

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA, CHIRURGIA E ODONTOIATRIA
DELL'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

**Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliera “S.
Paolo” – Polo Universitario**

VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DELLE CONDIZIONI DEL
TRAFFICO URBANO SULLA SALUTE DEI LAVORATORI
CONDUCENTI DI MEZZI DI PUBBLICO TRASPORTO

RICERCATORE PRINCIPALE:
PROF. CESARE FIORENTINI

ASSISTENTI ALLA RICERCA:
DOTT. FEDERICO COLOMBO
DOTT. PAOLO TERRANOVA

INDICE

Epidemiologia delle Malattie Cardiache	Pag. 3
Le Malattie Cardiovascolari e l'Approccio alla Prevenzione	Pag. 17
Andamento Cronologico delle Malattie Cardiovascolari	Pag. 22
Fattori di Rischio e Malattia Subclinica	Pag. 25
Variabilità della Frequenza Cardiaca (Heart Rate Variability o HRV)	Pag. 31
Sistema Nervoso Simpatico	Pag. 32
Metodi di analisi dell'HRV	Pag. 33
Valutazioni Conclusive sulla Variabilità della Frequenza Cardiaca	Pag. 38
Introduzione allo Studio	Pag. 39
Scopo dello Studio	Pag. 42
Materiali e Metodi	Pag. 43
Analisi Statistica	Pag. 46
Risultati	Pag. 47
Discussione	Pag. 49
Figure	Pag. 54
Bibliografia	Pag. 60

EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE CARDIACHE

Nello studio delle malattie cardiache l'epidemiologia, ossia lo studio della distribuzione e dei determinanti della patologia nella popolazione, ha fondamentalmente tre obiettivi principali di ricerca:

1. la descrizione della grandezza e della distribuzione del problema, con la stima delle misure di frequenza delle malattie (prevalenza, attack rate, incidenza, mortalità, morbilità, letalità, ecc.);
2. l'identificazione dei fattori di rischio e cioè delle condizioni individuali o ambientali che, presenti in soggetti o comunità esenti dalle manifestazioni cliniche della malattia, ne predicono l'insorgenza; se soddisfano determinati criteri, i fattori di rischio possono essere definiti "causali";
3. il tentativo di dimostrare la prevenibilità di questa malattia intervenendo sui fattori di rischio e sulle cause.

Lo scopo finale dell'epidemiologia delle malattie cardiache è la prevenzione e il controllo di questa patologia nei singoli e nella popolazione.

Per *prevalenza (punto-prevalenza)* si intende il rapporto tra il numero di casi di malattia che esistono a un dato momento nel tempo (al numeratore) e il numero di persone nella popolazione in quel momento (al denominatore): generalmente, viene riportato a una grandezza a base dieci (per cento, per mille, per diecimila, ecc.); si dice metaforicamente che la prevalenza "fotografa" la situazione della popolazione in un dato "istante"; per le sue

caratteristiche va ricordato che essa include al numeratore i sopravvissuti alla malattia in quel dato momento.

Per *attack rate* si intende il rapporto tra il numero di casi di malattia (nuovi casi + recidive) che si manifestano in un periodo di tempo (generalmente un anno), al numeratore, e il numero di persone nella popolazione in quel periodo, al denominatore; generalmente viene riportato a una grandezza a base 10 (per mille, per diecimila, per centomila) per anno: se si considerano al numeratore solo i nuovi casi, escludendo le recidive, il rapporto viene definito *incidenza*; metaforicamente, l'attack rate e l'incidenza vengono paragonate a un "filmato" della popolazione in un anno; è chiaro che l'attack rate, che comprende le recidive, è una misura importante per stimare l'impatto della malattia sui servizi sanitari, mentre l'incidenza è lo strumento principe per valutare i fattori di rischio.

Per *mortalità*, generalmente riferita a un anno, si intende il rapporto tra il numero di morti in quel periodo di 12 mesi al numeratore e la popolazione a metà anno al denominatore: anch'esso è generalmente riportato a una grandezza a base 10 (per diecimila, per centomila, ecc.); si parla di *mortalità specifica per età* quando sia il numeratore che il denominatore vengono riferiti ad una definita classe di età.

Per *letalità* (in inglese *case-fatality rate*) si intende il rapporto, generalmente espresso in percentuale, fra il numero di casi di malattia che vanno incontro ad exitus in un dato periodo di tempo, al numeratore, e il

numero di tutti i casi di malattia che si manifestano nel medesimo periodo, al denominatore.

Una prima analisi di Feruglio e Vanuzzo⁽¹⁾ venne presentata in occasione della prima Conferenza Nazionale sulla Prevenzione della Cardiopatia Ischemica, tenutasi a Roma nel 1987.

Una prima considerazione riguarda la mortalità per cardiopatia: nei dati più recenti della mortalità ufficiale (1992)⁽²⁻⁴⁾, le malattie cardiovascolari rappresentano il 43,4% dei 541'250 decessi registrati in Italia e le categorie infarto miocardico acuto più altre malattie ischemiche del cuore (Codici ICD9 410–414) il 13,1% del totale; se teniamo però conto della categoria “degenerazione del miocardio”, in cui confluiscono in realtà moltissimi casi della cardiopatia ischemica per una tradizionale prassi codificatoria dei medici italiani, che risulta il 6,6% del totale, possiamo ragionevolmente concludere che la mortalità per cardiopatia coronarica è circa il 20% del totale, per un tasso grezzo di 187 per 100'000.

Limitandosi alle codifiche ufficiali delle forme ischemiche del cuore, Menotti⁽¹⁾ fa notare come la mortalità coronarica in Italia sia aumentata dall'inizio del secolo alla metà degli anni '70, si sia poi appiattita per 2–3 anni per poi declinare: a partire dall'anno di picco, che è stato per gli uomini il 1978 e per le donne il 1973, nel 1993 la mortalità per cardiopatia ischemica, standardizzata per età, si è ridotta rispettivamente del 44% per gli uomini e del 58% per le donne.

Di fronte a questa situazione ci si può chiedere quali siano stati i determinanti, che da un punto di vista epidemiologico possono venire identificati nell'incidenza e nella letalità. Da un punto di vista teorico, infatti, può essersi ridotta l'incidenza con una letalità più o meno invariata o, per converso, può essere diminuita la letalità con un'incidenza invariata, infine entrambi gli indicatori possono avere mostrato un decremento anche se di entità diversa. Purtroppo, però, né l'incidenza né la letalità a livello di popolazione sono disponibili in Italia e negli altri paesi. Da queste premesse è scaturito infatti il Progetto MONICA, che ha misurato proprio questi indicatori, assieme ai fattori di rischio e all'assistenza coronarica acuta, in zone definite di 21 paesi, tra cui il nostro⁽⁴⁻⁶⁾. Dal database del MONICA si può evincere, innanzitutto, che c'è una relazione diretta tra eventi non fatali ed eventi fatali, ad elevati tassi degli uni corrispondono elevati tassi degli altri, e lo stesso dicasi per tassi minori; in secondo luogo si nota come i tassi nelle donne siano molto più bassi che negli uomini, mediamente di 4,5 volte. Considerando come indice di attack rate la somma degli eventi fatali e dei non fatali "definiti", il tasso per 100'000 (\pm limiti di confidenza al 95%) negli uomini varia dalle aree della Nord Karelia e di Kuopio in Finlandia (rispettivamente 915 ± 62 e 832 ± 49) e da Glasgow nel Regno Unito (823 ± 39) alla Catalogna in Spagna (187 ± 12) e Pechino in Cina (76 ± 9), con un rapporto di 12:1; in Italia i tassi maschili sono di 305 ± 16 in Brianza e di 270 ± 14 in Friuli. Nelle donne l'attack rate varia dalle aree del Regno Unito di Glasgow

(256±20) e Belfast (197±17) a quelle di Pechino in Cina (37±6) e della Catalogna in Spagna (30±4), con un rapporto di 8,5:1; in Italia i tassi femminili sono di 48±6 in Brianza e di 50±6 in Friuli.

L'incidenza di infarto miocardico acuto varia per gli uomini da 557 in Nord Karelia (Finlandia) a 58 a Pechino (Cina); in Italia è di 219 in Brianza e di 197 in Friuli. Per le donne, l'incidenza di infarto miocardico acuto varia da 187 a Glasgow (Regno Unito) a 21 in Catalogna (Spagna); in Italia è di 41 in Brianza e di 38 in Friuli. Da questi dati, raccolti tra il 1985 e il 1987, si hanno le dimensioni dell'infarto miocardico acuto tra i 35 e i 64 anni, per lo meno in Italia del Nord: 300 uomini e 50 donne ogni 100'000 abitanti subiscono questa patologia ogni anno e la percentuale di primi eventi è rispettivamente del 72% e del 79% e, conseguentemente, le recidive rappresentano il 28% negli uomini e il 21% nelle donne.

In uno specifico sottogruppo del MONICA⁽⁶⁾ veniva considerata la letalità totale a 28 giorni, la letalità a 28 giorni per i casi ospedalizzati, la letalità a 28 giorni per gli ospedalizzati che sopravvivono le prime 24 ore e la letalità preospedaliera. La letalità globale, vista nella prospettiva di comunità, è molto elevata, mediamente 49,4% negli uomini e 51,3% nelle donne. Nelle aree italiane la letalità globale a 28 giorni è negli uomini del 41,1% in Brianza e del 46% in Friuli e nelle donne del 57% in Brianza e del 51% in Friuli. In entrambi i sessi, la letalità preospedaliera rende ragione del 70% del totale nel nostro paese. In coloro che riescono a raggiungere l'ospedale, la letalità a 28

giorni negli uomini è del 17% in Brianza e del 20% in Friuli, nelle donne del 29% in Brianza e del 24% in Friuli. Va tenuto conto che questi dati si riferiscono al ricovero in tutti i Reparti ospedalieri e non sono relativi alle Unità Coronariche, dove la letalità è inferiore.

Queste evidenze indicano che agli inizi degli anni '90, l'infarto miocardico acuto era ancora una malattia gravata da un'elevata letalità nella prospettiva di popolazione, con percentuali maggiori nelle donne rispetto agli uomini. Il database del MONICA indica, peraltro, che nel decennio considerato, per i soggetti dai 35 ai 64 anni, c'è stata una riduzione della mortalità del 25% per gli uomini sia in Brianza che in Friuli, mentre nelle donne la riduzione è stata più marcata in Brianza (-40%) e più contenuta in Friuli (-13%).

Da questa e da altre serie di dati si può evincere come all'inizio del XX secolo, le patologie cardiovascolari fossero responsabili di meno del 10% della mortalità totale mondiale, mentre alla fine del secolo siano diventate il determinante di circa il 50% della mortalità totale nei paesi occidentali sviluppati e il 25% nei paesi in via di sviluppo^(9, 10). Attuali previsioni indicano che entro il 2020 le patologie cardiovascolari saranno responsabili di 25 milioni di morti ogni anno e che la patologia coronarica supererà le malattie infettive come prima causa di morte e di invalidità a livello mondiale.

L'incremento globale delle patologie cardiovascolari è verosimilmente la risultante di un'impressionante modificazione delle condizioni di salute in

tutto il mondo nel corso del XX secolo. Altrettanto importante è stata una trasformazione senza precedenti del profilo dominante della malattia, o della distribuzione delle malattie responsabili della maggioranza dei decessi e dei casi di inabilità. Prima del 1900, le malattie infettive e la malnutrizione erano le cause di morte più comuni. Queste sono state gradualmente sostituite, in alcuni paesi (principalmente in quelli economicamente sviluppati) dalle malattie croniche, come le patologie cardiovascolari e il diabete mellito non-insulino-dipendente o di tipo II, e dalle neoplasie maligne, grazie al miglioramento su ampia scala della nutrizione e della salute pubblica. Poiché questa tendenza continua progressivamente a diffondersi, seppure talora con apparente lentezza, nei paesi in via di sviluppo, le patologie cardiovascolari saranno verosimilmente la principale causa di mortalità entro il 2020, determinando almeno un terzo della mortalità totale⁽¹⁰⁾.

Questa variazione tra le malattie responsabili della stragrande maggioranza di mortalità e di morbidità è conosciuta come ***Transizione Epidemiologica***^(9, 10). La transizione epidemiologica non si verifica mai in una situazione di isolamento, ma si intreccia con i cambiamenti del benessere individuale e collettivo (transizione economica), della struttura sociale (transizione sociale) e dell'assetto demografico (transizione demografica).

Poiché la transizione epidemiologica è correlata all'evoluzione delle forze sociali ed economiche, essa ha luogo con ritmi differenti nelle varie parti del mondo. Benché le modificazioni nello stato di salute si siano

verificate e si stiano verificando in ogni parte del mondo, all'inizio del millennio la salute nazionale e i differenti profili di patologia variano considerevolmente da paese a paese e da regione a regione. Ad esempio, l'aspettativa di vita in Giappone (80 anni) è più del doppio di quella in Sierra Leone (37,5 anni)⁽⁷⁾.

Un interessante modello di transizione epidemiologica è quello sviluppato da Omran⁽⁹⁾. Egli suddivide la transizione in tre periodi di base: età della pestilenza e della carestia, età di remissione dalle pandemie ed età delle malattie degenerative e causate dall'uomo (Tab. I). Olshanski e Ault hanno aggiunto un quarto stadio: l'età delle malattie degenerative tardive⁽¹⁰⁾. Benché ogni singolo paese o regione entri in questi stadi in tempi diversi, la progressione dall'uno all'altro tende a procedere in modo prevedibile.

Come altre economie di mercato, gli Stati Uniti hanno attraversato le prime tre fasi della transizione epidemiologica e si trovano attualmente alla quarta. Data l'elevata quantità di dati economici, sociali, demografici e sanitari disponibili, gli Stati Uniti sono stati presi come punto di riferimento per tutti i confronti successivi. Due principali fattori sono stati collegati, negli Stati Uniti, al calo dei tassi di mortalità per malattia cardiovascolare – i progressi terapeutici e le misure di prevenzione primaria e secondaria per i soggetti affetti da patologie a carico del sistema cardiovascolare e per i soggetti a rischio di eventi^(13, 14). I trattamenti un tempo considerati avanzati, compresi i sistemi di pronto soccorso, le unità coronariche e l'uso diffuso di

nuove tecnologie diagnostiche e terapeutiche quali la defibrillazione, il cateterismo cardiaco, l'ecocardiografia, l'angioplastica, l'impianto di pace-maker e il by-pass aorto-coronarico, sono oggi considerati il trattamento standard. Anche i progressi ottenuti dall'industria farmaceutica hanno avuto un forte impatto sia sulla prevenzione primaria che su quella secondaria.

Una transizione epidemiologica molto simile a quella che si è verificata negli Stati Uniti sta avvenendo in tutto il mondo. Come negli Stati Uniti, i tassi delle patologie cardiovascolari a livello mondiale sono cresciuti in maniera costante per tutto il XX secolo. Sul finire del XX secolo, il 28% della mortalità globale era dovuto a patologie a carico del sistema cardiovascolare, mentre alle malattie infettive era attribuito il 34% del totale⁽⁸⁾. Con la transizione globale in corso – dominata dalla transizione dei paesi in via di sviluppo – le patologie a carico del sistema cardiovascolare diventeranno la prima causa di morte entro il 2020, arrivando a costituire il 36,3% della mortalità globale, mentre le malattie infettive saranno responsabili a malapena della metà di tale percentuale, attestandosi al 15,1%⁽⁸⁾.

Analizzando la transizione globale a posteriori, si possono osservare grosse discrepanze nei tassi regionali di cambiamento. Queste ampie variazioni iniziarono a comparire all'inizio del XX secolo. Sebbene la maggior parte del mondo fosse rimasta nella fase della pestilenza e della carestia, in diverse regioni relativamente ristrette le circostanze economiche cambiarono rapidamente, accelerando il ritmo delle transazioni economiche.

Si comprende meglio il peso globale delle patologie cardiovascolari se si esaminano i diversi ritmi di cambiamento in ogni regione economica. Oltre alla variabilità della rapidità della transizione, vi sono caratteristiche regionali uniche che, in varie parti del mondo, hanno modificato gli aspetti della transizione rispetto a quella statunitense.

In termini di sviluppo economico, il mondo può essere grossolanamente suddiviso in due grandi settori: 1. i paesi sviluppati, che possono essere ulteriormente suddivisi in economie di mercato affermate e in economie di mercato emergenti; 2. le economie in via di sviluppo. A causa della diversità esistente tra le diverse economie in via di sviluppo, è utile suddividerle ulteriormente in sei regioni economiche/geografiche distinte: Cina, India, altri paesi asiatici e isole del Pacifico, Africa subsahariana, Medio Oriente islamico e America Latina e Caraibi. Nel 2000, quattro persone su cinque vivono in paesi a economia in via di sviluppo, e sono questi paesi che guidano i ritmi di cambiamento del peso globale delle patologie del sistema cardiovascolare.

Come gli Stati Uniti, il resto dei paesi con economie di mercato affermate sono da tempo nella quarta fase della transizione epidemiologica; nel 1990, in questi paesi, le patologie cardiovascolari erano responsabili del 45% della mortalità globale e le malattie infettive di molto meno del 10%. Le economie di mercato emergenti sono nella terza fase della transizione epidemiologica, ossia le patologie cardiovascolari sono responsabili del 54%

della mortalità globale. Nei paesi ad economia in via di sviluppo, considerati globalmente, il 23% della mortalità totale è determinata da patologie a carico del sistema cardiovascolare, mentre le malattie infettive ne sono responsabili per un 42%. Tuttavia, tra i sei sottogruppi dei paesi a economia in via di sviluppo, con riferimento alla fase di transizione epidemiologica, persiste un elevato grado di eterogeneità, come si evince dai tassi di malattia dominanti in ogni regione.

All'inizio del XXI secolo, circa 840 milioni di persone (il 13,6% della popolazione mondiale) vivono nei paesi ad economia di mercato affermata: Stati Uniti, Canada, Nuova Zelanda, Europa Occidentale e Giappone. In questi paesi, i tassi di cardiopatia ischemica tendono ad essere da 2 a 5 volte più elevati dei tassi di ictus. La Tab. II mostra, ad esempio, tale tendenza tra alcuni paesi europei selezionati. Un'eccezione notevole è costituita dal Portogallo, in cui l'incidenza di ictus, sia per gli uomini che per le donne, è più elevata dell'incidenza di cardiopatia ischemica. La medesima osservazione è valida per il Giappone, dove l'ictus è responsabile di un numero molto più elevato di decessi rispetto alla cardiopatia ischemica.

Le rapide diminuzioni dei tassi di cardiopatia ischemica e di ictus, dall'inizio degli anni '70, indicano che i paesi ad economia di mercato affermata sono nella quarta fase della transizione epidemiologica, l'età delle malattie degenerative tardive. In generale, i tassi di ictus sono diminuiti più velocemente di quelli della cardiopatia ischemica; da qui, l'incremento del

rapporto coronaropatia/ictus. Negli Stati Uniti, ad esempio, i tassi di ictus durante gli ultimi 30 anni sono diminuiti in media del 3% all'anno, mentre l'incidenza della cardiopatia ischemica è scesa di circa il 2% all'anno.

Nell'Europa Occidentale, i tassi di patologia cardiovascolare tendono ad essere simili a quelli statunitensi. Tuttavia, i tassi assoluti variano anche di tre volte tra i paesi dell'Europa Occidentale con un chiaro gradiente nord/sud, con i tassi più elevati di cardiopatia ischemica e di ictus al nord⁽⁶⁻¹⁰⁾. Nelle economie di mercato affermate europee, i tassi più elevati di patologie a carico del sistema cardiovascolare (da 2 a 3 volte più elevati dei tassi mediani) si riscontrano in Finlandia, nell'Irlanda del Nord e in Scozia, dove la mortalità relativa alle patologie cardiovascolari supera gli 800 decessi su 100'000 per gli uomini e i 500 decessi su 100'000 per le donne⁽¹³⁾. I tassi più bassi di patologie cardiovascolari si riscontrano nei paesi mediterranei: Spagna e Francia, dove i tassi annui sono di 400 e 200 su 100'000 per gli uomini e per le donne, rispettivamente. Sebbene sia i tassi di ictus che di cardiopatia ischemica siano più elevati nel Nord Europa, la disparità nei tassi di coronaropatia è molto più grande. Ad esempio, l'incidenza di cardiopatia ischemica negli uomini è più elevata in Finlandia che in Spagna del 362%, mentre le percentuali di ictus sono superiori solo del 49%⁽¹³⁾. Le percentuali in Canada, Nuova Zelanda e Australia sono sovrapponibili a quelle negli Stati Uniti.

La stima degli orientamenti globali nell'orientamento delle patologie, soprattutto di quelle a carico del sistema cardiovascolare, è facilitata dall'esame degli orientamenti regionali. Poiché l'80% o più della popolazione mondiale vive in paesi ad economia in via di sviluppo, la percentuale globale di patologie cardiovascolari è largamente influenzata dai tassi di questi paesi.

Entro il 2020, si stima che la popolazione mondiale raggiunga i 7,8 miliardi di individui, e la maggior parte di questo incremento si verificherà nei paesi in via di sviluppo. Nei paesi ad economia di mercato affermata, la crescita della popolazione (fino al 13% dal 1990 raggiungendo i 905 milioni di persone) sarà alimentata da immigrati provenienti dai paesi in via di sviluppo. Tuttavia, questa crescita pur sostanziale rappresenta una proporzione della popolazione mondiale che si sta gradualmente restringendo, dal 15,1% nel 1990 all'11,5% nel 2020. Nei paesi ad economia di mercato emergente, la crescita sarà più modesta (solamente fino al 5% per raggiungere i 365 milioni di persone) e rappresenta anch'essa una porzione in diminuzione, dal 6,5% nel 1990 al 4,6% nel 2020. La crescita rapida e continui nei paesi ad economia in via di sviluppo farà crescere la loro popolazione di più del 60%, da 4,1 miliardi di individui nel 1990 a 6,6 miliardi nel 2020, ossia l'84% della popolazione mondiale. Entro il 2020, si ritiene pertanto che le patologie cardiovascolari saranno responsabili di 25 milioni di decessi all'anno (36,3% della mortalità globale), più del doppio di quelli causati dall'associazione di malattie infettive, materne, perinatali e

nutrizionali. Mentre la mortalità causata da queste condizioni si prevede diminuirà dal 34,2% del totale al 15,1%, le patologie a carico del sistema cardiovascolare assumeranno un significato sempre più importante. In termini di DALYs persi, si ritiene che quelli dovuti a patologie cardiovascolari raddoppieranno tra il 1990 e il 2020, da meno del 10% a più del 20%.

Nei paesi ad economia di mercato affermata, come ad es. l'Italia, la modesta riduzione dei tassi di mortalità per patologie cardiovascolari cominciata nella terza parte del XX secolo continuerà, con la proporzione della mortalità totale che scenderà dal 44,6% al 42,3%. La velocità di declino, tuttavia, sembra rallentare. Il numero assoluto di decessi, così come la prevalenza delle malattie cardiovascolari, continuerà ad aumentare, poiché la popolazione continua a invecchiare. In termini di DALYs persi, la proporzione dovuta alle patologie a carico del sistema cardiovascolare rimarrà stabile al 19% circa.

LE MALATTIE CARDIOVASCOLARI E L'APPROCCIO ALLA PREVENZIONE

Come è ben noto da diverse fonti, tra il 1965 e il 1995⁽¹⁵⁾ si è assistito, a livello globale, a un marcato declino della mortalità per malattie cardiovascolari, cosa che giustifica in molti paesi l'osservato incremento dell'aspettativa di vita della popolazione generale. Il 55% della riduzione dei tassi di mortalità per le malattie cardiovascolari, corretta per l'età, tra il 1950 e il 1996, dimostra come tali patologie siano state influenzate dalle misure di prevenzione e dai miglioramenti terapeutici avvenuti in questi anni. Tali patologie sono, tuttavia, ancora responsabili nei paesi industrializzati di circa il 41% di tutte le morti e presentano un'elevata morbilità e un alto numero di ospedalizzazioni. Pertanto, il controllo di tali malattie dovrebbe focalizzarsi sulla prevenzione, considerati i suoi benefici intrinseci, il suo effetto favorevole sulla riduzione di mortalità e i potenziali vantaggi che ne potrebbero derivare data la presenza, in milioni di soggetti residenti nei paesi industrializzati, di fattori di rischio modificabili.

Cause maggiori di morbilità e mortalità

È ben documentato dalla Letteratura Internazionale come le più comuni malattie cardiovascolari siano l'ipertensione arteriosa e le cardiopatie, ma in

realtà alla base della maggior parte delle malattie cardiovascolari vi è l'aterosclerosi, condizione peraltro presente in quasi tutti gli adulti nei paesi industrializzati e che può manifestarsi clinicamente come cardiopatia ischemica (CI), malattia cerebrovascolare (ictus o stroke) e arteriopatia periferica. La probabilità di sviluppare almeno una di queste condizioni morbose è sicuramente elevata, tanto che ad esempio circa 59 milioni di statunitensi ne sono affetti⁽¹⁶⁾. È stato inoltre calcolato che negli Stati Uniti nel 1999 la spesa sanitaria per tali malattie è stata di 178 miliardi di dollari (USD), ossia circa il 2% del prodotto interno lordo. Tali malattie, inoltre, sono responsabili di una spesa di circa 108 miliardi di dollari dovuti alla perdita di produttività per malattia e per prematura mortalità. Tali spese e tali costi indiretti nei paesi industrializzati sono le più elevate rispetto a quelle dovute ad altre patologie.

Nel corso degli ultimi 30 anni si è osservata una netta riduzione della mortalità per varie forme di patologie cardiovascolari. Queste rimangono, peraltro, sicuramente patologie molto insidiose nel loro decorso e nella loro evolutività. Dopo i 40 anni, il rischio di sviluppare una cardiopatia ischemica è del 49% per gli uomini e del 32% per le donne⁽¹⁷⁾. A 70 anni, il rischio è del 35% per gli uomini e del 24% per le donne. È ben noto dalla Letteratura Internazionale come la cardiopatia ischemica rappresenti la prima causa di morte, sia negli uomini che nelle donne, dopo i 45 anni⁽¹⁸⁾. È stato stimato che circa l'8% della popolazione degli Stati Uniti, ossia circa 20 milioni di

persone, hanno una qualche forma di patologia cardiovascolare⁽¹⁹⁾. Circa 50 milioni di persone, ossia il 20% della popolazione totale degli Stati Uniti, e un quarto della popolazione adulta, soffrono di ipertensione arteriosa, definita come pressione arteriosa sistolica maggiore di 140 mmHg e pressione diastolica maggiore di 90 mmHg o valori di pressione mantenuti normali dalla terapia anti-*ipertensiva*^(15, 16). Il 32% delle persone affette da cardiopatie e il 36% di quelle con ictus soffrono di limitazioni alle normali attività lavorative e domestiche⁽²⁰⁾.

Le patologie cardiache e l'*ipertensione arteriosa* rappresentano, rispettivamente, la terza e la quarta più comune condizione cronica che provoca limitazione alle attività del paziente⁽¹⁵⁾. Quasi il 60% delle persone affette da ipertensione arteriosa hanno meno di 65 anni, e circa il 50% di quelle affette da cardiopatie sono ancora più giovani⁽¹⁹⁾. La prevalenza e la mortalità per le patologie cardiovascolari sono maggiori nei livelli sociali più bassi^(19, 21). Tra il 1990 e il 1992 negli Stati Uniti le patologie cardiache e l'*ipertensione arteriosa* hanno causato 542 milioni di giorni di assenze lavorative e 206 milioni di giorni di allettamento. Nel 1997 sono stati calcolati 33 milioni di giorni di degenze brevi, 60 milioni di visite ambulatoriali, 5 milioni di visite a pazienti esterni e 616'000 pazienti che hanno usufruito di trattamenti sanitari a domicilio (nel 1996) per cause cardiovascolari⁽²²⁻²⁵⁾.

Nel 1997 le patologie cardiovascolari sono state responsabili del 41% dei decessi avvenuti negli Stati Uniti, per un totale di 952'000 eventi⁽¹⁵⁾.

Poiché nella popolazione statunitense le donne anziane sono più numerose degli uomini anziani, la percentuale è maggiore nelle donne (42%) che negli uomini (39%) e nelle donne è maggiore anche il numero di decessi per malattie cardiovascolari⁽¹⁸⁾. Di tutte le morti per patologie cardiovascolari, il 36% avviene prima dei 75 anni. L'aterosclerosi, responsabile della cardiopatia ischemica, della patologia cerebrovascolare e dell'arteriopatia periferica, ha determinato il 71% delle morti per patologie cardiovascolari nel 1997 negli Stati Uniti⁽¹⁵⁾. In tutte le razze, le cardiopatie sono la prima causa di morte⁽¹⁸⁾. Nella popolazione degli Stati Uniti l'ictus è la terza causa di morte tra i bianchi, i neri e gli asiatici; quarta negli ispanici e quinta nei nativi americani⁽²⁶⁻²⁷⁾. Nel 1997 il tasso di mortalità corretto per l'età per patologie cardiovascolari era più elevata tra i maschi neri; seguivano i maschi bianchi e le donne nere e bianche⁽²⁸⁾. La frequenza di morte per tali patologie era più bassa nei nativi americani, negli asiatici e negli ispanici.

Sfortunatamente, non esistono dati sull'incidenza nazionale e sui casi di morte improvvisa per malattie cardiovascolari. Dati del Framingham (Massachusetts) Heart Study, iniziato nel 1948, e dal Framingham Offspring Study, forniscono stime attendibili, per un periodo di follow-up di 44 anni, relativi a un campione di popolazione di uomini e donne tra i 35 e i 94 anni, e dei loro figli, seguiti per 20 anni. La frequenza media annuale di prima comparsa di eventi cardiovascolari maggiori sale, negli uomini, da 7 su 1'000 nella fascia di età dai 35 ai 44 anni a 68 su 1'000 dagli 85 ai 94 anni. Per

quanto riguarda le donne, frequenza simili sono riscontrabili solo e soltanto in una fascia di età di 10 anni superiore, avvicinandosi alle media maschili con il progressivo avanzare dell'età. La cardiopatia ischemica è la patologia cardiovascolare predominante, rappresentando più della metà di tutti gli eventi cardiovascolari, sia negli uomini che nelle donne, al di sotto dei 75 anni di età. La frequenza relativa dell'incidenza di cardiopatia ischemica si riduce progressivamente con l'età, proporzionalmente all'incremento dell'incidenza di ictus o stroke e di scompenso cardiaco congestizio (SCC). Al di sotto dei 75 anni di età vi è una maggiore frequenza di eventi cardiovascolari dovuti a cardiopatia ischemica, negli uomini rispetto alle donne, e una maggiore frequenza di eventi cardiovascolari dovuti a cardiopatia ischemica, negli uomini rispetto alle donne, e una maggiore frequenza di scompenso cardiocircolatorio congestizio nelle donne rispetto agli uomini.

ANDAMENTO CRONOLOGICO DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

L'andamento nel tempo della mortalità totale per malattia cardiovascolare è in progressiva continua riduzione dal 1940, con un declino a lungo termine per i tre seguenti sottogruppi: malattia reumatica, incidenti cerebrovascolari e ipertensione arteriosa, e a partire dagli anni '60 per la cardiopatia ischemica⁽¹⁵⁾. La riduzione della mortalità coronaria è antecedente all'introduzione della terapia trombolitica di quella anti-ipertensiva. Prima del 1940, la mortalità cardiovascolare era in aumento e divenne la principale causa di morte per la sopraggiunta capacità di controllo delle malattie infettive e parassitarie e per un incremento epidemico degli eventi coronarici fatali. La mortalità cardiovascolare è diminuita da poco meno dell'1% per anno negli anni '50 e '60 del XX secolo; la riduzione è diventata più consistente a partire dagli anni '70, con una percentuale di oltre il 70% per anno. Per la cardiopatia ischemica, si è avuta una riduzione dei tassi di mortalità corretti per l'età superiori al 58% tra il picco di mortalità del 1963 e il 1997; il decremento attuale è di circa il 2-3% all'anno. Per l'ictus, le percentuali di decremento erano del 4-6% per anno negli anni '70 e nei primi anni '80, ma tale riduzione ha subito un rallentamento, risultando inferiore all'1% all'anno tra il 1990 e il 1996.

La riduzione della mortalità cardiovascolare, includendo gli improvvisi incrementi e diminuzioni di quella dovuta a cardiopatia ischemica, mette in

evidenza che i principali determinanti della mortalità sono controllabili. Indipendentemente dal fatto che tale risultato sia da ascrivere a modificazioni delle abitudini di vita oppure a un miglior trattamento medico dei soggetti già colpiti, appare chiaro che nella maggior parte dei pazienti la malattia cardiovascolare non è un'inevitabile conseguenza dell'età né di una predisposizione genetica. Sebbene le sue cause non siano ancora del tutto chiarite, tale riduzione appare comunque concreta, continua e reale. Essa ha coinciso con l'adozione di strategie finalizzate al raggiungimento di abitudini di vita più salutari e al miglioramento dei fattori ambientali di rischio cardiovascolare.

Purtroppo, esistono pochissimi dati statistici sull'andamento della morbilità, ed in particolare sulla sua incidenza. Alcuni studi parrebbero suggerire che si sia verificata una riduzione dell'incidenza e dei casi fatali di cardiopatia e ictus^(27,28). Lo studio MONICA (Monitoring Trends in Cardiovascular Diseases) ha riportato una riduzione dell'infarto del miocardio osservata nella maggior parte dei centri internazionali coinvolti in tale studio⁽²⁹⁾. Questo è un dato importante, poiché una riduzione della mortalità non associata a un decremento del tasso di incidenza ne attribuirebbe la causa al miglioramento del trattamento medico, mentre una riduzione sia dell'incidenza di malattia che della mortalità sarebbe spiegabile con un miglioramento delle misure preventive e /o dei fattori ambientali. Se la riduzione della mortalità manterrà questo andamento, la percentuale di

soggetti anziani nella popolazione generale tenderà ad aumentare anche oltre la percentuale di incremento dovuto a fattori demografici.

FATTORI DI RISCHIO E MALATTIA SUBCLINICA

Studi epidemiologici e di popolazione, come ad es. il Framingham Heart Study, hanno documentato la presenza di fattori che incrementano il rischio di malattia cardiovascolare^(30, 31). Questi ne comprendono alcuni aterogenici, quali dislipidemia, ipertensione, intolleranza glucidica, aumento del fibrinogeno; abitudini di vita che li favoriscono; indicatori di instabilità di lesione; segni di patologie a carico della circolazione, ad esempio arteriopatie in fase subclinica. Parametri che concorrono a determinare i fattori di rischio possono essere: profilo lipidico, fattori dell'emostasi, pressione arteriosa e abitudini di vita. Alcuni di questi sono modificabili. I fattori di rischio favoriscono la progressione della malattia cardiovascolare in entrambi i sessi e a tutte le età, ma con diversi gradi di intensità. Il diabete e il colesterolo HDL hanno un peso maggiore per le donne. Il fumo di sigaretta è particolarmente importante negli uomini, non è cumulativo e perde una parte dei suoi effetti negativi poco dopo la cessazione dell'abitudine. La fibrinogenemia, la conta leucocitaria, l'omocisteinemia e le lipoproteine Lp(a) sono state recentemente annoverate tra i principali fattori di rischio per le malattie cardiovascolari. Alcuni di tali fattori, quali i lipidi plasmatici, la ridotta tolleranza glucidica, l'uricemia e il fibrinogeno, determinano un livello di rischio inferiore nelle età più avanzate, ma questo rischio relativamente basso è controbilanciato da un rischio totale globalmente elevato. Di fatto,

anche nelle età più avanzate i principali fattori di rischio cardiovascolare rimangono importanti. L'obesità o l'aumento di peso favoriscono o aggravano tutti i fattori di rischio per l'aterosclerosi e l'inattività fisica ne peggiora alcuni e favorisce l'insorgenza di eventi cardiovascolari a tutte le età. Il valore della pressione sistolica e l'ipertensione arteriosa sistolica isolata sono fattori di rischio importanti, per tutte le età e per entrambi i sessi. Il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL viene in molti casi utilizzato come attendibile misura del rischio "lipidico". Oltre i 65 anni le donne diventano vulnerabili alla morte per cause cardiovascolari quasi quanto gli uomini⁽¹⁸⁾. I fattori di rischio predisponesti modificabili per cardiopatia ischemica, ictus, arteriopatia periferiche e per scompenso cardiaco sono simili nei soggetti giovani o anziani sia di sesso maschile che femminile⁽¹⁷⁾. Un'attenuazione del rischio relativo a alcuni fattori predisponesti è compensata da una maggiore incidenza della malattia cardiovascolare; conseguentemente, il rischio attribuibile e il beneficio potenziale del trattamento terapeuti aumentano con l'età. I livelli medi di colesterolo totale e delle lipoproteine a bassa densità (*LDL, Low Density Lipoproteins*) sono considerevolmente più elevati nella donne rispetto agli uomini in tarda età. I profili di rischio cardiovascolare comprendenti i fattori di rischio maggiori predicono l'evenienza della cardiopatia ischemica in modo ugualmente attendibile negli anziani quanto nei giovani; questo, e il fatto che la riduzione della mortalità per causa

cardiovascolare riguarda anche i soggetti anziani, indica il potenziale per la prevenzione.

I dati del Framingham Heart Study dimostrano che la presenza di certi fattori di rischio cardiovascolare nelle donne può tendere a ridurre il loro naturale vantaggio sul rischio cardiovascolare rispetto agli uomini. Con l'avanzare dell'età, tale divario di incidenza tende a ridursi. Dopo la menopausa, il rischio tende ad aumentare di 2–3 volte, con maggior prevalenza di infarti e di morte improvvisa. Un rapporto tra colesterolo totale e colesterolo HDL ≥ 7.5 annulla il vantaggio del sesso femminile su quello maschile. Il diabete ha, nelle donne, un impatto doppio sul rischio relativo, quasi annullando il vantaggio sugli uomini. L'evidenza elettrocardiografica di ipertrofia ventricolare sinistra rappresenta un maggior impatto di rischio relativo nelle donne. Gli effetti di un aumentato rapporto trigliceridi/colesterolo HDL sembrano essere più importanti nelle donne che negli uomini.

Nella popolazione sono prevalenti i principali fattori di rischio cardiovascolare modificabili, che contribuiscono all'insorgenza della malattia cardiovascolare. Sono degne di nota la distribuzione della loro prevalenza e delle differenze del loro impatto sulle diverse conseguenze dell'aterosclerosi. Nonostante negli ultimi 30 anni si sia verificata un'apprezzabile riduzione del numero di fumatori di sigaretta, dati recenti sembrano indicare che ad esempio circa un quarto della popolazione adulta degli Stati Uniti fuma

ancora⁽¹⁶⁾, il che significa circa 49 milioni di persone. Analogamente, stante la progressiva tendenza alla riduzione dei livelli medi di colesterolo totale, circa il 50% degli adulti statunitensi (ossia circa 98 milioni di persone) presenta livelli di colesterolemia totale superiore ai 200 mg/dl e tra questi ben 39 milioni di soggetti hanno livelli di colesterolo totale non inferiori ai 240 mg/dl. Cinquanta milioni di statunitensi sono affetti da ipertensione arteriosa, ma fortunatamente già dai primi anni '70 del XX secolo la terapia e il controllo di tale condizione sono notevolmente migliorati^(15, 16). L'obesità non è peraltro un fattore di minore rischio cardiovascolare. Un terzo della popolazione adulta degli Stati Uniti, ossia circa 106 milioni di persone, è in soprappeso, definito come indice di massa corporea superiore a 25 kg/m². Circa 10 milioni di persone presentano un aumentato rischio cardiovascolare a causa del diabete⁽¹⁶⁾. Un altro dei fattori di rischio con elevata prevalenza è lo stile di vita sedentario, causa importante di soprappeso, dislipidemia, ipertensione e, quindi, di malattia cardiovascolare. Anche tra gli individui di età inferiore ai 18 anni ve ne sono alcuni che presentano uno o più di questi fattori di rischio modificabili^(15,26).

Fra le più recenti aggiunte ai fattori di rischio è compresa l'omocisteinemia. Nella popolazione generale, il 29% presenta un carente apporto di vitamina B che determina un incremento dei valori di omocistina maggiore di 14 μ mol/l⁽⁴¹⁾. Un inadeguato introito di vitamine B₆ e B₁₂ e di folati è responsabile del 67% dell'aumento dell'omocistina nella popolazione

generale. Circa il 25% della popolazione generale presenta un valore di lipoproteine Lp(a) maggiore di 20 mg/dl⁽³²⁾. L'11,1% della popolazione e il 50% dei pazienti con cardiopatia ischemica presentano un incremento dei valori di LDL (pattern B)⁽³³⁾. Nel 30% della popolazione si ha un aumento del fibrinogeno maggiore di 300 mg/dl. Altri fattori di rischio, di recente introduzione, sono la conta leucocitaria, la deficienza di estrogeni, il fattore VII, l'attivatore del plasminogeno tissutale (tPA) endogeno, dell'inibitore del plasminogeno tipo 1, del D-Dimero, della Proteina C-Reattiva e forse la presenza di *Chlamydia pneumoniae*^(30,31).

Precoci segni di patologia cardiovascolare, in fase ancora asintomatica, possono essere diagnosticati con esami non invasivi, quali ad esempio la risonanza magnetica e la tomografia computerizzata (TC). Indici clinici sono: l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'auscultazione di soffi vascolari, un test da sforzo o un altro test provocativo positivo, l'assenza di polsi arteriosi agli arti inferiori e al collo, l'alterazione della cinesi ventricolare all'ecocardiogramma, la riduzione del rapporto pressione arteriosa braccio-gamba, l'evidenza sonografica di ispessimento parietale della carotide, la ridotta frazione d'eiezione ventricolare sinistra e la presenza di calcificazioni coronariche.

Nessun fattore di rischio cardiovascolare è di per sé, se considerato singolarmente, essenziale o sufficiente a causare la malattia cardiovascolare, poiché la causa è multifattoriale; piuttosto, il rischio determinato da un fattore

può essere accresciuto dalla presenza di un altro fattore. Quindi, un'analisi multivariata del rischio fornisce una misura più precisa degli effetti dei vari fattori di rischio, che si sommano⁽³⁰⁾. Questi tipi di analisi sono utili per una migliore comprensione della patogenesi della malattia e delle linee guida per la prevenzione. In base al rischio assoluto, relativo e attribuibile dei vari fattori di rischio, il vecchio concetto di normalità si è evoluto in quello di valori ottimali associati a lunghi periodi di assenza di malattia. Di conseguenza, vi è stata una revisione, con livellamento verso il basso, dei valori desiderabili di pressione arteriosa, di glicemia e di lipemia⁽¹⁷⁾. È stato dimostrato che il ruolo multifattoriale del rischio cardiovascolare, dedotto dai dati del Framingham Heart Study, comprensivo di tutti i principali fattori di rischio, può predire la frequenza di comparsa di malattia coronarica in vari campioni della popolazione statunitense, suggerendo come la malattia cardiovascolare sia in buona sostanza prevalentemente imputabile alla presenza di questi fattori di rischio⁽³⁴⁾.

VARIABILITA' DELLA FREQUENZA CARDIACA

Negli ultimi anni si è osservato un crescente interesse per il ruolo svolto dal sistema nervoso simpatico sulla mortalità cardiovascolare e sulla morte improvvisa. Lo studio della variabilità della frequenza cardiaca e della sensibilità barocettiva rappresentano nella pratica clinica le metodologie in grado di ottenere informazioni sul bilancio simpato/vagale diretto al cuore⁽³⁵⁾. In particolare, la prima metodica, ossia la variabilità della frequenza cardiaca o heart rate variability (HRV), è universalmente riconosciuta come indicativa del tono vagale, mentre al seconda è solo e soltanto un marker del riflesso vagale.

È noto come la frequenza di cardiaca dipende dalla frequenza di depolarizzazione delle cellule pacemaker del nodo del seno, che non è costante ma dipende da complessi meccanismi di interazione tra le proprietà elettrofisiologiche di membrana e l'attività nervosa efferente simpatica e vagale diretta al cuore. Questa variabilità è rilevabile, nell'elettrocardiogramma di superficie, dalle variazioni di durata di ciascun intervallo RR. Lo studio della variabilità della frequenza cardiaca consente, quindi, l'analisi di queste variazioni istantanee, battito-battito, e delle oscillazioni periodiche della frequenza cardiaca fornendo informazioni indirette sul bilancio simpato-vagale.

SISTEMA NERVOSO SIMPATICO

La frequenza cardiaca, anche in un soggetto a riposo e senza l'influenza di stimoli emozionali o esterni, non è mai costante, ha sempre una certa variabilità che dipende dall'integrazione di alcune funzioni fisiologiche. Tra queste, le più importanti sono la respirazione, la regolazione della pressione arteriosa, gli effetti di ormoni circolanti, il tono del sistema autonomo o vegetativo. Le due componenti simpatica e parasimpatica (o vagale) agiscono contemporaneamente sul nodo del seno in modo equilibrato, con una modulazione battito-battito della frequenza; in tal modo ad ogni battito si ha una variazione nell'intervallo R-R. Come è noto il sistema ortosimpatico agisce con stimolazione noradrenergica, incrementando la frequenza di scarica del nodo del seno, il sistema parasimpatico o vagale agisce con stimolazione colinergica, frenando la depolarizzazione spontanea del nodo del seno (oltre agli effetti a livello cardiaco su nodo atrioventricolare, tessuto di conduzione e miocardio). Negli ultimi anni si sono sviluppate diverse metodiche non invasive di valutazione della modulazione che il sistema autonomo compie sulla frequenza cardiaca. L'analisi della variabilità della frequenza cardiaca (heart rate variability, HRV)⁽³⁵⁻³⁸⁾ è un metodica che si è inizialmente sviluppata nell'ambito della ricerca di base ma che progressivamente ha ottenuto largo seguito in campo clinico.

METODI DI ANALISI DELL'HRV

L'analisi della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) viene eseguita utilizzando tecniche computerizzate che permettono di ottenere una elaborazione statistica della variabilità. Esistono diversi approcci per la valutazione della HRV. Queste possono essere classificate a seconda della durata della registrazione della frequenza cardiaca e divise in :

- “short-term recordings”: registrazioni sul breve periodo, in genere 10-15 minuti di registrazione elettrocardiografica continua;
- “long-term recordings”: registrazioni su più lungo periodo, con le analisi effettuate sulle registrazioni di 24 ore dell'ECG dinamico secondo Holter.

Le metodiche di analisi possono essere classificate anche in: analisi nel dominio del tempo e analisi nel dominio della frequenza.

1) Analisi nel dominio del tempo : il termine “dominio del tempo” riflette il fatto che la maggior parte dei metodi utilizzati per la misurazione dell'HRV forniscono dati in unità di tempo (millisecondi). L'analisi nel dominio del tempo calcola un certo numero di parametri che descrivono la frequenza cardiaca ad ogni istante o l'intervallo tra cicli cardiaci successivi. Ovvero, in una registrazione elettrocardiografica continua, vengono rilevati tutti i complessi QRS e misurati gli intervalli R-R sinusali, che equivale alla misurazione della frequenza cardiaca istantanea per tutto il periodo. I pregi di

questo tipo di analisi sono la facile eseguibilità; la restituzione di parametri semplici come la frequenza cardiaca media/ciclo cardiaco medio (mean NN interval, NN=normal-to-normal) o la deviazione standard (SDNN, standard deviation normal-to-normal) della frequenza cardiaca; l'indipendenza dalla durata del periodo di registrazione. Praticamente tutti i modelli di analisi dell'ECG dinamico Holter in commercio permettono la misurazione di tali parametri.

2) *analisi nel dominio della frequenza*⁽³⁹⁾: questo termine include una serie di metodiche non invasive per la determinazione della variabilità. Il concetto di base è che ogni segnale periodico come la frequenza cardiaca (o la pressione arteriosa per esempio) può essere scomposto in una serie di componenti oscillatorie con differenti frequenze ed ampiezze. Inizialmente viene rappresentato nel tempo l'andamento della frequenza nel tempo (tacogramma). Successivamente il calcolatore, con l'utilizzo di algoritmi matematici (autoregressione, trasformate di Fourier), individua le componenti oscillatorie che insieme costituiscono la variabilità complessiva del segnale considerato (nello stesso modo in cui vengono ricavate tutte le armoniche che costituiscono un'onda sonora complessa). Viene restituito quindi, in grafico, uno spettro delle frequenze che compongono il segnale di variabilità ed il loro peso relativo (potenza o ampiezza della componente oscillatoria)(Figura 3)⁽⁴⁰⁾. Questo tipo di analisi può essere fatta sia su registrazioni di lunga durata sia di breve durata (Figure 1 e 2).

In un soggetto sano sono identificabili tre-quattro componenti oscillatorie:

- una componente ad alta frequenza (HF= high frequency) tra 0.15-0.40 Hz, sincrona con la frequenza respiratoria, espressione quindi della aritmia sinusale respiratoria fisiologica, determinata dalla modulazione vagale sul nodo del seno;
- una componente a bassa frequenza (LF= low frequency) tra 0.04-0.15 Hz, che corrisponde alla ritmicità della pressione arteriosa, espressione della modulazione simpatica sul nodo del seno;
- una componente a bassissima frequenza (VLF= very low frequency) al di sotto di 0.04 Hz, di significato fisiologico ancora incerto, che solitamente non è rappresentata da un picco spettrale discreto ma piuttosto da un progressivo decremento della potenza man mano che il range di frequenza si avvicina a quello della LF (vedi Figura 3);
- nelle lunghe registrazioni è possibile identificare anche una quarta componente di frequenza minore di 0.0033 Hz, di significato sconosciuto: alcuni fattori responsabili nel lungo periodo potrebbero essere le variazioni circadiane sonno/veglia della modulazione autonoma e umorale o le variazioni in rapporto ad attività fisica e riposo.

Le componenti HF ed LF, che danno indicazione del tono rispettivamente simpatico e vagale, oltre che in valore assoluto (msec^2) possono essere espresse in modo da eliminare il rumore di fondo della componente a “very

low frequency”, per evidenziare meglio il peso relativo delle due branche del sistema nervoso autonomo sulla variabilità. Queste sono le unità normalizzate (nu = normalized units), ricavabili dal rapporto tra il valore in msec² di ognuna delle due componenti LF e HF e il valore della varianza (potenza totale) della variabilità degli intervalli R-R diminuita del valore delle VLF per 100.

$$P \text{ (msec}^2\text{)}$$

$$P \text{ (nu)} = \frac{\text{-----}}{\sigma^2 \text{ (msec}^2\text{)} - \text{VLF (msec}^2\text{)}} \times 100$$

Dove P (= power) rappresenta, secondo il caso, la variabilità della componente HF o LF.

Esprimendo in unità normalizzate le sole componenti HF e LF si può valutare il comportamento delle due branche del sistema neurovegetativo sul cuore. Tuttavia, date le molteplici interazioni fra i due sistemi e le numerose variabili esterne che contribuiscono alla variabilità della frequenza cardiaca (ammine simpaticomimetiche, ormoni e fattori circolanti) è inappropriato considerare una componente come espressione esclusiva di una delle due branche, è preferibile piuttosto valutare il rapporto LF/HF, come espressione dell’equilibrio tra sistema simpatico e vagale, data la loro continua interazione e interdipendenza.

In conclusione, l’analisi spettrale è un metodo valido, economico, non invasivo ed attendibile per valutare la bilancia simpato-vagale in tutte quelle

condizioni patologiche caratterizzate da alterazioni dei meccanismi che controllano l'attività cardiaca. La condizione patologica più studiata con questa metodica è senza dubbio l'infarto miocardico acuto. Diversi studi hanno⁽⁴⁰⁾ dimostrato come una riduzione della variabilità totale nel post-infarto sia associata ad un' aumentata mortalità cardiaca rispetto a coloro che mantengono una fisiologica variabilità, e come l'utilizzo dei beta-bloccanti sia efficace nel ridurre questo eccesso di mortalità riportando nei limiti il rapporto LF/HF grazie al controllo del tono simpatico. Studi più recenti hanno focalizzato l'attenzione anche sulla fibrillazione atriale e sulle correlazioni tra HRV e fisiopatologia e clinica di diverse aritmie cardiache.

VALUTAZIONI CONCLUSIVE SULLA VARIABILITÀ DELLA FREQUENZA CARDIACA

Come si è già evidenziato, almeno in parte, nella trattazione precedente, lo studio dell'HRV, sia nel dominio del tempo che in quello della frequenza, è stato oggetto di numerosi studi che hanno coinvolto la maggior parte della patologia cardiaca, da quella ischemica a quella aritmica, e altre patologie non cardiache⁽⁴¹⁾. Pur tuttavia, attualmente solo e soltanto in due condizioni cliniche molto ben definite la valutazione dell'HRV riveste un sicuro ed universalmente accettato significato prognostico: 1) nel post-IMA e 2) come precoce indicatore di neuropatia diabetica. In entrambi i casi, una HRV depressa può essere utilizzata come predittore di rischio di mortalità.

Peraltro, nell'ambito della cardiopatia ischemica cronica successiva ad un infarto miocardio acuto, nonostante l'enorme mole di dati a favore del potente significato prognostico della valutazione dell'HRV nella stratificazione del rischio di morte post-IMA, le ultime linee guida dell'American Heart Association collocano questa metodica nella valutazione del rischio aritmico pre-dimissione con evidenza di classe IIB.

INTRODUZIONE ALLO STUDIO

Come è ben noto dalle descrizioni presenti non solo nella Letteratura Internazionale e nei trattati di medicina cardiovascolare, ma anche nelle trattazioni legate alle pratiche giuridiche, la possibilità di poter guidare un qualsiasi veicolo a motore è un privilegio fondamentale dell'individuo, tanto che alcune delle più recenti interpretazioni giuridiche sembrano suggerire che questo privilegio possa addirittura essere configurato come un diritto naturale della persona^(41,42). Peraltro, è altrettanto evidente dai dati che emergono continuamente sul numero di incidenti, mortali e non, che avvengono sulle nostre strade, come la guida di veicoli a motore possa trasformarsi in un'attività estremamente pericolosa non solo per se stessi ma anche per il prossimo. Una recente ricerca effettuata in Inghilterra dal Department of Environment, Transport and Regions⁽⁴¹⁾ ha mostrato come nel solo Regno Unito vi siano ogni anno oltre 3'500 decessi e oltre 40'000 incidenti non mortali con danni fisici ai conducenti degli autoveicoli interessati. Tutto ciò appare comunque essere un rischio ragionevole ed accettabile all'interno dello stile di vita contemporaneo. Le diverse Istituzioni preposte all'abilitazione alla guida degli autoveicoli a motore già da tempo, difatti, effettuano tutta una serie di controlli e di valutazioni di base per poter dare un'idoneità generale a tutti i soggetti che ne facciano richiesta.

È peraltro vero che in tutti i paesi membri della Comunità Europea e in Nord America esiste un approccio a livelli multipli per la valutazione dell'idoneità fisica alla guida degli autoveicoli. Difatti, i soggetti addetti alla guida di autoveicoli particolarmente ingombranti o comunque addetti al trasporto pubblico devono effettuare controlli medici e psicologici decisamente più accurati, con criteri talora estremamente restrittivi, per potere essere giudicati idonei a questa attività⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Alcuni di questi criteri, inoltre, sono stati recentemente estesi, nel Regno Unito, anche ai guidatori non professionisti⁽⁴³⁾.

È stato evidenziato, inoltre, nel 2000, in un documento di consenso della Società Europea di Cardiologia e dell'American College of Cardiology⁽⁴⁴⁾, come, a differenza di soggetti trattati con interventi di rivascolarizzazione miocardica per via per cutanea o con infarti miocardici acuti, che non dovrebbero guidare rispettivamente per almeno 1 e per 4 settimane, al contrario un'angina stabile che non dia sintomi a riposo e durante le normali attività di guida non dovrebbe essere un fattore determinante sul giudizio di idoneità alla guida di autoveicoli a motore.

È noto, inoltre, come la maggior parte delle cardiopatie strutturali, in realtà, controindichino la guida solo e soltanto in quei casi in cui vi è un ragionevole rischio di eventi aritmici maggiori o di sincope. È stato ben descritto, difatti, dalle citate linee guida⁽⁴⁴⁾, come anche soggetti portatori di cardiomiopatia ipertrofica, di cardiomiopatia dilatativa o di cardiomiopatia

aritmogena del ventricolo destro non siano da escludere a priori dalla possibilità di guidare, a meno che non abbiano avuto effettivamente in anamnesi episodi sincopali o aritmici maggiori. In maniera simile, non sono segnalate particolari restrizioni ai soggetti con patologia valvolare, di qualunque entità, ai soggetti trapiantati, ai pazienti cardiopatici congeniti, sia operati che non, e agli individui con scompenso cardiaco asintomatico.

L'esito decisionale finale per la determinazione della capacità di guida di un soggetto, quindi, è in realtà una valutazione clinica, da parte dell'operatore medico deputato, del rischio aritmico e di sincope dell'individuo che in quel momento si trova di fronte.

Il primo paese ad essersi dotato di un regolamento formale per la valutazione clinica, ed eventualmente strumentale, dei soggetti richiedenti l'idoneità alla guida, è stato il Regno Unito, in cui vi sono fin dal 1996 delle linee guida sulla valutazione del rischio aritmico e di sincopi in particolari categorie di soggetti⁽⁴⁵⁻⁵²⁾.

È peraltro vero che, non sempre, il medico addetto alla valutazione degli aspiranti guidatori di autoveicoli ha la fortuna di trovarsi di fronte soggetti con una chiara evidenza clinica e/o anamnestica di aritmie o di eventi lipotimici o sincopali. In questi casi, è sicuramente obbligo del medico indagare adeguatamente questi soggetti, soprattutto se la richiesta è quella di poter essere adibiti alla guida di mezzi di trasporto pubblico o di autoveicoli particolarmente ingombranti.

SCOPO DELLO STUDIO

Partendo da quanto esposto precedentemente, abbiamo deciso di valutare un indice di attivazione simpatica, la variabilità della frequenza cardiaca (HRV), nelle sue due componenti nel dominio del tempo e nel dominio delle frequenze, tramite il confronto tra le analisi spettrali di due registrazioni elettrocardiografiche dinamiche secondo Holter della durata di 24 ore, di cui una effettuata in una giornata di lavoro e l'altra in una giornata di riposo, in 29 soggetti apparentemente sani, addetti alla guida di mezzi pubblici (taxi). È noto da diversi anni, infatti, attraverso l'esperienza di numerosi studi clinici e di analisi cliniche retrospettive ed epidemiologiche⁽⁵³⁻⁶⁰⁾, che vi è un'importante attivazione del sistema nervoso simpatico e dell'attività adrenergica durante guida prolungata, soprattutto nelle città a traffico più elevato. Ciò rappresenta, sicuramente, un possibile fattore predisponente (trigger) per tutta una serie di eventi cardiovascolari di varia entità e natura. Inoltre, tutto ciò potrebbe essere associato, come si accennava precedentemente, a una porzione non necessariamente trascurabile degli incidenti d'auto che annualmente accadono nella realtà delle nostre grandi città urbane, episodi peraltro non sempre scevri da serie complicazioni, talora finanche letali.

MATERIALI E METODI

La popolazione dello studio è costituita da 29 pazienti addetti alla guida di mezzi pubblici (taxi), sottoposti, presso la Divisione e Cattedra di Cardiologia dell'Azienda Ospedaliera "San Paolo" di Milano, afferente al Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria dell'Università degli Studi di Milano, nel periodo compreso tra luglio 2004–marzo 2005, a due registrazioni Holter della durata di 24 ore, di cui una durante giornata di lavoro e l'altra durante giornata di riposo. I soggetti della nostra popolazione avevano un'età media di 46.4 ± 8.9 anni ed erano 26 uomini e 3 donne (M:F=26:3). Nella popolazione oggetto del nostro studio, nessuno dei soggetti aveva precedenti clinici e/o anamnestici né altri fattori di rischio cardiovascolare noti.

La prevista analisi mediante test da sforzo non è stata effettuata fondamentalmente per due ordini differenti di motivi: 1. una talora scarsa compliance dei tassisti volontari allo studio, per motivi determinati da una alle volte riferita eccessiva perdita di orario di lavoro determinata già dal dover tornare in due giornate consecutive per posizionare e rimuovere il dispositivo Holter per la registrazione sia durante l'orario di lavoro che durante quello che chiameremo "l'orario di riposo"; 2. l'empasse logistico–organizzativo legato alla programmazione di questi test provocativi in soggetti non apparentemente facilmente motivabili all'esecuzione del suddetto test da

sforzo, cose queste che avrebbero determinato 3. un ulteriore decremento del potere predittivo, sia positivo che negativo, e dei valori di significatività e specificità della prova da sforzo, dati statistici peraltro noti per non essere particolarmente brillanti già in test condotti correttamente in soggetti fortemente motivati.

L'analisi della traccia Holter e della variabilità della frequenza cardiaca, sia nel dominio del tempo (deviazione standard degli intervalli RR o SDNN) che nel dominio della frequenza (rapporto tra componenti a bassa e ad alta frequenza, LF/HF), è stata effettuata mediante un dispositivo Ela Medical™ Synetec® System, version 1.20. Come già descritto precedentemente, nello studio del controllo nervoso della frequenza cardiaca, il parametro da valutare è l'intervallo elettrocardiografico tra due onde P successive, in quanto questo rappresenta la frequenza di scarica del nodo del seno. Tuttavia nella pratica risulta difficile rilevare nel tracciato l'esatto punto di inizio dell'onda P, essendo questa di basso voltaggio e quindi spesso sfumata. E' quindi più semplice ed accurato identificare l'onda R nel complesso QRS dell'elettrocardiogramma ed utilizzare l'intervallo R-R come indicativo della frequenza di scarica del nodo del seno, considerando che sia trascurabile l'influenza delle minime fluttuazioni nella durata dell'intervallo P-R. L'onda R viene correttamente riconosciuta se ha un'ampiezza adeguata, tale da non essere confusa con l'onda P o l'onda T. Dopo l'identificazione di ogni complesso QRS, il programma calcola le serie numeriche degli intervalli

R-R, prendendo come punto di misurazione sull'onda R l'apice della stessa, ovvero calcola le distanze in secondi di tutti gli intervalli R-R e li dispone graficamente. Si ottiene così il tacogramma, in cui in ascissa è rappresentata la successione dei battiti e in ordinata la durata dell'intervallo R-R in secondi. Come precedentemente riportato l'analisi spettrale sul breve periodo è caratterizzata, in aggiunta a una componente a very low frequency (VLF, 0-0.03 Hz), da due maggiori componenti a low (LF, 0.03-0.15 Hz) e high (HF, 0.15-0.40) frequency. La componente LF è stata riferita essere un indice di modulazione simpatica, mentre la componente HF, che è una misura dell'aritmia respiratoria, come indice dell'attività vagale. È stato utilizzata in particolare l'informazione fornita dalla potenza delle componenti spettrali espresse in unità normalizzate: queste permettono un confronto migliore tra soggetti diversi e nello stesso soggetto in momenti diversi, date le notevoli differenze nella variabilità dell'intervallo R-R totale che si possono riscontrare in diverse registrazioni. È stato anche calcolato il rapporto LF/HF ed è stato usato come indice dell'interazione simpato-vagale. Tutti i dati sono stati analizzati come valore medio \pm la deviazione standard. Per semplificare l'analisi dei dati, abbiamo suddiviso le due giornate di registrazione in quattro periodi differenti:

1. orario diurno della giornata di lavoro (ore 08.00 – 20.00);
2. orario notturno della giornata di lavoro (ore 22.00 – 08.00);
3. orario diurno della giornata di riposo (08.00 – 22.00);
4. orario notturno della giornata di riposo (22.00 – 08.00).

ANALISI STATISTICA

Presupponendo una distribuzione gaussiana dei valori ottenuti dall'analisi spettrale della variabilità dell'intervallo RR, per l'analisi statistica si è utilizzato il Test t di Student, sia per esaminare i parametri ottenuti dall'analisi spettrale nel dominio del tempo che per quanto riguarda le misurazioni ottenute nel dominio delle frequenze. Il Test t di Student è un test parametrico che ci permette di verificare la significatività della differenza tra le medie di due gruppi. Successivamente, per l'analisi complessiva e per una valutazione di eventuali differenze statistiche tra i quattro differenti gruppi di valori analizzati (giorno della giornata di lavoro; notte della giornata di lavoro; giorno della giornata di riposo; notte della giornata di riposo), abbiamo effettuato un test di Analisi della Varianza (ANOVA o Analysis of Variance). La deviazione standard e l'intervallo di confidenza al 95% dell'odds ratio sono stati riportati come misura di variabilità.

RISULTATI

Come evidenziato precedentemente, abbiamo valutato le differenze tra periodo diurno e periodo notturno della giornata di lavoro e della giornata di riposo, confrontando i dati dell'analisi spettrale della variabilità della frequenza cardiaca sia per quanto riguarda il dominio del tempo (valori di deviazione standard degli intervalli R–R consecutivi o SDNN) che per quanto riguarda il dominio delle frequenze (ossia il rapporto tra componenti a bassa e ad alta frequenza, LF/HF).

Dall'analisi statistica effettuata, si è evidenziato che, durante l'attività lavorativa, vi è sia una marcata riduzione della deviazione standard degli intervalli RR (SDNN) che un marcato incremento del rapporto LF/HF sia rispetto alle condizioni di riposo dopo la giornata di lavoro ($p < 0.001$; IC 95%: da -59.11 a -16.69), che rispetto all'attività simpatica durante giornata di riposo, sia diurna ($p = 0,002$; IC 95% : da -49.16 a -11.66) che notturna ($p = 0.048$; IC 95%: da -53.13 a -10.23). Negli altri tre periodi di osservazione e di analisi, presi in considerazione singolarmente e confrontati reciprocamente tra loro, non vi erano peraltro differenze statisticamente significative nell'attivazione simpatica e/o vagale. Anche dall'analisi effettuata utilizzando il metodo dell'analisi di varianza (ANOVA) emerge una differenza statisticamente molto significativa tra i parametri di attivazione adrenergica nel periodo diurno della giornata di lavoro, se comparati con gli altri tre

periodi presi in oggetto ($p = 0.009$; $F = 4.06$). I dati sono descritti analiticamente in maniera grafica nelle Figure 3 e 4.

DISCUSSIONE

I dati di questo studio sperimentale sembrano essere indicativi di una ridotta risposta vagale e di un incremento dell'attività adrenergica o ortosimpatica durante guida prolungata nei soggetti addetti al trasporto pubblico mediante taxi, oggetto del nostro studio.

Come evidenziato da diversi trials della Letteratura Internazionale ⁽⁵³⁻⁶⁰⁾, un'intensa e prolungata attività di guida dei mezzi pubblici, ed in particolare come nel nostro caso dei taxi, rappresenta un fattore predisponente allo sviluppo di malattie cardiovascolari. Tutto ciò appare inoltre essere mediato dall'attivazione del sistema adrenergico e dallo squilibrio del sistema simpato-vagale.

Già nel 1975, Sakai e coll.⁽⁵³⁾ avevano evidenziato come vi fosse un'intensa attivazione del sistema simpatico durante l'attività di guida particolarmente prolungata di mezzi pubblici, in particolar modo se effettuata negli orari notturni. Questi dati venivano confermati successivamente dai lavori scientifici di Sato e coll.⁽⁵⁴⁾, effettuato su camionisti che effettuavano lunghe tratte di strada con i loro automezzi, e di Ueda e coll.⁽⁵⁵⁾, effettuato su 5'523 guidatori di taxi del Dipartimento di Osaka.

Un primo tentativo di riequilibrare lo squilibrio simpato-vagale derivante dall'intensa stimolazione della guida, venne effettuato dal gruppo di Li e coll. ⁽⁵⁶⁾ utilizzando le metodiche dell'agopuntura, che costituiscono la

base della medicina tradizionale cinese, paese in cui lo studio era stato condotto. In questo studio, condotto su 165 soggetti sani, vi era una marcata riduzione ($p < 0.05$) del rapporto LF/HF nel gruppo sottoposto al trattamento rispetto al gruppo di controllo. I ricercatori di questo gruppo concludevano, pertanto, che un'adeguata stimolazione mediante agopuntura potesse essere realmente efficace nel riequilibrare, in questi soggetti, la bilancia simpatovagale e quindi nel ridurre il rischio di mortalità generale, di morbilità cardiovascolare e il rischio di possibili incidenti durante la guida.

Questi dati sull'agopuntura sono stati successivamente ripresi in un altro studio sperimentale sempre del gruppo di Li e coll.⁽⁵⁷⁾ effettuato su 40 soggetti sani di sesso maschile. I soggetti erano stati suddivisi in due gruppi. Uno dei due gruppi era stato sottoposto ad agopuntura in siti convenzionali durante un periodo di tre ore di guida nell'intenso traffico della città di Osaka e l'altro, di controllo, era stato sottoposto ad agopuntura in siti non convenzionali durante la medesima attività. Dai risultati dello studio, si evince che, mentre nel primo gruppo vi era una netta differenza tra l'inizio dell'attività di guida e la fase finale della stessa per quanto concerne i pattern di attivazione simpatica e vagale, con un incremento molto significativo dei valori di HF ($p < 0.05$) e una notevole riduzione dei valori di LF ($p < 0.05$), nel gruppo di controllo non vi era stata alcuna significativa differenza nei differenti pattern di attivazione simpatica e vagale. Da ciò gli Autori derivavano la considerazione che non fosse solo e soltanto l'agopuntura di per

se stessa a determinare un beneficio nel riequilibrare il tono vagale e quello simpatico in questi soggetti, ma che vi fosse anche una differente azione a seconda dei diversi punti di agopuntura che venivano stimolati in questi soggetti.

Un altro recente trial effettuato nel 2001 in Giappone da Hattori e coll.⁽⁵⁸⁾ su 29 guidatori di taxi, ha evidenziato come in realtà vi sia anche un notevole incremento nella produzione di diversi fattori ormonali e peptidici in questi soggetti sottoposti a forti stress di guida. In particolare, durante l'attività di guida, soprattutto se effettuata in orario notturno, vi era un marcato incremento del rapporto noradrenalina/creatinina urinaria, una marcata riduzione nella produzione di Fattore di Von Willebrand e di Antitrombina III e una marcata diminuzione nella formazione del complesso costituito dal sistema di attivazione e di inibizione del plasminogeno tissutale. Quest'attivazione del sistema nervoso autonomo, in particolare nella sua componente simpatica o adrenergica, in associazione all'incremento dei valori dei parametri ematici precedentemente descritti, che favorirebbero una maggiore viscosità ematica con un conseguente incrementato rischio di formazione di trombi piastrinici, e in associazione ai picchi di glicemia che questi soggetti presentano nella fase finale dei loro turni di guida, potrebbe determinare, secondo gli Autori di questo studio, un incremento di eventi vascolari maggiori nei soggetti di questa popolazione. Gli Autori suggerivano, pertanto, di valutare singolarmente e in maniera preventiva, in questi soggetti,

la possibilità di utilizzare blande dosi di farmaci antiaggreganti e/o anticoagulanti durante le fasi di guida, specialmente quelle notturne.

Questi dati vengono inoltre rafforzati da uno studio di Kurosaka e coll.⁽⁵⁹⁾. In questo studio, sono stati confrontati i dati di 57 angiografie coronariche di soggetti adibiti alla guida di taxi, giunti consecutivamente all'osservazione del gruppo di ricercatori per un infarto miocardio acuto, con i dati coronarografici di 215 soggetti non addetti alla guida professionale di taxi, di pari età e con i medesimi fattori di rischio cardiovascolare, giunti nello stesso periodo di tempo. L'analisi di regressione multivariata ha mostrato che nei soggetti addetti alla guida dei mezzi pubblici, ed in particolare in questo caso dei taxi, vi era una maggiore estensione della malattia coronarica rispetto ai soggetti non esposti professionalmente a questo stress. Più in particolare, questi soggetti avevano una maggiore probabilità di avere una coronaropatia multivasale, oltre al fatto di essere maggiormente a rischio di diabete mellito di tipo II e di obesità.

Un ultimo studio, relativamente recente, pubblicato da Backs e coll.⁽⁶⁰⁾ nel Dicembre 2003, mostra come, in 15 soggetti giovani in apparenti condizioni di buona salute, le capacità di guida si deteriorino in modo significativo nel momento in cui ai soggetti viene impedito di avere una buona visualizzazione delle condizioni della strada. Tutto ciò veniva valutato sulla base della reattività alle variazioni di curvatura della strada durante guida simulata. Nei due gruppi, quello visivamente depresso e quello di

controllo, vi erano differenze altamente significative ($p = 0,0036$) di reattività alle variazioni di curvatura della strada.

Pertanto, sulla base delle osservazioni presenti nella Letteratura Internazionale, possiamo affermare che il nostro studio sembra confermare i dati precedentemente descritti, ossia quelli di una marcata attivazione del sistema adrenergico o simpatico e di una concomitante depressione del sistema vagale durante le fasi di guida prolungata, con un conseguente aumento del rischio di malattie sia cardiovascolari che extracardiache. Tutto ciò sembra venire confermato, peraltro, dalle statistiche disponibili nelle varie analisi effettuate da diversi enti per il Ministero dei Trasporti e delle Infrastrutture, da cui si evince un purtroppo costante e progressivo incremento della numerosità e della gravità degli incidenti tra autoveicoli, in una discreta percentuale dei quali rimangono coinvolti mezzi pubblici o privati adibiti al trasporto di persone o cose, soprattutto se addetti a periodi di guida particolarmente lunghi e/o in condizioni ad elevato stress da traffico.

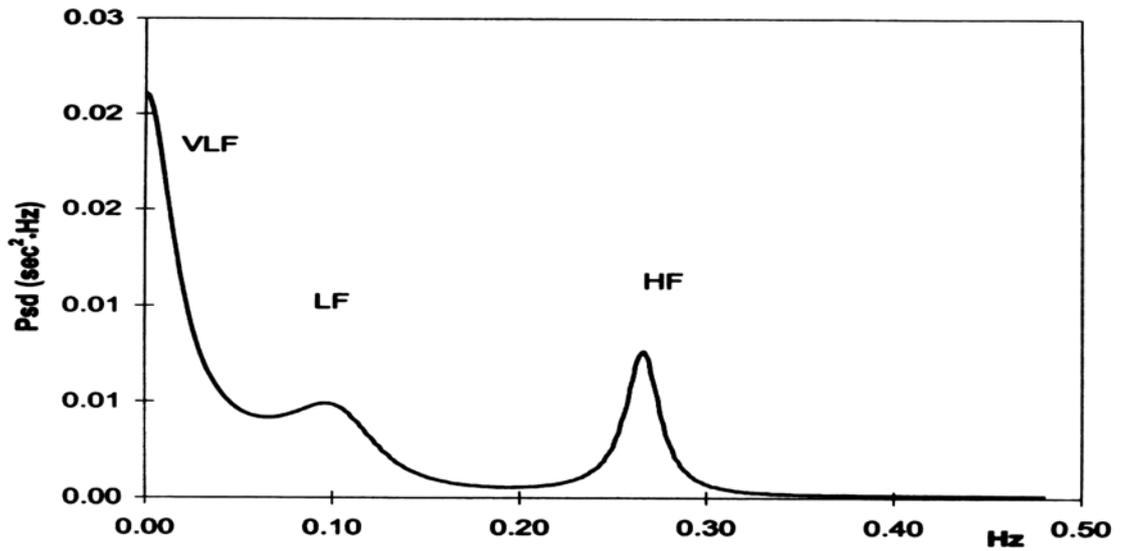
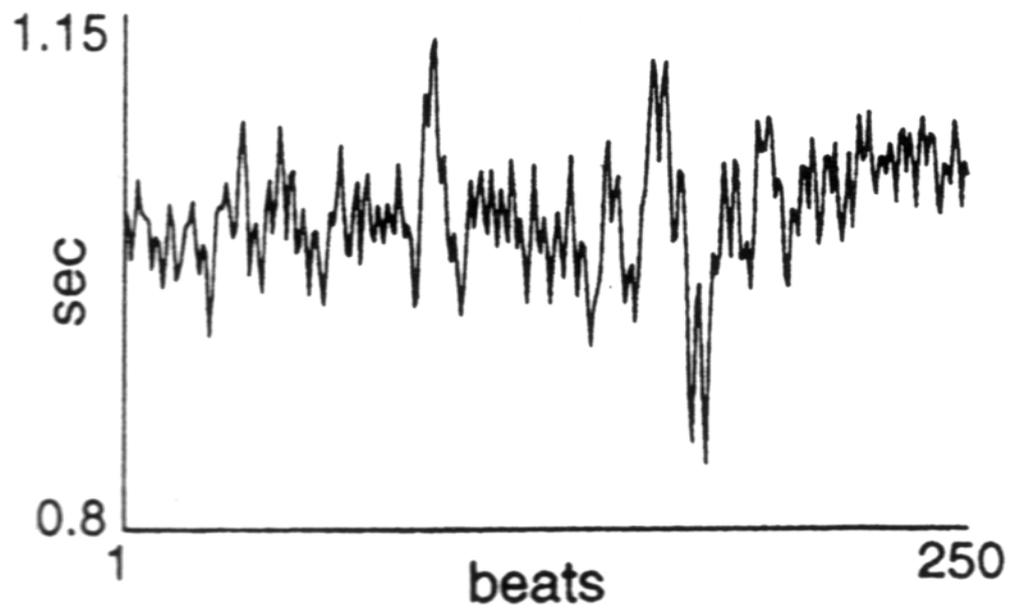
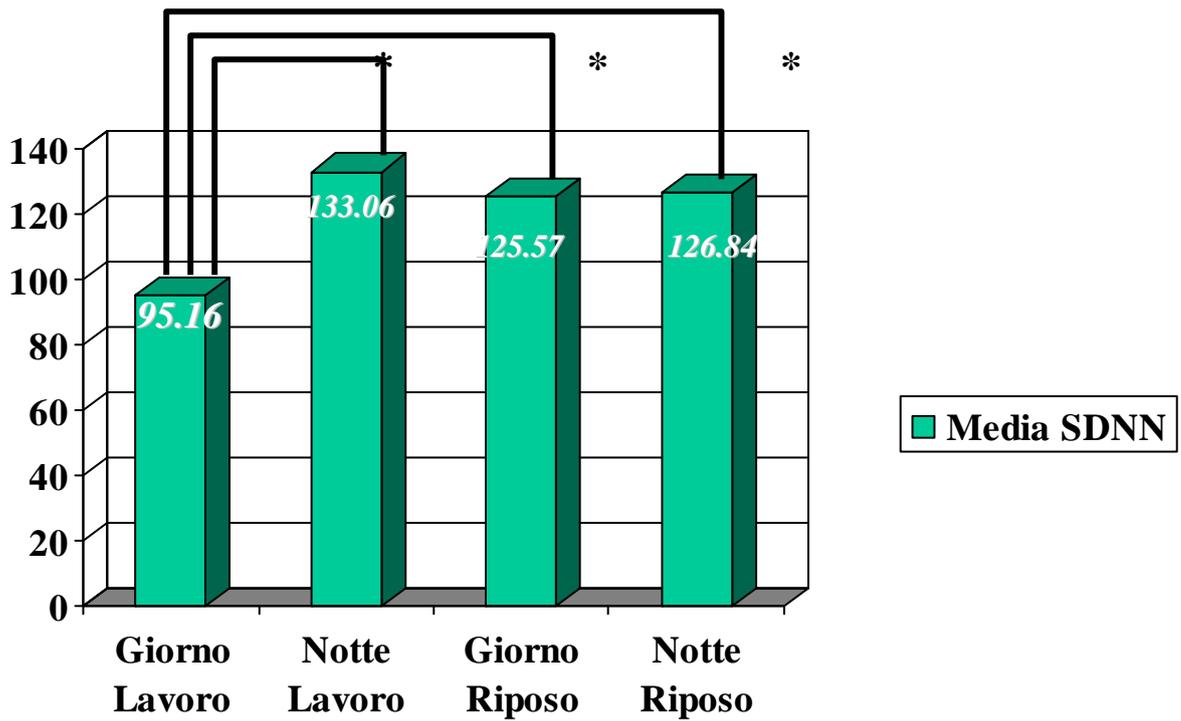


FIG. 1 – ANALISI SPETTRALE DI UNA REGISTRAZIONE SUL BREVE PERIODO OTTENUTA IN CONDIZIONI DI RIPOSO IN SOGGETTI GIOVANI IN SALUTE. PSD = POWER SPECTRUM DENSITY; VLF = VERY LOW FREQUENCY COMPONENT; LF = LOW FREQUENCY COMPONENT; HF = HIGH FREQUENCY COMPONENT.



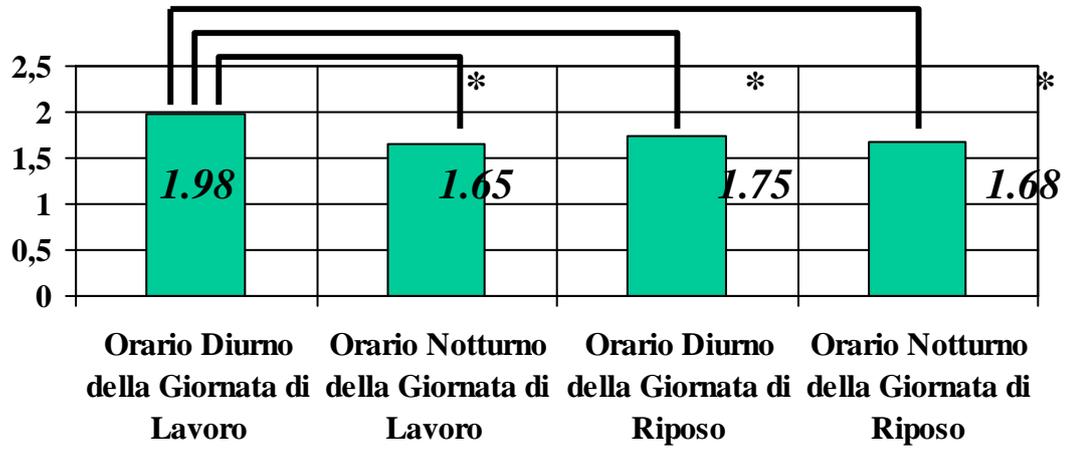
***FIG. 2 – TACOGRAMMA: IN ASCISSA SONO RAPPRESENTATI I
BATTITI DA 1 A 250, IN ORDINATA LA DURATA DEGLI INTERVALLI R-
R IN SECONDI.***

FIG. 3 – VARIAZIONE DELLA DEVIAZIONE STANDARD DEGLI INTERVALLI R-R (SDNN)



* $P < 0.05$

Fig. 4 - Variazioni del Rapporto LF/HF



** p < 0.05*

BIBLIOGRAFIA

1. Feruglio GA, Vanuzzo D. La cardiopatia ischemica in Italia: le dimensioni del problema. *G Ital Cardiol* **1989**; 19: 754–762
2. ISTAT. Bollettino mensile di statistica. **1995**; 70(7)
3. Menotti A, Seccareccia F. Epidemiologia delle malattie cardiovascolari in Italia. *La Cardiologia nella Pratica Clinica* **1997**; 4: 241–283
4. WHO MONICA Project, prepared by Tunstall–Pedoe, H. The World Health Organisation MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* **1988**; 41: 105–113
5. WHO MONICA Project, prepared by Tunstall–Pedoe, H; Kuulasmaa, K; Amouyel, P; Arveiler, D; Rajakangas, AM; Pajak, A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. registration procedures, event rates, and case fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* **1994**; 583–612
6. WHO MONICA Project, prepared by Chambless, L; Keil, U; Dobson, A; Mahonen, M; Kuulasmaa, K; Rajakangas, AM; Löwel, H; Tunstall–Pedoe, H. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary

- heart disease. Results from the WHO MONICA Project 1985–1990. *Circulation* **1997**; 96: 3489–3859
7. World Health Organization. World Health Report 1999: Making a Difference. Geneva, **1999**
 8. Murray, CJL; Lopez, AD. The Global Burden of Disease . Cambridge MA, Harvard School of Public Health, **1996**
 9. Omran, AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q* **1974**; 49: 509–538
 10. Olshansky, SJ; Ault, AB. The fourth stage of the epidemiologic transition: the age of delayed degenerative diseases. *Milbank Q* **1986**; 64: 355–391
 11. Goldman, L; Cook, EF. The decline in ischemic heart disease mortality rates: an analysis of the comparative effects of medical interventions and changes in lifestyle. *Ann Intern Med* **1984**; 101: 825–836
 12. Hunink, MG; Goldman, L; Tosteson, AN. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980–1990; the effects of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* **1997**; 535–542
 13. Sans, S; Kesteloot, H; Kromhout, D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* **1997**; 18: 1231–1248
 14. Fye, WB. A history of the origin, evolution and impact of electrocardiography. *Am J Cardiol* **1994**; 73; 937 – 949

15. National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and Mortality Yearbook on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases, 1998. US Dept of Health and Human Services; **1998**. <http://www.nhlbi.nih.gov/index.htm>
16. American Heart Association. 1999 Heart and Stroke: Statistical Update. Dallas: American Heart Association, **1999**. <http://www.amhrt.org>
17. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* **1999**; 353: 89-92
18. National Center for Health Statistics. Detailed Statistical Tables: General mortality: GMWK1 Total death for each cause by 5-year age group, United States 1993, 1994, 1995, 1996, and 1997. <http://www.cdc.gov/nchswww>.
19. National Center for Health Statistics. Collins JG. Prevalence of selected chronic conditions, United States, 1990-1992. Vital and Health Statistics, Series 10(199) DHHS pub no (PHS) 98-1527. US Government Printing Office; **1997**. <http://www.cdc.gov/nchswww>.
20. Rogot E, Sortie PD, Johnson NJ, et al. Second Data Book: A study of 1.3 million persons: By demographic, social and economical factors: 1979-1985 follow-up: US National Longitudinal Mortality Study. US Dept of Health and Human Services, National Institute of Health, pub no 92-3297: **1992**. <http://www.cdc.gov/nchswww/>
21. National Center for Health Statistics, Lawrence L, Hall MJ. 1997 Summary: National Hospital Discharge Survey. Advance Data from Vital

- and Health Statistics 308. DHHS pub no (PHS) 99-1250. US Government Printing Office; **1999**. <http://www.cdc.gov/nchswww/>
22. National Center for Health Statistics, Woodwell DA. National ambulatory medical care survey: 1997 summary. Advance Data from Vital and Health Statistics 305. DHHS pub no (PHS) 99-1250. US Government Printing Office; **1999**. <http://www.cdc.gov/nchswww/>
23. National Center for Health Statistics, McCraig LF. National Hospital Medical Care Survey: 1997 outpatient department summary. Advance Data from Vital and Health Statistics 307. DHHS pub no (PHS) 96-1250. US Government Printing Office; **1999**. <http://www.cdc.gov/nchswww/>
24. National Center for Health Statistics, Haupt BJ. An overview of home health and hospice care patients: 1996 National Home and Hospice Care Survey. Advance Data from Vital and Health Statistics 297. DHHS pub no (PHS) 98-1250. US Government Printing Office; **1998**. <http://www.cdc.gov/nchswww/>
25. National Center for Health Statistics. Health, United States, 1998. DHHS pub no (PHS) 98-1232. US Government Printing Office; **1998**. <http://www.cdc.gov/nchswww/>
26. Hunink MG, Goldman L, Tosteson H et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990: the effects of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* **1997**; 277: 535-542

27. Rosamund WD, Chambless LE, Folsom AR et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987-1994. *New Engl J Med* **1998**; 339: 861-867
28. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA project populations. *Lancet* **1999**; 353: 1547-1557
29. Kannell WB, Wilson PWF. An update on coronary risk factors. *Med Clin North Am* **1995**; 79: 951-971
30. Braunwald E. Shattuck lecture: Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: Triumphs, concerns and opportunities. *New Engl J Med* **1997**; 337: 1360-1369
31. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocystinemia in an elderly population. *JAMA* **1993**; 270:2693-2698
32. Dammerman M, Breslow JL. Genetic basis of lipoprotein disorders. *Circulation* **1995**; 92: 505-512
33. Superko HR. Small-dense LDL: the new coronary artery disease risk factor and how it is changing the treatment of coronary artery disease. *Prev Cardiol* **1998**; 1: 16-24

34. Levy D, Wilson PWD. Atherosclerotic cardiovascular disease: An epidemiologic perspective. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998: 13-29
35. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and coconscious dog. *Circ Res* 1986; 59:178-93.
36. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84: 482-92.
37. Lombardi F, Mallian A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 208-16.
38. 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.
39. From: Lombardi F, Frequency domain analysis of heart rate variability. In: Zareba W, Maison-Blanche P, Locati EH, *Noninvasive Electrocardiology in Clinical Practice*. Futura publishing company, Amonk New York, 2001; 163-180.
40. 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.

41. Department of the Environment, Transport and the Regions. *To m o r r o w' s roads: safer for everyone. The government's road safety strategy and casualty target for 2010.* 1.1 Road Accidents. www.roads.detr.gov.uk/roadsafety/strategy/tomorrow/2.htm (accessed 20 November 2001).
42. Anderson MH, Camm AJ. Legal and ethical aspects of driving and working with an implantable cardioverter defibrillator. *Am Heart J* 1994; 127: 1185–1193.
43. Department of the Environment, Transport and the Regions. *At a glance guide to the current medical standards of fitness to drive.* Swansea: Drivers Medical Unit, DVLA, 2001.
44. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959–969.
45. Jung W, Ludervitz B. European policy on driving for patients with implantable cardioverter defibrillators. *PACE* 1996; 19: 981–984.
46. Jung W, Anderson M, Camm AJ, Jordaens L, Petch MC, Rosenqvist M, et al. Recommendations for driving of patients with implantable cardioverter defibrillators. Study group on ICD and Driving of the working groups on cardiac pacing and arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 1210–1219.

47. Akiyama MD, Powell JL, Mitchell LB, Ehlert FA, Baessler C. Resumption of driving after life-threatening ventricular tachyarrhythmia. *N Engl J Med* 2001; 345: 391–397.
48. Kou WH, Calkins H, Lewis RR, Bolling SF, Kirrsch MM, Langberg JJ, et al. Incidence of loss of consciousness during automatic implantable cardioverter-defibrillator shocks. *Ann Intern Med* 1991; 86: 363–374.
49. Bansch D, Brunn J, Castrucci M, Weber M, Gietzen F, Borggrefe M, et al. Syncope in patients with an implantable cardioverter-defibrillator: incidence, prediction and implications for driving restrictions. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:608–615.
50. Klein H, Auricchio A, Reek S, Geller C. New primary prevention trials of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: SCD-HeFT & MADIT II. *Am J Cardiol* 1999; 83: 91D–97D.
51. Moss A, Cannon D, Daubert, Hall W, Higgins S, Klein H, et al. Multicentre automatic implantable defibrillator trial II (MADIT II): design and clinical protocol. *Ann Non.invasive Electro* 1999; 4: 83–91
52. Jeffrey S. MADIT II halted early: ICDs cut sudden death in MI survivors. *HeartWire News*, 21 Nov, 2001. www.theheart.org/documents/page.cfm/id=27067 (accessed 12 Dec 2001)
53. Sakai K, Takahashi Y. Driving and subsidiary behaviour of taxi drivers working alternate-days shifts. *J Hum Ergol (Tokio)* 1975; 4(2) :115 -127

- 54.Sato S, Taoda K, Kawamura M, Wakaba K, Fukuchi Y, Nishiyama K. Heart Rate Variability during long truck driving work. *J Hum Ergol (Tokio)*, 2001;30(1-2): 235-240
- 55.Ueda T, Hashimoto M, Kosaka M, Higashida T, Hara I, Kurimoto T. A study on work and daily factors affecting the health of taxi drivers. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 1992; 39(1): 11-21
- 56.Li Z, Jiao K, Chen M, Wang C, Qi S. The effect of magnitopuncture stimulation on HRV during simulated driving under vibration conditions. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 2003; 20(1): 97-100
- 57.Li Z, Jiao K, Chen M, Wang C. Effect of magnitopuncture on sympathetic and parasympathetic nerve activities in healthy drivers – assessment by power spectrum analysis of heart rate variability. *Eur J Appl Physiol* 2003; 88(4-5): 404-410
- 58.Hattori M, Azami Y. Searching for preventing measures of cardiovascular events in aged Japanese taxi drivers – the daily rhythm of cardiovascular risk factors during a night duty day. *J Hum Ergol (Tokio)* 2001; 30(1-2); 321-326
- 59.Kurosaka K, Daida H, Muto T, Watanabe Y, Kawai S, Yagamuchi H. Characteristics of coronary heart disease in Japanese taxi drivers as determined by coronary angiographic analyses. *Ind Health* 2000; 38(1) :15-23

60. Backs RW, Lenneman JK, Wetzel JM, Green P. Cardiac measures of driver workload during simulated driving with and without visual occlusion. *Hum Factors* 2003; 45(4): 525-538