

Effetti favorevoli della riabilitazione cardiovascolare su capacità funzionale ed equilibrio autonomico in pazienti anziani con insufficienza cardiaca

Favourable effects of cardiovascular rehabilitation on functional capacity and autonomic balance in elderly patients with heart failure

Gabriella Malfatto, Giovanna Branzi, Caterina Bizzi, Paola Valli, Mario Facchini

ABSTRACT: *Favourable effects of cardiovascular rehabilitation on functional capacity and autonomic balance in elderly patients with heart failure. G. Malfatto, G. Branzi, C. Bizzi, P. Valli, M. Facchini.*

In 42 patients with chronic heart failure we evaluated left ventricular function, exercise capability and autonomic control before and 3 months after a program of cardiovascular rehabilitation. The results were analyzed separately for younger (Group 1, n=18, age 51±6 years) and older patients (Group 2, n=24, age 68±4 years), with comparable clinical characteristics and therapy. Before rehabilitation, compared to younger patients, Group 2 patients showed a lower exercise capability, a comparable left ventricular ejection fraction and similar high sympathetic activity at rest, with no response to

regular breathing (= stimulation of cardiopulmonary receptors, i.e. parasympathetic challenge) and active standing (= sympathetic stimulation). After rehabilitation, in both groups a 20% improvement of exercise tolerance and aerobic performance was observed, as well as a slightly increase of left ventricular ejection fraction (about 10%), and a recovery in vagal and sympathetic responsiveness. Thus, in heart failure patients age does not hinder the favorable clinical and autonomic modulation induced by cardiovascular rehabilitation.

Keywords: heart failure, aging, cardiovascular rehabilitation, autonomic nervous system, power spectral analysis, heart rate variability.

Monaldi Arch Chest Dis 2005; 64: 94-99.

Divisione di Riabilitazione Cardiologica, Istituto Scientifico Ospedale San Luca, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano, Italy.

Corresponding author: Dott.ssa Gabriella Malfatto; Divisione di Cardiologia, Ospedale San Luca, Istituto Auxologico Italiano IRCCS; Via Spagnoletto, 3 - I-20149 Milano, Italy; E-mail address: malfi@auxologico.it

La riabilitazione cardiovascolare sta acquisendo un ruolo definito nella terapia non farmacologica dei pazienti affetti da scompenso cardiaco. L'esercizio fisico è raccomandato in pazienti con insufficienza cardiaca da una recente Task Force dell'AHA;¹ inoltre, recenti metanalisi indicano che la riabilitazione cardiovascolare incide favorevolmente su morbilità e mortalità nei pazienti scompensati.^{2,3}

Uno dei possibili meccanismi dell'effetto positivo dell'esercizio fisico è la potente azione modulatrice che esso presenta nei confronti dell'equilibrio autonomico. Con l'esercizio, attraverso un incremento del tono parasimpatico,^{4,5} si modula l'iperattività adrenergica presente nell'insufficienza cardiaca.^{6,7} Tale effetto riveste probabilmente un ruolo protettivo nei confronti della morte cardiaca improvvisa e della progressione dell'insufficienza di pompa, entrambi fatalmente correlati allo squilibrio autonomico.⁸

La gran parte degli studi presenti in letteratura ha spesso riguardato soggetti relativamente giovani, con meno di 70 anni. I dati di Marchionni e coll.⁹ hanno dimostrato come nei soggetti ultrasettantenni

con esiti di infarto del miocardio gli effetti di un programma di riabilitazione cardiovascolare sul miglioramento della capacità funzionale e sulla riduzione della mortalità fossero altrettanto significativi rispetto ai soggetti di più giovane età.

Esistono ancora scarse informazioni sull'impatto della riabilitazione negli anziani con insufficienza cardiaca cronica,¹⁰ nonostante questi rappresentino una parte considerevole dei pazienti afferenti alle strutture dedicate.

Lo scopo del nostro studio è stato di valutare se esistessero differenze di età nella risposta alla riabilitazione cardiovascolare. Abbiamo considerato non solo gli usuali indici di efficacia (capacità funzionale, classe NYHA, funzione ventricolare sinistra), ma anche gli effetti della riabilitazione sull'equilibrio e sulla responsività autonomici.

Metodi

Pazienti - Abbiamo analizzato i dati di pazienti con scompenso cardiaco cronico avviati al nostro Istituto per un ciclo a terapia farmacologica ottimizz-

zata, per un programma di riabilitazione cardiovascolare negli anni 2000-2005. Lo studio è stato approvato dal nostro Comitato Etico. I criteri di esclusione dallo studio erano: diabete mellito, pneumopatia cronica ostruttiva, aritmie atriali o ventricolari frequenti, fibrillazione atriale. Inoltre, nessun paziente doveva presentare desaturazione arteriosa notturna, né respiro periodico (valutati nel corso di un breve ricovero): in pazienti con scompenso cardiaco questi fenomeni creano oscillazioni RR che interferiscono con l'interpretazione della sua variabilità ottenuta con l'analisi spettrale.^{11,12}

Sulla base di questi criteri sono stati inclusi nello studio 60 pazienti. Tra questi, 6 (10%) hanno interrotto il programma riabilitativo per propria volontà, 12 hanno seguito il programma con scarsa aderenza (hanno partecipato ad una percentuale di sedute comprese tra il 50 e il 70%) prevalentemente per motivi logistici (lontananza dal centro, la coesistenza di altri controlli clinici, etc...). Sono quindi riportati i dati riferiti ai 42 pazienti che hanno frequentato almeno il 70% delle sedute.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi in base all'età: (1) *Gruppo 1*, 18 soggetti di età ≤ 60 anni (51 ± 6 anni, range 29-58), e (2) *Gruppo 2*, 24 soggetti di età >60 anni (68 ± 4 anni, range 63-80). Le caratteristiche dei due gruppi di pazienti sono riassunte nella tabella 1. Le indagini eseguite di routine prima ed al termine della riabilitazione, erano: ecocardiogramma bi-dimensionale con color Doppler, test da sforzo cardiopolmonare con misura dei gas espirati, analisi della variabilità della frequenza cardiaca. I dati si riferiscono a pazienti in terapia stabile da almeno due mesi. Negli anziani si rilevavano un minor uso di farmaci beta-bloccanti e comunque un loro impiego a dosaggi inferiori; il regime terapeutico non era modificato nel corso della riabilitazione se non per aggiustamenti delle dosi di diuretico.

Riabilitazione - Il programma di riabilitazione da noi seguito comprende un periodo di esercizio fisico di tre mesi a bassa intensità (meglio tollerata e più sicura), effettuato nel nostro Day Hospital dedicato.¹³ Con cadenza quotidiana e per la durata di 1 ora e 30 minuti, i pazienti eseguivano esercizi di

ginnastica respiratoria, ginnastica a corpo libero, cyclette e tappeto rotante, mantenendo la frequenza cardiaca in telemetria al 60-70% di quella raggiunta alla soglia anaerobica durante test da sforzo cardiopolmonare. La durata dei singoli periodi di lavoro (con 1 minuto di riposo ogni 5 di esercizio) era decisa e rivalutata settimanalmente da medico e fisioterapista. Si privilegiavano inizialmente la ginnastica respiratoria ed il corpo libero, incrementando sia la cyclette che il tappeto (che potevano arrivare a 30 minuti consecutivi).

Studio autonomico - Lo studio veniva eseguito in tarda mattinata, dopo 20 minuti di acclimatamento in un locale tranquillo. La variabilità degli intervalli RR, come in precedenti studi,¹⁴⁻¹⁶ era calcolata nel dominio delle frequenze analizzando l'ECG durante tre periodi di 10 minuti: (1) clinostatismo, a respiro libero regolare (controllo); (2) respiro a 20 atti/minuto (predominante attivazione dei recettori vagali polmonari);^{13,16} (3) ortostatismo attivo (prevalente stimolazione simpatica).^{14,16,18} Per l'analisi abbiamo usato un software dedicato (F. Marazza & C, Monza). Il segnale ECG analogico era digitizzato a 500Hz; il QRS era riconosciuto correlandolo con un esempio scelto dall'operatore, scartando automaticamente i battiti prematuri e l'intervallo post-extrasistolico. L'algoritmo autoregressivo usato per l'analisi spettrale della variabilità degli intervalli RR impiegava un filtro DC, ed un modello Akaike tra 20 e 24. I limiti dell'oscillazione a bassa frequenza (LF= 0.03-0.15 Hz) e di quella ad alta frequenza (HF= 0.15-0.35 Hz) erano scelti dall'operatore secondo i limiti stabiliti per questo tipo di registrazioni:^{14,18} la loro area era calcolata dal software, e convertita in unità normalizzate (u.n.) per meglio identificare le componenti dello spettro.^{14,16} Erano infine calcolati il valore (in u.n.) dell'oscillazione di LF e HF ed il loro rapporto. L'analisi spettrale nel breve termine nei pazienti con normale comportamento respiratorio non mostrava componenti a bassissima frequenza (VLF: 0-0.03 Hz) attribuibili ad alterata respirazione ed a desaturazione arteriosa ciclica.^{11,19} Il rapporto LF/HF di ogni spettro autoregressivo era usato come indice di equilibrio simpato-vagale: esso, nonostante la sua limitata applicazione clinica rispetto ai parametri nel dominio del tempo, è uno strumento per l'indagine fisiopatologica sulla regolazione autonoma cardiovascolare.^{14-16,20,21} Inoltre, l'analisi spettrale con l'impiego delle unità normalizzate non dipende dalla frequenza cardiaca di base; tale problema si presenta per le variabili nel dominio del tempo, come dimostrato dagli studi sperimentali²² e da modellizzazioni successive.^{24,25}

Analisi statistica - I dati sono presentati come media ± 1 deviazione standard (DS). Le differenze tra gruppi sono state confrontate con analisi di varianza per gruppi (ANOVA) e successivo test di Tukey. Le variazioni nei parametri prima e dopo riabilitazione sono state invece analizzate con *t*-test di Student per dati appaiati. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato significativo.

Risultati

Condizioni basali - Prima della riabilitazione, si rilevava una significativa correlazione tra l'età dei

Tabella 1. - Caratteristiche dei pazienti (Gruppo 1 = giovani, Gruppo 2 = anziani)

	Gruppo 1 (n=18)	Gruppo 2 (n=24)
Età (anni)	51 \pm 6	68 \pm 4
Sesso (M/F)	16/2	19/5
ACE-Inibitori (%)	100	100
β -bloccanti (%)	61	49*
NYHA	2.9 \pm 0.8	2.8 \pm 0.9
FE (%)	28 \pm 6	31 \pm 8
pVO ₂ ml/Kg/min	16.2 \pm 2.8	13.8 \pm 2.6 [§]
VE/VCO ₂	42 \pm 6	43 \pm 5

I valori sono espressi come media \pm SD.

Legenda: FC: frequenza cardiaca; FE: frazione di eiezione ventricolare sinistra; pVO₂: consumo di ossigeno al picco;

* $p < 0.05$ vs Gruppo 1 (test chi-quadrato test)

§ $p < 0.05$ vs Gruppo 1 (ANOVA).

pazienti e la capacità funzionale espressa come VO_2 al picco (pVO_2) dello sforzo (figura 1); quindi, la riduzione della capacità funzionale dovuta all'invecchiamento si aggiungeva a quella determinata dalla condizione di scompenso cardiaco. Al contrario, non si rilevavano correlazioni significative tra età e funzione ventricolare sinistra, età e risposta ventilatoria al test cardiopolmonare (rapporto VE/VCO_2), età e profilo autonomico espresso in unità normalizzate o come LF/HF.

Effetti della riabilitazione - Dopo tre mesi di riabilitazione, si osservava un significativo miglioramento della capacità funzionale, espressa come classe NYHA e misurata con l'ergometria cardiopolmonare (tabella 2): il miglioramento funzionale era di entità simile nei due gruppi di età nonostante il valore di pVO_2 raggiunto fosse inferiore nei pazienti anziani (figura 2). La funzione ventricolare sinistra non era peggiorata dalla riabilitazione, si osservava anzi un modesto ma significativo incremento della frazione di eiezione in entrambi i gruppi di pazienti (tabella 2). Una significativa modulazione

della risposta autonoma era inoltre presente in entrambi i gruppi di pazienti: tutti riacquistavano la responsabilità sia all'attivazione dei recettori cardiopolmonari con il respiro controllato che all'ortostatismo (tabella 3, figura 3).

Discussione

Non solo i pazienti più anziani mostravano ottimi risultati clinici e funzionali con la riabilitazione cardiovascolare, ma si osservava anche una conservata capacità di recupero della responsività autonoma. I nostri dati clinici, pur ottenuti in un piccolo gruppo di pazienti, sono in linea con quanto recentemente dimostrato da Austin e coll in uno studio randomizzato;¹⁰ va rilevato che quello di Austin è stato il primo studio disponibile circa l'effetto della riabilitazione sul controllo nervoso autonomico del soggetto anziano. Si può quindi ipotizzare che tutti i pazienti con insufficienza cardiaca in classe NYHA II-III traggano beneficio dalla rieducazione funzionale a basso impatto, senza limitazioni di età. Anche

il dato sulla buona aderenza complessiva al programma riabilitativo, in una popolazione non selezionata, è a nostro avviso incoraggiante.

Nel gruppo selezionato di pazienti studiati non ci sono stati peggioramenti della funzione ventricolare o del compenso (che sono in realtà migliorati), e non si sono verificate aritmie minacciose. I pazienti hanno mostrato un significativo miglioramento funzionale, anche se la capacità funzionale dei pazienti anziani rimaneva inferiore a quella dei soggetti più giovani. D'altro canto, il significato clinico e prognostico del consumo di ossigeno al picco dei soggetti settantenni è ancora da definire, ed è incerto se e quanto la stratificazione del rischio strutturata su soggetti giovani possa applicarsi

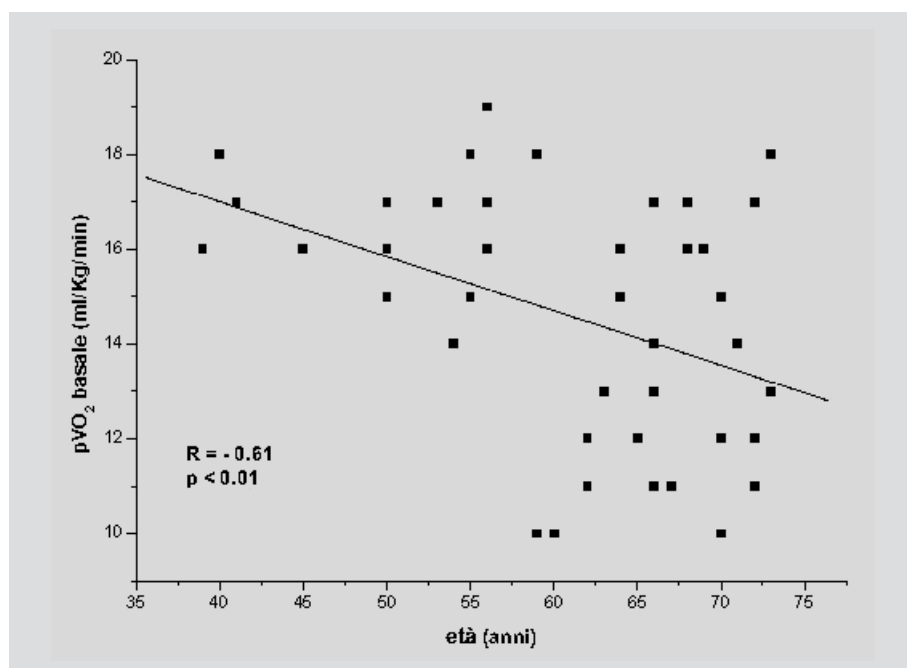


Figura 1. - Relazione tra età e capacità di esercizio (espressa come VO_2 al picco del test cardiopolmonare). Si nota una netta dipendenza della capacità funzionale dall'età dei pazienti.

Tabella 2. - Effetto della riabilitazione cardiovascolare sulle variabili cliniche

	FC b/min	NYHA	pVO_2 (ml/Kg/min)	VE/VCO_2	FE (%)
Gruppo 1					
Basale	78±3	2.9±0.8	16.2±2.8	44±5	28±6
Dopo riabilitazione	66±5*	1.8±0.3*	19.3±3.3*	39±4*	31±7*
Gruppo 2					
Basale	78±5	2.8±0.9	13.8±2.6	43±6	31±8
Dopo riabilitazione	65±4*	1.9±0.4*	16.5±2.9*	39±5*	33±5*

I valori sono espressi come media ± SD.

Legenda: FC: frequenza cardiaca; FE: frazione di eiezione ventricolare sinistra; pVO_2 : consumo di ossigeno al picco:

* $p < 0.05$ vs. basale pre-riabilitazione (t-test).

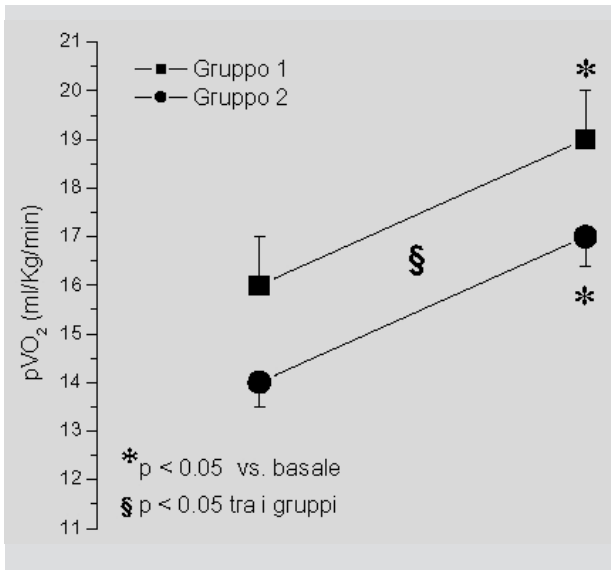


Figura 2. - Netto miglioramento della capacità di esercizio (espressa come VO₂ al picco del test cardiopolmonare) dopo riabilitazione, sia nei pazienti giovani (Gruppo1) che in quelli anziani (Gruppo 2).

agli ultrasessantenni. Ad esempio, applicando gli algoritmi di stratificazione proposti da Corrà e coll.²⁵ ai pazienti più giovani, il cambiamento del valore medio di pVO₂ suggeriva una netta riduzione del rischio di eventi cardiovascolari; con la stessa classificazione, la stratificazione del rischio cardiovascolare nei soggetti anziani era meno definibile sia prima che dopo riabilitazione.²⁵ Attenendosi invece alla valutazione effettuata da Davies e coll. in una popolazione anziana con caratteristiche simili alla nostra,²⁶ si sarebbe potuti concludere che la riabilitazione può ridurre il rischio di mortalità. Comunque interessante è il fatto che anche i pazienti anziani mostravano un modesto ma significativo miglioramento della funzione ventricolare, che di per sé ha un favorevole significato prognostico.²⁷

La reattività autonoma era ristabilita in tutti i pazienti, anche in quelli più anziani, che riacquistavano una risposta corretta alla stimolazione cardiopolmonare ed ortostatica. Nel nostro studio abbiamo usato l'analisi spettrale autoregressiva. Esiste una solida evidenza sperimentale a supporto dell'uso del rapporto LF/HF come indice affidabile per lo studio della fisiopatologia del controllo nervoso cardiovascolare.^{14-16,19-21,28} Innanzitutto, gli indici di variabilità RR nel dominio del tempo hanno una forte dipendenza dall'età, non osservata per gli indici spettrali.¹⁴ Inoltre, l'interpretazione dei risultati ottenuti con l'analisi nel dominio del tempo (tra questi rien-

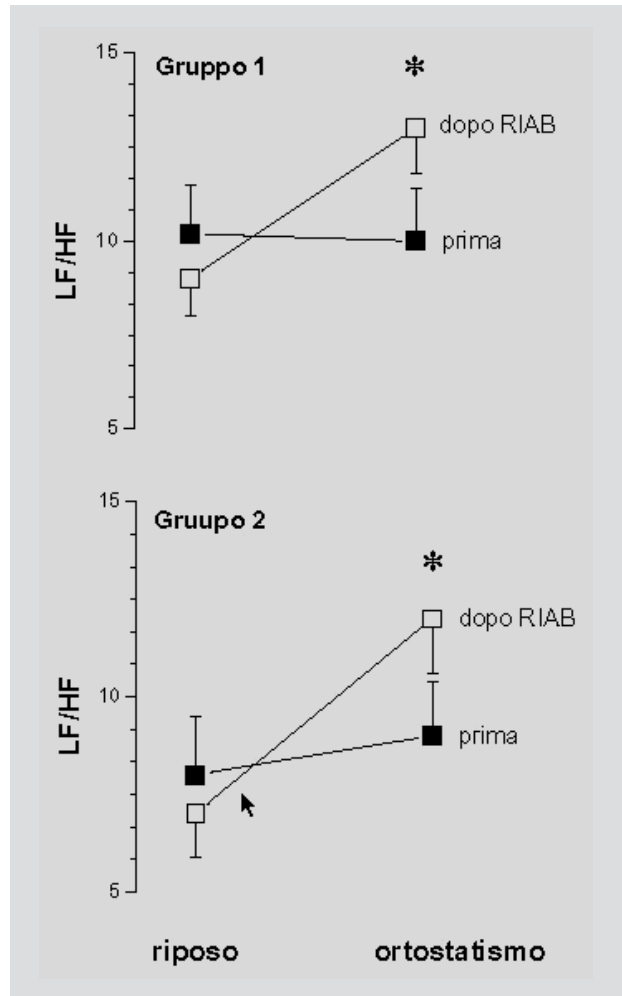


Figura 3. - Effetto di tre mesi di riabilitazione cardiovascolare sull'equilibrio simpato-vagale (espresso come rapporto LF/HF), a riposo e durante stimolo ortostatico, nei due gruppi di pazienti (pannello superiore: Gruppo 1, pannello inferiore: Gruppo 2). Dopo riabilitazione, entrambi i gruppi di pazienti avevano recuperato la responsività all'ortostatismo (* incremento significativo di LF/HF, p < 0.05 vs. il controllo) senza differenze di età.

tra anche la potenza assoluta dei picchi alle varie frequenze) può differire in due situazioni solo per differenze nella frequenza cardiaca di base,²²⁻²⁴ come può accadere prima e dopo riabilitazione. La normalizzazione fornisce invece indici indipendenti dalla frequenza cardiaca e dalla varianza,^{14,16} paragonabili in età diverse ed in diverse condizioni sperimentali. Purtroppo, le caratteristiche dell'analisi autoregressiva (necessità di condizioni ambientali standardizzate e di apparecchiature non commerciali) ne hanno limitato l'impiego in studi di outcome

Tabella 3. - Effetto della riabilitazione cardiovascolare (RC) su LF/HF

	Riposo		20 atti/min		Ortostatismo	
	Basale	Dopo RC	basale	Dopo RC	basale	Dopo RC
Gruppo 1	10.2±1.6	9.4±1.3	8.8±1.9	5.6±1.0*§	10.5±1.6	13.0±1.8*
Gruppo 2	8.4±1.3	7.4±1.1	6.5±1.1	4.3±0.7*§	9.3±1.4	11.7±1.5*

* p < 0.05 vs. riposo (t-test)

§ p < 0.05 vs. pre riabilitazione (t-test).

in popolazioni numerose; la metodica resta quindi per ora limitata alle indagini di fisiopatologia.

In conclusione, i nostri risultati sono in accordo con i dati riferiti da altri gruppi per i pazienti con esiti di infarto miocardio⁹ e confermano l'affidabilità della riabilitazione cardiovascolare come terapia di supporto nell'insufficienza cardiaca. Ai pazienti anziani che non presentino severe limitazioni funzionali extracardiache non va dunque negata la possibilità di accedere a programmi di riabilitazione e rieducazione funzionale cardiologica.

Riassunto

In 42 pazienti con scompenso cardiaco sono stati valutati gli effetti di 3 mesi di riabilitazione cardiovascolare sulla funzione ventricolare sinistra sulla capacità funzionale e la modulazione autonoma. I risultati sono stati analizzati separatamente in due gruppi: pazienti più giovani (Gruppo 1, n=18, età 51±6 anni) e più anziani (Gruppo 2, n=24, età 68±4 anni), che presentavano simili caratteristiche cliniche e tipo di terapia. Prima della riabilitazione, a confronto con i soggetti più giovani, gli anziani mostravano minore capacità d'esercizio, simile frazione di eiezione ventricolare, analoga iperattività simpatica a riposo, senza risposta al respiro regolare a 20 atti/minuto (= eccitazione dei recettori cardiopolmonari - stimolazione parasimpatica) ed all'ortostatismo (= stimolazione adrenergica). Dopo la riabilitazione, entrambi i gruppi miglioravano la classe NYHA e la tolleranza all'esercizio; si osservava anche un lieve recupero della funzione ventricolare sinistra ed un ripristino della responsività vagale e simpatica. In conclusione, l'età più avanzata non influenza i risultati favorevoli della riabilitazione cardiovascolare sul quadro clinico e sull'equilibrio autonomo.

Parole chiave: scompenso cardiaco, invecchiamento, riabilitazione cardiovascolare, sistema nervoso autonomo, analisi spettrale, variabilità RR.

Ringraziamenti: Siamo grati alla infermiera professionale Ada Spiezia per l'accuratezza nel raccogliere i dati dei pazienti, ed ai fisioterapisti Maurizio Amadei, Barbara Avezzi, Maria Teresa Femminis, Laura Muto, Stefano Redaelli, Erika Salamone, per il loro prezioso aiuto nella conduzione del programma di riabilitazione fisica.

Bibliografia

- Pina IL, Apstein CS, Baladi GJ, Belardinelli R, *et al.* Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation and prevention. *Circulation* 2003; 107: 1210-25.
- European Heart Failure Training Group. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 466-75.
- Piepoli MF, Davos C, Francis DP, *et al.* Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTrsMATCH). *BMJ* 2004; 328: 189-96.
- Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, *et al.* Controlled trials of physical training in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 2119-2131.
- Malfatto G, Branzi G, Riva B, Sala L, Leonetti G, Facchini M. Recovery of cardiac autonomic responsiveness with low-intensity physical training in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 159-166.
- Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E: Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971; 285: 877-83.
- 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.
- Guzzetti S, La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Borroni E, Porta N, Mortara A, Malliani A. Different spectral components of 24 h heart rate variability are linked to different modes of death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 357-362.
- Marchionni N, Fattoroli F, Fumagalli S, Oldridge N, Del Lungo F, Morosi L, Burgisser C, Masotti G. Improved exercise tolerance and quality of life with cardiac rehabilitation of older patients after myocardial infarction: results of a randomized, controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 2201-2206.
- Austin J, Williams R, Ross L, Moseley L, Hutchison S. Randomised controlled trial of cardiac rehabilitation in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 411-417.
- Pinna G, Maestri R, La Rovere MT, Mortara A. An oscillation of the respiratory control system accounts for most of the heart period variability of chronic heart failure patients. *Clin Sci* 1996; 91 (Suppl): 89-91.
- Ponikowsky P, Chua TP, Amadi AA, *et al.* Detection and significance of a discrete very low frequency rhythm in RR interval variability in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1320-26.
- Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life and clinical outcome. *Circulation* 1999; 1173-82.
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, *et al.* Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178-93.
- Malfatto G, Facchini M, Sala L, Branzi G, Bragato 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.
- Malliani A. The pattern of sympathovagal balance explored in the frequency domain. *News Physiol Sci* 1999; 14: 111-117.
- 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: H33-H40.
- Task force of the European Society of cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
- 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 measurements of heart rate variability. *Circulation* 1997; 96: 246-52.
- Pagani M, Montano N, Porta A, *et al.* Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activities in humans. *Circulation* 1997; 95: 1441-1448.
- Cooley RL, Montano N, Cogliati C, *et al.* Evidence for a central origin of the low-frequency oscillation in RR-interval variability. *Circulation* 1998; 98: 556-561.
- 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 Electrophys* 2000, 11: 522-530.

23. Zaza A, Lombardi F. Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability: a view from the sinus node. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 434-42.
24. Zaza A, Malfatto G. Is the heart period a linear gauge of autonomic neural activity? *Ital heart J* 2001; 2: 577-581.
25. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure. A prognosticating algorithm for the individual patient. *Chest* 2004; 126: 942-950.
26. Davies LC, Francis DP, Piepoli M, Scott AC, Ponikowski P, Coats AJS. Chronic heart failure in the elderly: value of cardiopulmonary exercise testing in risk stratification. *Heart* 2000; 83: 147-151.
27. Cioffi G, Stefenelli S, Tarantini L, Opasich C. Prevalence, predictors and prognostic implications of improvement in left ventricular systolic function and clinical status in patients >70 years of age with recently diagnosed systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92: 166-172.



Claudio Vancini, Il carnevale di Vagolino (2001)