferior acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1230-8.
7. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Advances Research Series: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 482-92.
8. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and its sympathovagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 208-16.
9. La Rovere MT, Del Greco M. Quali sono le informazioni utili fornite dallo studio della variabilità della frequenza cardiaca nella pratica clinica? *G Ital Cardiol* 1995; 25: 103-15.
10. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AR. Multicenter Post-Infarction Research Group: decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
11. Odemuyiwa O, Malik M, Farrel T, Bashir Y, Poloniecky J, Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 434-9.
12. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart rate variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.
13. La Rovere MT, Mortara A. La morte improvvisa nel postinfarto: quali elementi sono veramente utili per prevederla? Significato prognostico della variabilità della frequenza cardiaca e della sensibilità barocettiva. *G Ital Cardiol* 1994; 24 (Suppl 1): 185-91.
14. Malik M, Farrel T, Cripps T, Camm J. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989; 10: 1060-74.
15. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, et al. Heart rate

- variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1239-45.
16. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in post-infarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and signal averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-97.
 17. Quintana M, Storck N, Lindblad LE, Lindvall K, Ericson M. Heart rate variability as a means of assessing prognosis after acute myocardial infarction. A 3-year follow-up study. *Eur Heart J* 1997; 18: 789-97.
 18. Zanuetti G, Neilson JMM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. *Circulation* 1996; 94: 432-6.
 19. Schwartz PJ, Zaza A, Pala M, Locati E, Beria G, Zanchetti A. Baroreflex sensitivity and its evolution during the first year after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 629-36.
 20. La Rovere MT, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity as a cardiac and arrhythmia mortality risk stratifier. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20 (Part II): 2602-13.
 21. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE. Autonomic mechanism and sudden death: new insights from the analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78: 969-79.
 22. Osculati G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G, Valagussa F, Zanchetti A. Early alterations of the baroreceptor control of heart rate in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 81: 939-48.
 23. Bigger JT, Fleiss JC, Rolnitzky LM, et al. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1643-9.
 24. Rodriguez LM, Smeets J, O'Hara GE, Geelen P, Brugada P, Wellens HJJ. Incidence and timing of recurrences of sudden death and ventricular tachycardia during antiarrhythmic drug treatment after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1403-6.
 25. Hull SS, Vanoli E, Adamson PB, Verrier RL, Foreman RD, Schwartz PJ. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation* 1994; 89: 548-52.
 26. De Ferrari GM, Mantica M, Vanoli E, Hull SS Jr, Schwartz PJ. Scopolamine increases vagal tone and vagal reflexes in patients after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1327-41.
 27. Hull SS Jr, Vanoli E, Adamson PB, De Ferrari GM, Foreman RD, Schwartz PJ. Do increase in markers of vagal activity imply protection from sudden death? The case of scopolamine. *Circulation* 1995; 91: 2516-9.
 28. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 234-44.
 29. Malliani A, Recordati G, Schwartz PJ. Nervous activity of afferent cardiac sympathetic fibres with atrial and ventricular endings. *J Physiol* 1973; 239: 457-69.
 30. Barber MJ, Mueller TM, Davies BG, Gill RM, Zipes DP. Interruption of sympathetic and vagal-mediated afferent responses by transmural myocardial infarction. *Circulation* 1985; 72: 623-31.
 31. Casolo GC, Stroder P, Signorini C, et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 2073-9.
 32. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
 33. Lanza GA, Guido V, Galeazzi MM, et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1323-8.
 34. Mazzuero G, Lanfranchi P, Temporelli PL, et al. Influence of long-term physical training on depressed heart rate variability after myocardial infarction. (abstr) *Circulation* 1994; 90: I-162.
 35. Malfatto G, Facchini M, Bragato R, et al. Short and long term effects of exercise training on the tonic autonomic modulation of heart rate variability after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996; 17: 532-8.
 36. Leitch JW, Ross PN, Basta M, et al. Randomized trial of a hospital-based exercise training program after acute myocardial infarction: cardiac autonomic effects. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1263-8.
 37. La Rovere MT, Mortara A, Sandrone G, Lombardi F. Autonomic nervous system adaptations to short-term exercise training. *Chest* 1992; 101: 299S-303S.
 38. Malfatto G, Facchini M, Sala L, Branzi G, Bragata R, Leonetti G. Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81: 834-40.
 39. Seals D, Chase P. Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control. *J Appl Physiol* 1989; 66: 1886-95.
 40. Shi X, Stevens GS, Foresman BH, Stern SA, Raven PB. Autonomic nervous system control of the heart: endurance exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 1406-13.
 41. Cousineau D, Ferguson RJ, deChamplain J, Gauthier P, Cote P, Bourassa M. Catecholamines in coronary sinus during exercise in man before and after training. *J Appl Physiol* 1977; 43: 801-6.
 42. Katona PG, McLean M, Dighton DH, Guz A. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and non athletes at rest. *J Appl Physiol* 1982; 52: 1652-7.
 43. Frick MH, Elovainio RO, Somer T. The mechanism of bradycardia evoked by physical training. *Cardiology* 1967; 51: 46-54.
 44. Ordway GA, Charles JB, Randall DC, Billman GE, Wekstein DR. Heart rate adaptation to exercise training in cardiac-denervated dogs. *J Appl Physiol* 1982; 52: 1586-90.
 45. Levy WC, Cerqueira MD, Harp GD, et al. Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1236-41.
 46. Sanderson JE, Yeung LY, Yeung DT, et al. Impact of changes in respiratory frequency and posture on power spectral analysis of heart rate and systolic blood pressure variability in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Sci (Colch)* 1996; 91: 35-43.
 47. Hayano J, Mukai S, Sakakibara M, Okada A, Takata K, Fujinami T. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol* 1994; 267 (Part 2): H33-H40.
 48. Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL. Important influence of respiration on human RR interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol* 1993; 75: 2310-7.
 49. Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG. 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.
 50. Lombardi F. The uncertain significance of reduced heart rate variability after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997; 18: 1204-6.