

Heart rate turbulence: un nuovo marker autonomico di stratificazione del rischio di mortalità

Alfio Bianchi, Gastone Leonetti
Ospedale S. Luca, IRCCS - Milano

Abstract

Heart rate turbulence (HRT) is a measure of autonomic response to perturbations of arterial blood pressure and heart rate after ventricular premature complex (VPC) and correlates significantly with baroreflex sensitivity. HRT is a physiological phenomenon consisting in early acceleration and subsequent deceleration of sinus rhythm that follows PVC and this fluctuations of sinus rhythm is triggered by transient drop in arterial pressure.

HRT may be in identification and risk stratification of patients with coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy.

When this physiological response is reduced or absent risk of coronary or arrhythmic events is higher. A combination of marker of autonomic imbalance like HRT, heart rate variability (HRV), baroreflex sensitivity (BRS) with reduced LVEF is recently assumed to be more precise for identification and risk stratification of patients with coronary artery disease, idiopathic dilated cardiomyopathy or arrhythmias.

Introduzione

La morte improvvisa rappresenta una delle maggiori cause di mortalità in soggetti che abbiano sofferto di cardiopatia ischemica¹ ed onde prevenire l'evento aritmico od ischemico fatale, sono stati individuati numerosi predittori di mortalità cardiaca come la frazione di eiezione, le ectopie ventricolari², la TV non sostenuta, i potenziali tardivi³, la dispersione del QT⁴, la variabilità della frequenza cardiaca (Heart Rate variability-HRV) e la sensibilità barocettiva (BRS). Tra i predittori di mortalità aritmica la disfunzione del sistema nervoso autonomo rappresenta un fattore di rischio indipendente in corso di cardiopatia ischemica, di cardiomiopatia dilatativa primitiva od in presenza di aritmie ventricolari. Il riscontro di disfunzione autonoma mediante la variabilità della frequenza cardiaca e la sensibilità barocettiva ha permesso già da alcuni anni di individuare una popolazione a rischio elevato di eventi cardiovascolari ed in particolare di tipo aritmico. Già nel 1987 Klieger⁵ dimostrò una stretta correlazione tra riduzione della HRV e mortalità post-infartuale e tale evidenza venne successivamente confermata dallo studio ATRAMI⁶ in cui

il riscontro di una ridotta HRV e di una BRS ridotta, valutata a 30 gg dall'IMA, mise in evidenza, dopo un follow up di 2 anni, un incremento di mortalità cardiaca in particolar

modo quando vi fosse associata una ridotta frazione di eiezione. La **Heart Rate Turbulence (HRT)** rappresenta, attualmente, un nuovo marker di valutazione autonoma nella identificazione del soggetto a rischio specie quando essa venga utilizzata assieme alle altre metodiche di indagine del sistema nervoso autonomo come la HRV e la BRS ed in particolare quando venga associata alla valutazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

Definizione, meccanismi e parametri di normalità della HRT

La HRT viene valutata con la metodica Holter ed esprime fluttuazioni del ritmo sinusale dopo un singolo battito ectopico ventricolare (BEV). Tali fluttuazioni presenti alla fine della pausa compensatoria, vengono espressi da una transitoria caduta della pressione arteriosa con contemporanea accelerazione della frequenza cardiaca cui segue poi, per intervento dei barorecettori un fisiologico incremento della pressione arteriosa e decelerazione della frequenza.

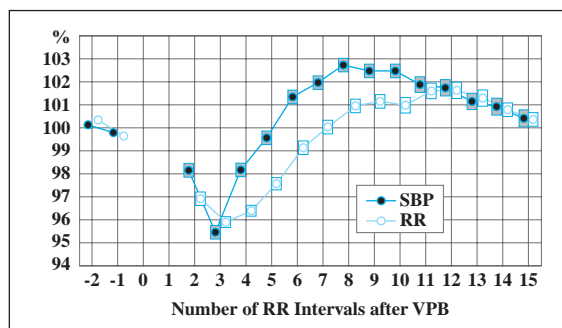


Fig. 1 - Wichterle D. et al. Cardiac Electrophysiology Review 2002;6:262

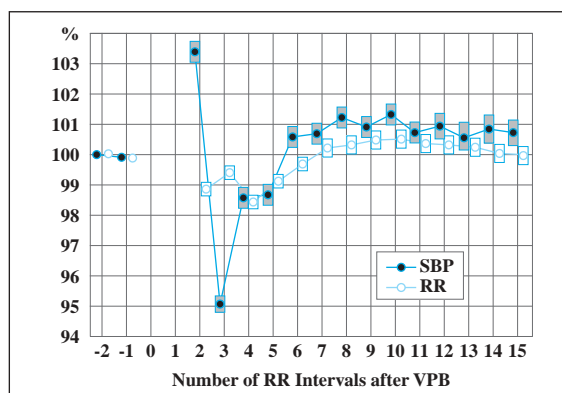


Fig. 2 - Wichterle D. et al. Cardiac Electrophysiology Review 2002;6:262



La ectopia ventricolare diviene dapprima trigger di attivazione simpatica cui segue una fisiologica risposta di tipo vagale. Normalmente la contrazione ventricolare influenza il periodo di scarica del nodo del seno mentre la sua assenza ("missing beat") determina un calo pressorio ed una fluttuazione di scarica del nodo del seno così da innescare una aritmia ventricolo-fasica⁷. In soggetti ischemici una riduzione od una abolizione di tale risposta riflessa esprime una situazione di disfunzione dei barorecettori e definisce, per tali soggetti, un maggior rischio di eventi. La Fig. 1 mostra una risposta barocettiva di un soggetto normale ove dopo la fase di precoce accelerazione del ritmo cardiaco ed il calo pressorio si nota una buona risposta in frequenza e pressione (decelerazione di Fc ed incremento di PA) mentre la Fig. 2 rappresenta la situazione autonoma di un soggetto con ridotta frazione di eiezione ed in cui si evidenzia una indebolita risposta in frequenza e pressione espressione di ridotta funzionalità barocettiva.

Le fluttuazioni autonome possono essere dunque valutate mediante la HRT e sono quantificabili mediante due

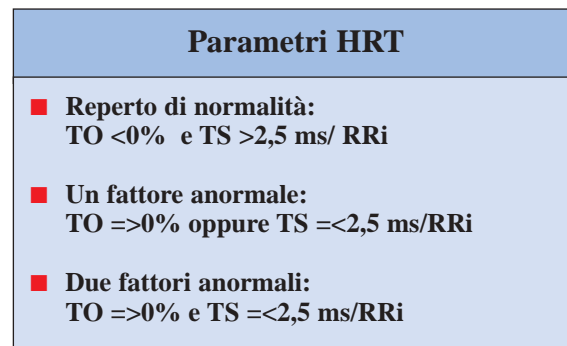


Fig. 3 - Turbulence onset - Turbulence slope

15 mesi non hanno presentato eventi cardiovascolari come IMA, stroke, aritmie sintomatiche o morte cardiovascolare. Tra i due parametri presi in considerazione la TO ebbe una incidenza di falsi positivi del 19% mentre la TS mostrò una incidenza del 5% a significare una maggiore propensione di tale parametro a stratificare il rischio di eventi.

Una valutazione di HRT tra soggetti normali e soggetti con patologia cardiaca, tutti con aritmie sopraventricolari o ventricolari ripetitive, è stata eseguita mediante studio elettrofisiologico con un singolo extrastimolo. In tale studio soggetti con malattia cardiaca sottostante presentarono TO -0,9% (p=0,0026) e TS 6,5 ms/RR(p=0,008) a fronte di TO -6,6% e TS 37 ms/RR presenti nei soggetti normali⁹ a dimostrazione della capacità predittiva della metodica.

Cardiopatia ischemica

Il primo lavoro in cui venne proposto l'utilizzo della HRT nella stratificazione del rischio dopo eventi ischemici è comparso su Lancet nel 1999¹⁰ e venne condotto su tre gruppi di pazienti per un follow up di 2 anni. Il primo gruppo di 100 pazienti, gruppo campione, veniva valutato come studio prospettico mentre gli altri 2 campioni si riferivano alla popolazione dello Studio MPIP¹¹ e dello Studio EMIAT¹² in cui l'elettrocardiogramma dinamico venne eseguito a 2 settimane dall'IMA. Nei soggetti dello studio campione una ridotta HRT era associata ad incremento di mortalità. Nei due casi evidenziati nella Fig. 4 si può notare come nel soggetto con IMA e morte improvvisa a 7 mesi (B) vi era una assenza di decelerazione della frequenza cardiaca in fase post ectopica a dimostrazione di una evidente ridotta risposta barocettiva di tipo vagale. Al contrario, il caso A (paziente sopravvissuto), presenta una normale risposta alla HRT. Un altrettanto incremento di mortalità in associazione a valori di HRT anormali fu riscontrata anche nello studio delle popolazioni MPIP ed EMIAT (Fig. 5). Lo studio mise, inoltre, in evidenza che la contemporanea presenza di TO o TS ambedue alterati erano associati ad incre-

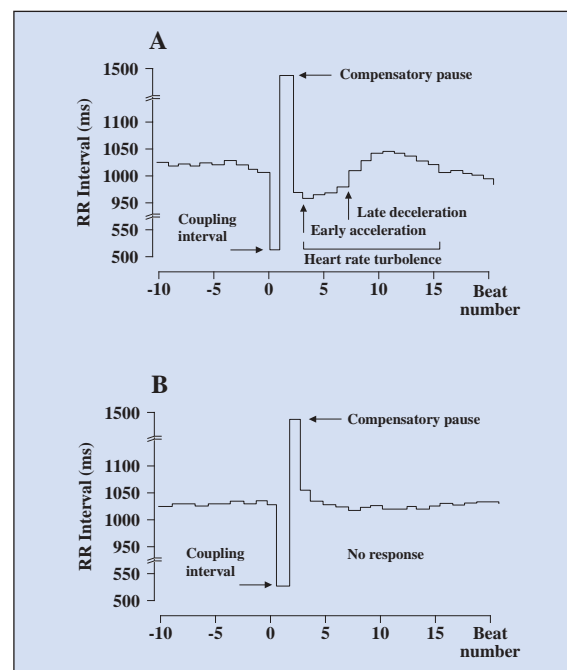


Fig. 4 - Risposta normale e patologica (gruppo campione) Schmidt G et al Lancet 1999;353:1390

mento di mortalità cardiaca in modo statisticamente significativo. La valutazione autonoma (HRV e BRS), eseguita a 28 gg dall'IMA, è stata utilizzata, alcuni anni fa, nello Studio ATRAMI⁶ per stratificare l'incidenza di mortalità cardiaca in un gruppo di 1284 post-infartuati. A 2 anni i soggetti con HRV ridotta (SDNN<70 ms) e sensibilità barocettiva ridotta (BRS <3ms/mm Hg) presentarono una mortalità cardiaca superiore di 3.2 volte e 2.8 volte rispettivamente rispetto a soggetti con HRV e BRS normali. Su 1212 soggetti partecipanti allo Studio ATRAMI è stata valutata la HRT (ATRAMI Substudy)¹³; l'utilizzo della metodica ha permesso di evidenziare una importante associazione tra valori anormali di HRT ed incremento di incidenza di arresto fatale o non fatale.

La Fig. 6 mette in evidenza come la anomalità di uno o dei due parametri HRT determini un aumento statisticamente significativo di incidenza di arresto cardiaco. Poiché il rischio di eventi aumenta con l'incremento di fattori di rischio associati, Barthel P et al¹⁴ hanno valutato il rapporto tra HRT, LVEF e diabete in 1455 infartuati di età inferiore a 76 anni. I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi e precisamente soggetti definiti HRT 0 in cui TO e TS erano normali, HRT 1 che presentavano un solo valore anormale ed HRT 2 che presentavano due valori anormali. La Fig. 6 mostra come la HRT sia, in questo gruppo di pazienti, un potente mezzo di stratificazione del rischio postinfartuale ed in particolare pazienti con LVEF<30 ed una categoria HRT2 presentano, a 2 anni, una mortalità di circa il 35% che in presenza di diabete sale quasi al 40%. È evidente che la possibilità predittiva di una metodica aumenta decisamente quando essa venga associata ad altri parametri Jaron A. et al.¹⁵ hanno seguito per 5 anni un gruppo di 609 soggetti post-infartuati correlando, in 196 di essi, HRT con

numerose variabili come età, pressione arteriosa, potassiemia, diametro sistolico e diastolico del VS, pausa compensatoria post-ectopica, QT, QT dispersion, variabilità della frequenza cardiaca sia come espressione di attività adrenergica (SDNN corrispondente alla media RR 24/ore) che di attività vagale (PNN50 corrispondente alla percentuale di RR >50 ms/24 ore). Il TO ha avuto correlazione statisticamente significativa esclusivamente con la FE ridotta (p=0,01), mentre il TS ha avuto correlazione significativa con età più elevata, (p=0,001) con SDNN più bassa (p=0,01) e con percentuale ridotta di PNN50 (p=0,0001). Un basso valore di SDNN (<70 ms) ed una ridotta sensibilità barocettiva (BRS <3 ms/mm HG) rappresentano rispettivamente un aumento di ipertono simpatico ed una riduzione della risposta barocettiva in associazione ad HRT anormale riescono ad identificare in modo più efficace soggetti a rischio di eventi. Il diabete mellito si è rivelato anche in questo lavoro associato a valori anormali di HRT nel 58% dei soggetti a fronte di circa il 25% di soggetti senza diabete. In un altro studio¹⁶ sono stati valutati in modo consecutivo 146 coronaropatici plurivasali, in attesa di bypass AO-CO (CABG) e su 122 di essi è stato possibile valutare la HRT correlando la stessa a condizioni cliniche particolari od a trattamenti farmacologici specifici. Il 23% dei pazienti erano diabetici, il 61% erano ipertesi, il 25% presentarono TO o TS alterati, mentre il 17% presentarono ambedue questi parametri alterati. Sono stati presi in considerazione età, sesso, pregresso IMA, LVEF, diabete, ipertensione arteriosa, fumo, obesità, trattamento con b. bloccante, calcioantagonisti, ace-inibitori,

statine e nitrati. Il TO anormale ha avuto correlazione statisticamente significativa con pregresso IMA (p=0,0007) e ridotta FE (p=0,04) mentre il TS è stato significativa-

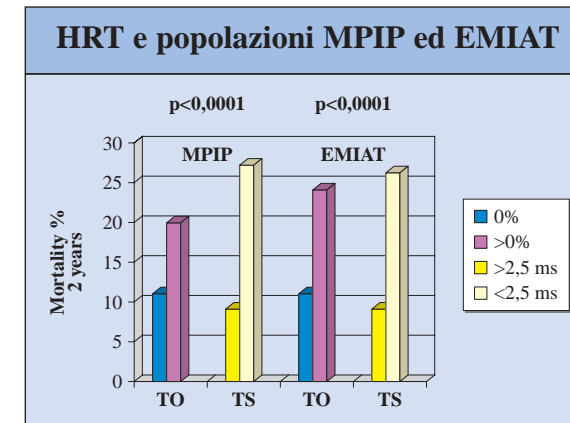


Fig. 5 - Schmidt G et al Lancet 1999;353:1390

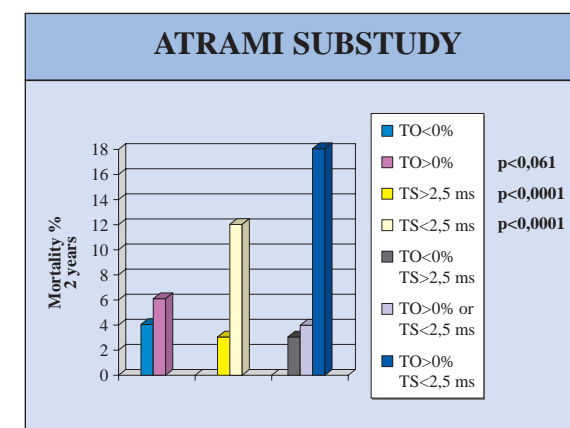


Fig. 6 - Ghuran A. et al. Am J Cardiol 2002;89:184

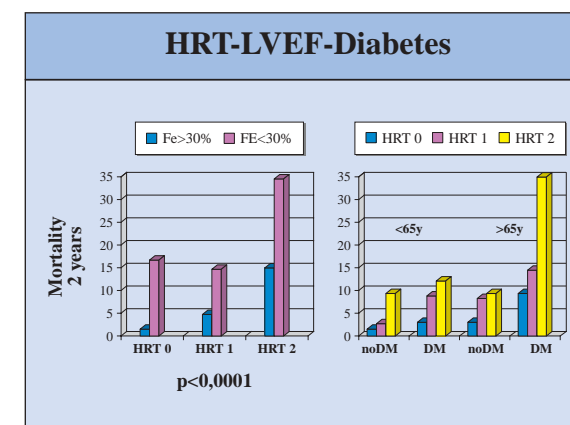


Fig. 7 - Barthel P. et al. Circulation 2003;108:1221

mente correlato con ridotta FE, (p=0,04). Il trattamento farmacologico con b. bloccanti e statine hanno migliorato i valori di HRT in modo statisticamente significativo (p=0,03 e p=0,02) l'uno mediante il miglioramento della bilancia simpato-vagale e l'altro verosimilmente mediante l'aumento della compliance della parete arteriosa. I nitrati hanno determinato un miglioramento di HRT, anche se statisticamente non significativo, probabilmente mediante un diretto effetto sull'endotelio e sulla pressione arteriosa.

Valori anormali di HRT sono stati presenti in circa 1/3 dei pazienti coronaropatici ad indicare che una anomalia dei barocettori è assai comune in tale categoria di pazienti. Sembra, inoltre, che TS rispetto a TO rifletta meglio la sensibilità barocettiva. Sullo stesso gruppo di pazienti è stata successivamente valutata la HRT dopo CABG¹⁷ correlando la stessa con la HRV sia nel dominio del tempo che nel dominio delle frequenze. Ad un follow up di 1 anno 98 soggetti erano sopravvissuti mentre risultarono morti 13 pazienti. Vi fu una evidente correlazione tra anomalia di HRT e parametri di accentuata attivazione simpatica o riduzione di sensibilità barocettiva (riduzione di SDNN e PNN50) (Fig. 8). La Fig. 9 mette in evidenza come in soggetti con TS anormale rispetto a soggetti con TS normale vi fosse un evidente riduzione delle sopravvivenza ed altrettanto evidente riduzione di sopravvivenza fu dimostrata in soggetti con 1 od ambedue i parametri HRT alterati. Non si può concludere il "capitolo" cardiopatia ischemica senza ricordare che lo studio MADIT II¹⁸, in infartuati con LVEF < 30%, ha indicato la necessità di impianto di stimolatore antitachicardico per prevenire la morte improvvisa. La possibilità di utilizzare la HRT, insieme agli altri markers di bilancia autonoma (HRV/BRS) permette da una parte di migliorare la stratificazione del ritmo e dall'altra di dare una

esatta indicazione all'impianto tenuto conto del costo dello stimolatore stesso e che comunque occorre trattare 11 pazienti per salvare una vita nel corso di 3 anni¹⁹.

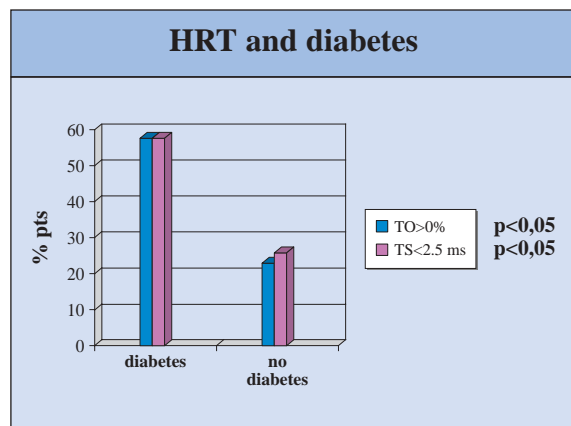


Fig. 8 - Jaron A. et al. A.N.E. 2003;8(4):296

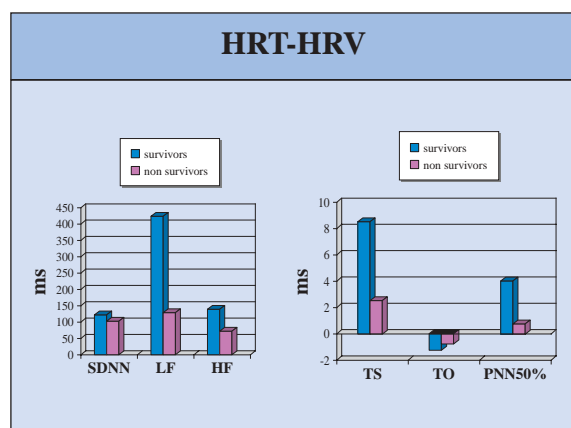


Fig. 9 - Cygankiewicz I. et al. Am J Cardiol 2003;91:1471

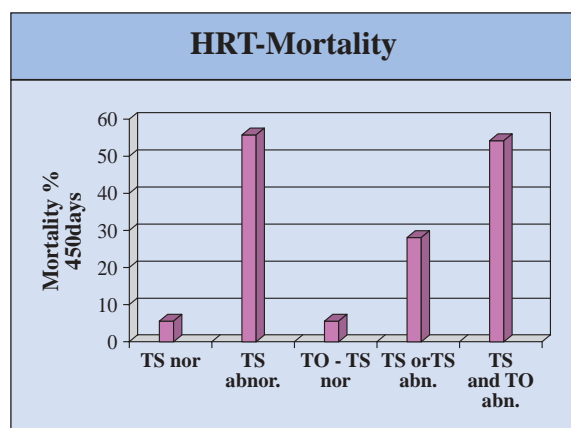


Fig. 10 - Cygankiewicz I et al. Am J Cardiol 2003;91 June 15;1471

pregressa TV ns o FV, del secondo gruppo facevano parte soggetti con TV ns mentre nel terzo gruppo erano compresi soggetti con BEV superiori a 10/ora. In parti-

Cardiomiopatia dilatativa primitiva

Lo scompenso cardiaco refrattario o le aritmie minacciose rappresentano le due maggiori cause di mortalità in corso di cardiomiopatia dilatativa primitiva e, per tale ragione, la stratificazione del rischio risulta tanto più precisa quanto più metodiche diagnostiche vengano congiuntamente utilizzate. L'utilizzo di HRT assieme ad altre metodiche come l'ecocardiografia (valutazione di FE, dilatazione VS), l'elettrocardiografia (presenza o meno di BBS), l'ECG dinamico (riscontro di BEV o TV ns) ha permesso di stratificare il rischio aritmico o di necessità di trapianto in 242 soggetti con cardiomiopatia dilatativa controllati in un follow up di 41 +/- 21 mesi. In tale studio²⁰, mediante analisi univariata e multivariata è emerso come la presenza valori anormali di TO o TS definisce, di per se, un incremento di mortalità, di necessità di trapianto o di eventi aritmici e tale incremento si è, peraltro, dimostrato particolarmente più accentuato quando ambedue i parametri si dimostrarono congiuntamente alterati (Fig. 11).

Aritmie

Al Congresso Europeo di Cardiologia tenutosi a Monaco dal 28-8 all'1/9/04 F. Lombardi et al. hanno presentato una comunicazione inerente il rapporto tra HRT, HRV ed aritmie ventricolari in tre gruppi ben definiti di pazienti²¹. Appartenevano al primo gruppo soggetti con

colare un TS < 2, 5 ms era riscontrabile in 7 degli 8 soggetti del primo gruppo (88%) mentre era presente rispettivamente nel 34% del secondo gruppo e nel 26% del terzo gruppo. La metodica HRT si è inoltre dimostrata superiore rispetto ad HRV nella stratificazione del rischio aritmico (Fig. 12).

Conclusioni

La HRT è, dunque, un metodo di facile utilizzo, semplice, economico e non invasivo di valutazione del sistema nervoso autonomo. Sembra che la HRT sia il fattore predittivo più forte di derivazione holter ed, anche se il suo valore diagnostico è limitato a pazienti in ritmo sinusale e con ectopie ventricolari, non vi è dubbio che il suo valore prognostico risulta accresciuto quando venga associato alla LVEF ed agli atri markers autonomici come la HRV o la BRS.

Bibliografia

- Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundquist C et al.: Task Force on Sudden Cardiac Death. European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001;22:1374.
- Bigger JT, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM: The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular ejection dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. Am J Cardiol 1984;69:250.
- Simson MB: Non-invasive identification of patients at high risk for sudden cardiac death. Signal averaged electrocardiography. Circulation 1992;86(Suppl 1):1145.
- Zabel M, Klingenhoben T, Franz MR, et al.: Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events After myocardial infarction: results of a prospective long-term follow-up study. Circulation 1998;97(25):2543.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ: Decreased heart rate variability and its association with increase mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987;59:256.
- La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ for the ATRAMI Investigators. Baroreflex sensitivity and Heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. Lancet 1998; 351:478.
- Witcherle D, Melenowsky V and Malik M.: Mechanism involved in heart rate turbulence. Cardiac Electrophysiology Review 2002;6:262.
- Grimm W, Sharkova J, Christ M, Schneider R, Schmidt G, and

- Maisch B.: Heart rate turbulence following ventricular premature beats in healthy controls. A.N.E. 2003;8(2):127
- Roach D, Kosman M, Duff H and Sheldon R.: Induction of heart rate and blood pressure turbulence in the electrophysiologic laboratory. Am J Cardiol 2002;90:1098.
 - Shmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT, Schomig A.: Heart rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet 1999; 353:139.
 - Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1983;309:331.
 - Judian DG, Camm AJ, Frangin G et al.: Randomised trial of effect of amiodarone on mortality with left-ventricular after recent myocardial. EMIA. Lancet 1997;349:667.
 - Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, Schmidt G, Bigger JT, Camm AJ, Schnihwartz PJ and Malik M on behalf ATRAMI Investigators: Heart rate turbulence-based predictors of fatal and non fatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction. Substudy.) Am J Cardiol 2002;89:184.
 - Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Shoming A, Schmidt G.: Risk stratification after acute myocardial infarction by Heart rate turbulence. Circulation 2003;108:1221.
 - Jeron A, Kaiser T, Hengsterberg C, Lowel H, Riegger GAJ, and Holmer S.: Association of heart rate turbulence with classic risk stratification parameters in post-myocardial infarction patients. A.N.E. 2003;8(4):296.

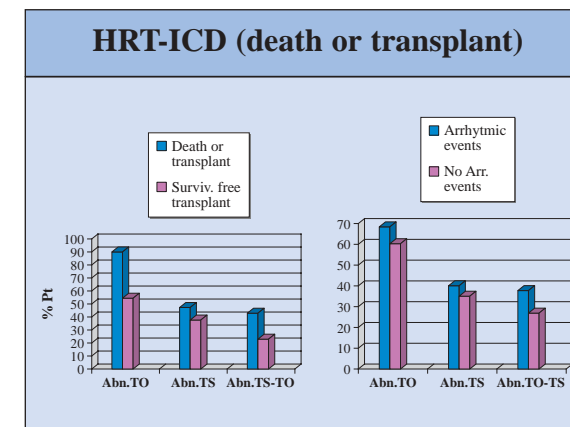


Fig. 11 - Grimm et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:819.

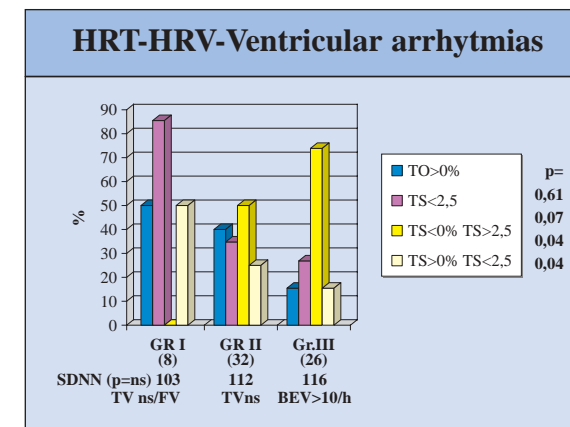


Fig. 12 - Lombardi F et al. ESC Congress-Sept 2004; abstr. 3362

- Muller H, Schmidt G, Maisch: Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14:819.
- Lombardi F, Tundo F, Colombo F, Tarricone D, Schmidt G: Heart rate turbulence and heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias. ESC Congress - Munchen 28/8-1/9/04. Abstract. n 3362.