

Heart rate turbulence

F. Lombardi

G Ital Aritmol Cardioslim 2007;4:22-29

U.O. di Cardiologia, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Nell'era del defibrillatore impiantabile,¹⁻³ l'identificazione dei pazienti a rischio di morte cardiaca improvvisa assume un'importanza ancora maggiore perché, da un lato, è necessario fornire lo strumento più efficace ai pazienti che ne hanno realmente necessità, dall'altro è necessario evitare rischi e spese dovute a indicazioni inappropriate.

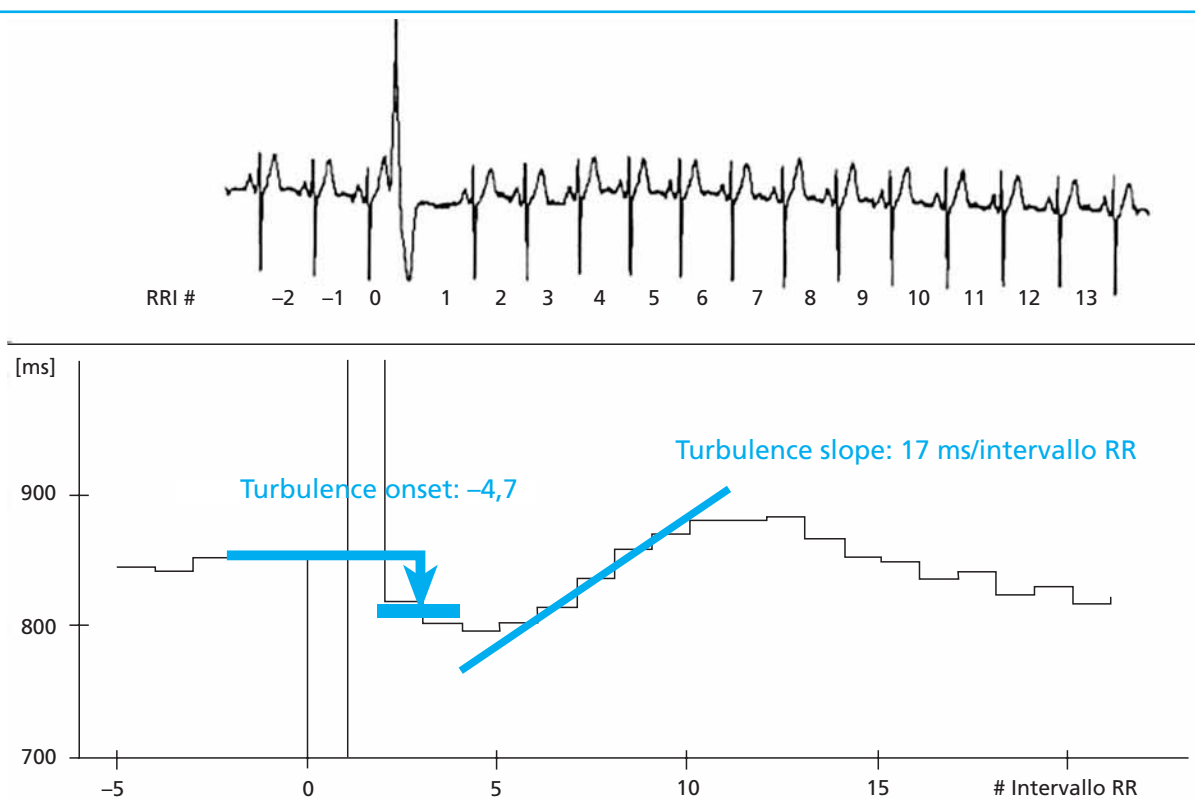
Negli ultimi anni^{4,5} sono state sviluppate e impiegate numerose metodiche in grado di facilitare l'identificazione di pazienti a rischio soprattutto dopo infarto del miocardio o con insufficienza cardiaca. Tuttavia, anche le due metodiche più comunemente utilizzate, come l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca e lo studio della sensibilità barocettiva, sono limitate da numerosi fattori che comprendono, ad esempio, il basso valore prognostico predittivo positivo, la correlazione inversa con la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, la correlazione inversa con l'età e la difficoltà di reperire sul mercato un farmaco vasoattivo come la fenilefrina. Per questi e altri motivi, spesso la stratificazione del rischio aritmico e la conseguente scelta terapeutica si basano su un singolo parametro come la frazione di eiezione ventricolare sinistra, che, se da un lato è in grado di identificare pazienti a elevata mortalità, dall'altro non è così efficace nell'identificare i pazienti a elevato rischio di morte cardiaca improvvisa.

Tra i metodi più recenti che sono stati sviluppati per identificare i pazienti a rischio, la *heart rate turbulence* (HRT) è una metodica che si basa sull'analisi delle fluttuazioni del ciclo cardiaco dopo un battito prematuro ventricolare.⁵ Tale metodica sarà brevemente descritta.

Quantificazione della HRT

Con l'espressione *heart rate turbulence* (HRT)^{6,7} si indica una metodica che quantifica le oscillazioni del ciclo cardiaco che seguono la pausa compensatoria indotta da un battito prematuro ventricolare. Come indicato nella Figura 1, i cicli cardiaci sinusali che seguono la pausa compensatoria associata a un battito prematuro ventricolare presentano un quadro bifasico caratterizzato da un'iniziale accelerazione seguita da un rallentamento, tale da riportare la durata del ciclo cardiaco a quella immediatamente precedente l'extrasistolia ventricolare.

Heart rate turbulence



Esempio di calcolo della HRT. Nella parte superiore della Figura è rappresentato il tracciato elettrocardiografico con un battito prematuro ventricolare. RRI indica gli intervalli RR. Nella parte inferiore è rappresentato il tacogramma corrispondente. Con *turbulence onset* si indica l'iniziale accelerazione, con *turbulence slope* il successivo rallentamento.

FIGURA 1

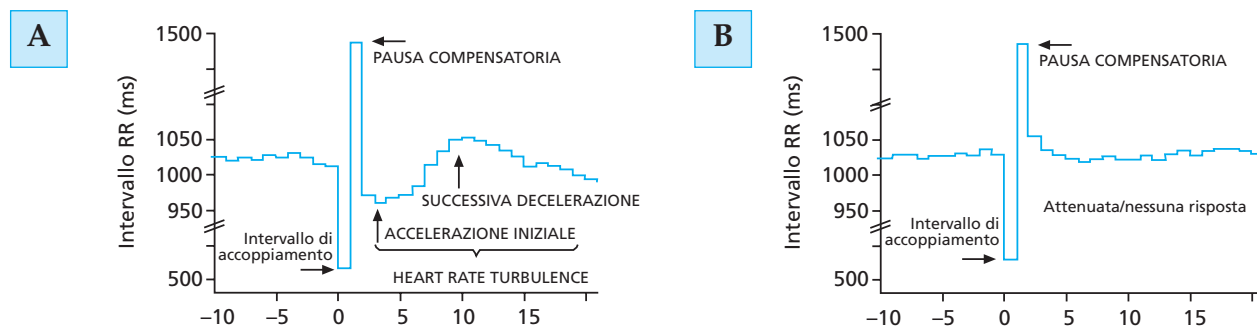
L'iniziale accelerazione prende il nome di *turbulence onset* (TO) ed è quantificata dal rapporto relativo tra la durata dei due cicli cardiaci (espressi in msec e misurati sugli intervalli RR) immediatamente precedenti e i due cicli cardiaci immediatamente seguenti la pausa compensatoria, moltiplicato per 100. Il parametro viene misurato sui cicli cardiaci precedenti e seguenti ogni battito prematuro ventricolare ed espressi come valore medio per ogni singolo paziente. Valori di TO >0% corrispondono a una decelerazione dopo un battito prematuro ventricolare, mentre valori <0% corrispondono a un'accelerazione.

Con il termine di *turbulence slope* (TS) si indica invece una misura della pendenza della regressione lineare degli intervalli RR successivi alla pausa compensatoria. Il valore di TS viene calcolato sulla pendenza più ripida di una sequenza di cinque cicli cardiaci compresi

tra i 20 intervalli RR che seguono la pausa compensatoria indotta da un'extrasistole ventricolare.

Valori normali di HRT

In un soggetto normale,^{6,7} senza cardiopatia organica, un battito prematuro ventricolare induce una risposta bifasica nella durata dei cicli cardiaci sinusali che seguono la pausa compensatoria: si osserva dapprima un'accelerazione seguita da un progressivo allungamento degli intervalli RR fino a raggiungere valori simili a quelli osservati prima del battito prematuro ventricolare. Ciò determina un valore di TO negativo e un valore di TS >2,5 msec per intervallo RR. Per quanto riguarda l'applicazione clinica di questa metodica, è stato proposto di utilizzare come valori soglia discriminanti 0% per il parametro TO e >2,5 msec/RR per il parametro TS.



Sono rappresentati due esempi di tacogramma. Il primo (A) appartiene a un soggetto normale in cui è possibile notare, dopo l'intervallo di accoppiamento, una fisiologica iniziale accelerazione a cui segue una decelerazione. Il secondo (B) appartiene a un soggetto con insufficienza cardiaca e disfunzione di pompa in cui la risposta bifasica è sostanzialmente assente.

FIGURA 2

L'esempio della Figura 2 mostra un HRT normale, con valori di TO <0% e di TS >2,5 msec/RR, e un HRT alterato, con valori di TO >0% e di TS <2,5 msec RR. Nella pratica clinica questi due parametri sono più frequentemente utilizzati come variabili categoriche anziché continue.^{6,7}

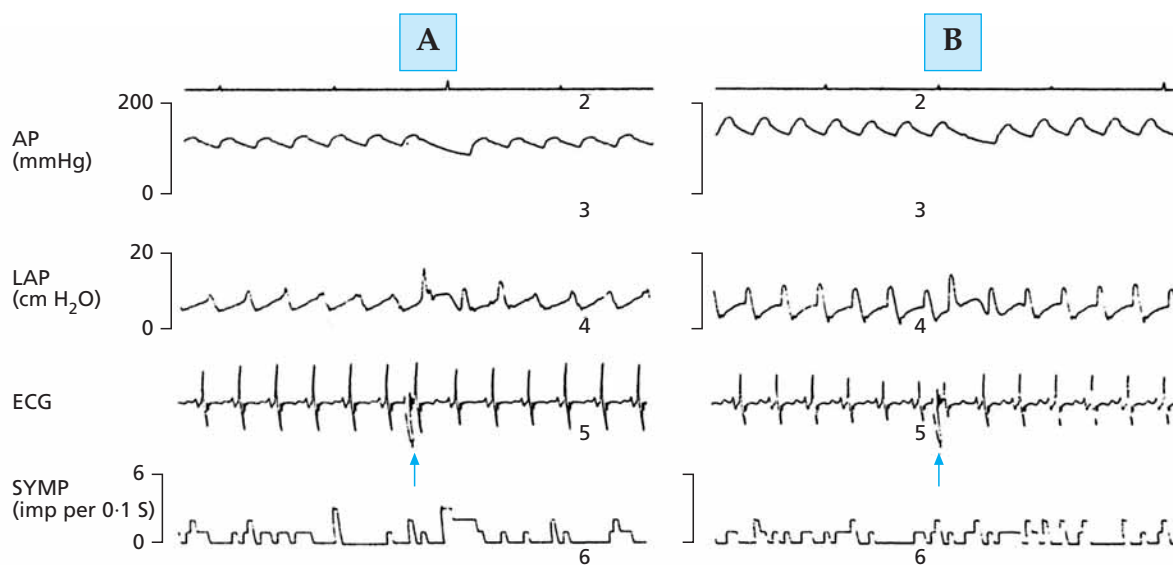
Meccanismi fisiologici della HRT

È opinione comune che l'HRT sia un'espressione del controllo autonomo del nodo del seno.^{6,7} Infatti, la risposta bifasica è facilmente apprezzabile e di particolare entità nei soggetti giovani e, soprattutto, nelle ore notturne che, come noto, sono caratterizzate da una prevalente modulazione vagale. Essa è inoltre marcatamente ridotta nei soggetti diabetici con disautonomia autonoma. Sono state osservate inoltre significative correlazioni tra i parametri della HRT, in particolare della componente TS (che riflette il graduale allungamento dell'intervallo RR dopo l'iniziale accelerazione), sia con i parametri dell'analisi della variabilità della frequenza cardiaca, che sono espressione prevalente della modulazione vagale, come ad esempio SDNN, pNN50 e RMSSD, sia con indici della sensibilità barocettiva.

Se l'attività vagale diretta al nodo del seno è la determinante principale del progressivo allungamento dei cicli cardiaci post-extrasistolici, è opportuno ricordare che il controllo autonomo del circolo è caratterizzato da una continua interazione dei principali meccanismi

di controllo. Di conseguenza, le modificazioni autonome indotte da un battito prematuro ventricolare dipendono inizialmente dalla riduzione del polso pressorio e dalla conseguente breve, ma significativa deattivazione barocettoriale.⁸⁻¹⁰ I risultati sono un'iniziale attivazione simpatica e un'inibizione vagale che è responsabile dell'accorciamento del primo ciclo sinusale, la cui entità è misurata con il parametro TO. Successivamente, come conseguenza del potenziamento post-extrasistolico, si hanno un'inibizione simpatica e un aumento dell'attività vagale efferente che determina il progressivo allungamento di durata degli intervalli RR, fino al raggiungimento dei valori osservati prima dell'extrasistole ventricolare. La Figura 3 mostra un esempio dell'attivazione di fibre nervose pregangliari simpatiche registrate dal terzo ramo comunicante toracico di sinistra associata agli effetti emodinamici indotti da un battito prematuro ventricolare. La risposta eccitatoria viene abolita dopo denervazione seno-aortica, confermando quindi il ruolo determinante dei meccanismi barocettivi nella modulazione dell'attività efferente simpatica e vagale diretta al cuore.⁸ È ipotizzabile che le variazioni emodinamiche indotte da un battito prematuro ventricolare in un cuore di un soggetto sano e in un cuore di un soggetto con disfunzione ventricolare sinistra siano assai diverse e responsabili quindi delle differenti variazioni di durata del ciclo cardiaco che possono essere osservate nelle diverse condizioni cliniche. A esse contribuisce, inoltre, il diverso quadro

Heart rate turbulence



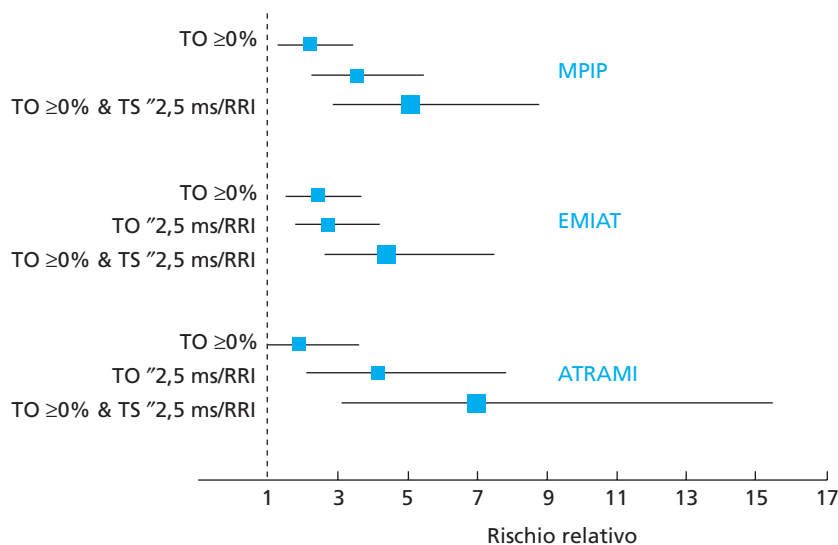
Evidenza sperimentale dell'attivazione simpatica (SYMP) associata alla pausa compensatoria indotta da un extrastimolo ventricolare nell'animale anestetizzato (A). Dopo denervazione barocettiva, la risposta nervosa simpatica è pressoché assente, confermando il ruolo determinante dei meccanismi barocettivi nel determinare la risposta bifasica (B) (modificata dal riferimento bibliografico 8).

FIGURA 3

basale di attivazione vagale e simpatica associato alla cardiopatia sottostante. Questo potrebbe spiegare perché nel post-infarto con disfunzione ventricolare sinistra l'assenza di un potenziamento post-extrasistolico, la predominanza simpatica e il ridotto tono vagale possano concorrere a determinare una marcata attenuazione della risposta bifasica con la conseguente alterazione di TO e TS. A supporto di questa interpretazione sono i dati di Davies et al.,¹¹ che hanno studiato la relazione tra HRT e sensibilità barocettiva in 45 pazienti con una storia di scompenso cardiaco congestizio. In questi pazienti non era possibile osservare un vero e proprio potenziamento post-extrasistolico della pressione arteriosa dopo un battito prematuro ventricolare. Tuttavia, era possibile osservare che anche il graduale ritorno del polso pressorio verso i valori basali era uno stimolo adeguato per attivare meccanismi barocettivi e per determinare un relativo allungamento dei cicli cardiaci post-extrasistolici. Nello stesso studio è stato osservato che TS e la misura della sensibilità barocettiva (indice alfa) erano significativamente correlate.^{11,12}

Validazione e utilizzo della HRT

I primi risultati relativi all'impiego della HRT nella pratica clinica^{6,7} derivano dall'analisi retrospettiva di due studi condotti su pazienti con pregresso infarto miocardico: lo studio multicentrico MPIP e il braccio placebo dello studio EMIAT, per un totale di circa 1200 pazienti. Per tutti i pazienti era disponibile una registrazione Holter eseguita nella fase post-acuta dell'infarto. La durata del follow-up era di circa 22 mesi nello studio MPIP e di 21 mesi nello studio EMIAT. Durante tale periodo, 75 pazienti appartenenti allo studio MPIP e 87 pazienti appartenenti allo studio EMIAT sono deceduti. All'analisi univariata secondo il modello di Cox, entrambi i parametri di HRT erano associati significativamente a un aumento del rischio di morte. Il valore predittivo di TO e TS era comparabile con quello di una bassa frazione d'eiezione, di una bassa variabilità della frequenza cardiaca, di una frequenza cardiaca media superiore a 75 battiti/min, di un'età superiore a 65 anni e della presenza di un pregresso infarto del mio-



È indicato il rischio relativo associato a un'alterazione dei parametri della HRT negli studi MPIP, EMIAT e ATRAMI. Il rischio relativo aumenta in presenza di un'alterata TS e maggiormente quando entrambi i parametri sono alterati, a costo tuttavia di una diminuita sensibilità.

FIGURA 4

cardio. TS era il parametro più accurato nell'identificare i pazienti a rischio nello studio EMIAT, mentre era secondo solo alla frazione di eiezione nello studio MPIP. All'analisi multivariata, la combinazione di TO e TS era il fattore prognostico più significativamente associato alla mortalità. In entrambe le popolazioni, il rischio relativo era del 3,2 (IC al 95% 1,8-5,6 nello studio EMIAT e 1,7-6,0 nello studio MPIP). Di particolare interesse era l'osservazione che, nel sottogruppo di pazienti in terapia β-bloccante, l'HRT era l'unico fattore indipendente con elevato potere predittivo.

Il valore prognostico di un'alterata HRT è stato valutato, sempre retrospettivamente, anche nello studio ATRAMI.¹³ I risultati indicano che un'alterata TS (<2,5 msec/RR) era, per un livello di sensibilità del 40%, il parametro con maggior potere predittivo positivo, in grado quindi di identificare efficacemente i pazienti a rischio più elevato (Fig. 4).

Nuovi dati clinici

Negli ultimi anni, in conseguenza di una terapia più aggressiva per ottenere una più rapida e completa rivascolarizzazione e dell'impiego sempre più diffuso di far-

maci come ACE-inibitori, statine e β-bloccanti, la mortalità nel post-infarto si è ridotta in maniera importante. Per tale motivo, l'identificazione dei pazienti a rischio è ancora più difficile, anche perché spesso sia per l'età avanzata sia per la presenza di una disfunzione ventricolare sinistra i parametri non invasivi di stratificazione di rischio basati sulle registrazioni Holter mostrano un certo limite.

Il problema è stato recentemente affrontato da Makikallio et al.,¹⁴ che hanno pubblicato i risultati di uno studio condotto su 2130 pazienti con infarto miocardico trattati secondo gli standard più attuali. Ad esempio, più del 70% era stato sottoposto a rivascolarizzazione coronarica e l'uso dei β-bloccanti raggiungeva il 94% dei pazienti.

Per tutti i pazienti era disponibile una registrazione Holter per il calcolo di differenti parametri, che includevano la frequenza cardiaca media, il numero di battiti prematuri ventricolari, parametri della variabilità della frequenza cardiaca analizzati nel dominio del tempo e della frequenza, parametri non lineari, presenza di tachicardia ventricolare non sostenuta e i due parametri della HRT (TO e TS). Durante un follow-up medio di 1012 giorni sono state osservate 113 morti, di cui 52

definite come morti cardiache improvvise. Tutti i parametri Holter sopra elencati erano significativamente associati alla mortalità aritmica; tuttavia, dopo aver corretto il valore predittivo per l'età, la presenza di diabete e il livello di disfunzione ventricolare sinistra, solo TS e la presenza di tachicardia ventricolare non sostenuta mantenevano il loro valore predittivo. Di particolare interesse clinico era l'osservazione secondo la quale, per quanto riguarda i pazienti con ridotta frazione di eiezione, nessuno dei parametri Holter era in grado di predire la morte cardiaca improvvisa all'analisi multivariata, mentre nel gruppo di pazienti con funzione ventricolare sinistra preservata la presenza di tachicardia ventricolare non sostenuta, una ridotta SDNN, un'alterata TS e un QRS >120 msec identificavano i pazienti a rischio. Questo studio sembra pertanto indicare che, nonostante la significativa riduzione sia della mortalità totale sia della morte aritmica, i parametri Holter sono in grado di identificare i pazienti a rischio di morte improvvisa quando la funzione ventricolare sinistra è relativamente preservata (>35%). Non sembrano invece utili nella stratificazione del rischio aritmico in pazienti con funzione ventricolare sinistra marcatamente depressa. È ben noto che il sottogruppo di pazienti in cui è stata data in passato l'indicazione all'impianto di ICD^{4,5} non sembra beneficiare dall'impianto nei primi 18 mesi dopo l'evento acuto,^{15,16} in quanto la riduzione di mortalità aritmica è compensata da un aumento della mortalità non aritmica. Proprio in questi pazienti, la stratificazione del rischio non può essere affidata solo all'entità della disfunzione ventricolare sinistra, mentre è di particolare interesse l'osservazione secondo la quale i parametri Holter sembrano in grado di identificare, all'interno dei pazienti con funzione di pompa conservata, quel sottogruppo percentualmente assai ridotto, ma numericamente elevato che è a rischio di morte cardiaca improvvisa.¹⁴

Per quanto riguarda invece lo scompenso cardiaco, è stato possibile osservare una significativa correlazione tra le componenti TO e TS, gli indici di sensibilità barocettiva e il loro valore prognostico.^{7,17,18} La prevalente modulazione simpatica e il ridotto tono e capacità di attivazione vagale sono considerati i principali fattori alla base dell'alterazione dei meccanismi nervosi di controllo del nodo del seno che caratterizzano i pazienti con insufficienza cardiaca.

Recentemente, Lin et al.¹⁹ hanno analizzato l'effetto della terapia con β -bloccanti sui parametri della HRT in un piccolo gruppo di pazienti con insufficienza cardiaca e hanno correlato i valori di TO e TS con i parametri dell'analisi della variabilità della frequenza cardiaca che riflettono prevalentemente la modulazione vagale. I pazienti inclusi nello studio erano in classe funzionale NYHA III-IV, con una frazione di eiezione media del $32,6 \pm 8,6\%$. Le componenti TO e TS sono state espresse come variabili continue. Il valore di TS (la componente che riflette prevalentemente la capacità di attivazione vagale) era marcatamente depresso in condizioni basali e aumentava significativamente dopo tre mesi di terapia con atenololo. Nessuna significativa modificazione caratterizzava la componente TO. L'evoluzione di TS, inoltre, era significativamente correlata all'aumento di tutti i parametri Holter che riflettono prevalentemente la modulazione vagale, come RR medio, SDNN e la componente HF della variabilità della frequenza cardiaca.

Questo studio, pur condotto su un numero limitato di pazienti, ha messo in evidenza che la terapia con β -bloccanti è in grado di ripristinare, in pazienti con insufficienza cardiaca di grado avanzato, un più fisiologico controllo autonomo del nodo del seno che si associa a un aumento degli indici di modulazione vagale e di ripresa della funzione di pompa.¹⁷⁻¹⁹

L'HRT è una metodica non invasiva⁷ che sembra particolarmente indicata per lo studio dei meccanismi nervosi di controllo in pazienti con cardiomiopatie caratterizzate da un'elevata incidenza di battiti prematuri ventricolari. È ben noto che le extrasistoli ventricolari costituiscono un elemento di disturbo⁴ nell'analisi della variabilità della frequenza cardiaca. Spesso, le registrazioni Holter necessitano di un *editing* che non solo richiede tempo, ma può alterare il significato della sequenza dei cicli cardiaci.

I pazienti affetti da malattia di Chagas ne rappresentano un esempio. Abbiamo recentemente studiato^{20,21} un gruppo di 30 pazienti con cardiomiopatia di Chagas, dilatazione ventricolare sinistra e frequenti battiti prematuri ventricolari. In questi pazienti è facile osservare segni di disautonomia.²² Le componenti TO e TS erano indipendenti dall'intervallo RR medio e presentavano una significativa correlazione con la frazione di eiezione, ben superiore a quanto osservato tra frazione di eie-

zione e SDNN. Questi dati sembrano pertanto suggerire che l'HRT è in grado di rilevare con maggiore accuratezza quelle alterazioni dei meccanismi di controllo che caratterizzano una cardiomiopatia come quella della malattia di Chagas, che ha come principali manifestazioni la disfunzione di pompa e l'alto numero di battiti prematuri ventricolari.

È attualmente in corso nel nostro Istituto uno studio²³ in cui abbiamo confrontato i parametri della HRT e dell'analisi della variabilità della frequenza cardiaca in 4 gruppi di pazienti caratterizzati da un elevato numero di battiti prematuri ventricolari (gruppo I), da episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta (gruppo II), da un episodio di tachicardia ventricolare sostenuta o fibrillazione ventricolare durante una registrazione Holter (gruppo III) e da un gruppo di pazienti con ICD per tachicardia o fibrillazione ventricolare che non avevano presentato sintomi durante la registrazione Holter utilizzata per lo studio. I risultati preliminari indicano che, mentre SDNN è sostanzialmente simile nei 4 gruppi con valori superiori a 70 msec, TS è marcatamente ridotta nei pazienti che hanno presentato aritmie maligne durante la registrazione Holter, suggerendo la superiorità di questa nuova metodica nel riflettere anche quelle transitorie alterazioni dei meccanismi nervosi di controllo che favoriscono l'insorgenza di aritmie ventricolari fatali.

Conclusioni

L'HRT è una metodica non invasiva basata sulla quantificazione delle modificazioni del ciclo cardiaco che seguono la pausa compensatoria associata a un battito prematuro ventricolare. La diminuzione di pressione sistolica conseguente alla prematurità dell'extrasistole e il successivo potenziamento post-extrasistolico sono le principali determinanti della deattivazione e dell'attivazione di meccanismi barocettivi che si traducono in una risposta bifasica: all'inizio un'attivazione simpatica e una relativa inibizione vagale che determina un iniziale accorciamento dei primi 2-3 cicli post-extrasistolici, quindi una fase di progressivo allungamento degli intervalli RR fino al raggiungimento dei valori basali. La componente TO quantifica l'accelerazione, la componente TS quantifica l'allungamento, che è prevalente espressione della capacità di attivazione vagale.

Il valore clinico predittivo di tale metodica è stato dimostrato in studi sia retrospettivi sia prospettici ed è risultato non inferiore a quello di parametri Holter tradizionali. Un aspetto interessante che necessita di ulteriore valutazione è la capacità della metodica di individuare nel post-infarto pazienti a elevato rischio aritmico e preservata funzione di pompa. Requisito essenziale è la presenza di battiti prematuri ventricolari nella registrazione Holter.

Il programma per il calcolo della HRT può essere scaricato gratuitamente dal sito www.hrt.org

Bibliografia

1. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
2. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline update for implantation of cardiac pacemaker and antiarrhythmia devices – summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1703-1719.
3. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:13-15.
4. Camm AJ, Malik M, Bigger JT, et al.; for the 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;93:1043-1065.
5. Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Cardiac Electrophysiological Review* 2002;6:245-249.
6. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999;353:1390-1396.
7. Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: A new predictor for risk of sudden cardiac death. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:102-109.
8. Lombardi F, Gnecci Ruscone T, Malliani A. Premature ventricular contractions and reflex sympathetic activation in cats. *Cardiovasc Res* 1989;23:205-212.
9. Welch WJ, Smith ML, Rea RF, et al. Enhancement of sympathetic nerve activity by single premature ventricular beats in humans. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:69-75.
10. Marine JE, Watanabe MA, Smith TW, Monahan KM. Effect of atropine on heart rate turbulence. *Am J Cardiol* 2002;89:767-769.
11. Davies LC, Francis DP, Ponikowski P, et al. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2001;87:737-742.

Heart rate turbulence

12. Mrowka R, Persson PB, Theres H, et al. Blunted arterial baroreflex causes "pathological" heart rate turbulence. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:R1171-R1175.
13. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, et al. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). *Am J Cardiol* 2002;89:184-190.
14. Makikallio TH, Barthel P, Schneider R, et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: Role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* 2005;26:762-769.
15. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al.; on behalf of the DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-2488.
16. Lombardi F. Timing of arrhythmic death after myocardial infarction: Does it affect timing of ICD implantation? *Eur Heart J* 2005;26:1350-1352.
17. Grimm W, Schmidt G, Maisch B, et al. Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:819-824.
18. Kawasaki T, Azuma A, Asada S, et al. Heart rate turbulence and clinical prognosis in hypertrophic cardiomyopathy and myocardial infarction. *Circ Japan* 2003;67:601-604.
19. Lin LY, Hwang JJ, Lai LP, et al. Restoration of heart rate turbulence by titrated beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:752-756.
20. Ribeiro AL, Schmidt G, Sousa MR, et al. Heart rate turbulence in Chagas disease. *PACE* 2003;26:1-5.
21. Tundo F, Lombardi F, Rocha MC, et al. Heart rate turbulence and left ventricular ejection fraction in Chagas disease. *Europace* 2005;7:197-203.
22. Villar JC, Leon H, Morillo CA. Cardiovascular autonomic function testing in asymptomatic *T. cruzi* carriers: A sensitive method to identify subclinical Chagas disease. *Int J Cardiol* 2004;93:189-195.
23. Lombardi F, Tundo F, Tarricone D. Heart rate turbulence is more suitable than heart rate variability to detect transient autonomic changes preceding ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm* 2005;2:6-35.

Indirizzo per la corrispondenza

Federico Lombardi
U.O. di Cardiologia
Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria
Ospedale San Paolo
Università degli Studi di Milano
Tel. e Fax: +39-02-50323145
E-mail: Federico.Lombardi@unimi.it