

EFFICACIA DELL'AGOPUNTURA NELLA PREVENZIONE DELLE RECIDIVE DI FIBRILLAZIONE ATRIALE DOPO CARDIOVERSIONE ELETTRICA ESTERNA

Alberto Lomuscio§, Sebastiano Belletti*, Federico Lombardi**

** Divisione e Cattedra di Cardiologia dell'Università degli Studi di Milano – Ospedale San Paolo - Milano*

§ Scuola SOWEN – Milano

ABSTRACT: Objective: To evaluate whether acupuncture might prevent or reduce the rate of arrhythmias recurrences in patients with persistent AF.

Background: In the Traditional Chinese Medicine, stimulation of the Neiguan spot has been utilised to treat palpitations.

Methods: We studied 80 patients with persistent AF after restoring sinus rhythm with electrical CV. Twenty-six subjects who were already on amiodarone treatment constituted the AMIO reference group. The remaining 54 patients were randomised in 3 groups: 17 were treated with acupuncture (ACU group), 13 constituted the sham acupuncture group (ACU-sham) and 24 with no acupuncture or any anti-arrhythmic therapy were considered as controls. Patients randomised to ACU and ACU-sham attended 10 acupuncture sessions on a once a week basis. Only in the former group Neiguan spot was punctured. Pair-wise comparisons were carried out with Fisher's exact tests.

Results: During a 12-month follow-up, AF recurred in 35 of 80 patients. AF recurrence rate was 35 % in the ACU group, 69% in the ACU-sham, 27% in the AMIO group and 54% in the CONTROL patients. There was a significant difference ($p < 0.05$) between ACU and ACU-sham or CONTROL groups as well as between AMIO and ACU-sham or CONTROL groups ($p < 0.05$). There were no differences between ACU and AMIO as well as between ACU-sham and CONTROL groups.

Conclusions: These data indicate that acupuncture appears as effective as amiodarone in preventing arrhythmic recurrences after CV in patients with persistent AF. This minimally invasive procedure appears to be safe and well

tolerated in all patients. Patients with thyroid troubles caused by amiodarone treatment are particularly prone to acupuncture treatment.

KEY WORDS: Atrial fibrillation, Neiguan, Sham-acupuncture

RIASSUNTO: Obiettivo: Valutare se l'agopuntura può prevenire o ridurre l'incidenza di recidive aritmiche in pazienti con fibrillazione atriale persistente.

Premesse: Nella Medicina Tradizionale Cinese la stimolazione di Neiguan (PE-6) viene utilizzata per trattare le palpitazioni

Metodi: Abbiamo studiato 80 pazienti con fibrillazione atriale persistente dopo averli riportati in ritmo sinusale tramite cardioversione elettrica esterna. Ventisei soggetti che erano già in terapia amiodaronica sono stati considerati gruppo di controllo con amiodarone (gruppo AMIO). I rimanenti 54 pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi: 17 sono stati trattati con agopuntura vera (gruppo ACU), 13 formavano il gruppo di controllo con agopuntura falsa (gruppo ACU-sham) e 24 non hanno ricevuto alcun trattamento antiaritmico né agopunturistico (gruppo CONTROLLO). I pazienti trattati con agopuntura vera e quelli trattati con agopuntura falsa (sham) hanno ricevuto 10 sedute monosettimanali. Il punto Neiguan è stato trattato solo nei pazienti del gruppo ACU (agopuntura vera). L'analisi statistica si è basata sul test di Fisher.

Risultati: Durante un periodo di follow-up di 12 mesi, la fibrillazione atriale si è ripresentata in 35 degli 80 pazienti. L'incidenza delle recidive è stata 35% nel gruppo ACU, 69% nel gruppo ACU-sham, 27% nel gruppo AMIO, e 54% nel gruppo di CONTROLLO. Vi era una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) tra il

gruppo ACU e i gruppi ACU-sham e CONTROLLO, come pure tra il gruppo AMIO e i gruppi ACU-sham e CONTROLLO. Non vi era invece differenza significativa tra i gruppi AMIO e ACU né tra i gruppi ACU-sham e CONTROLLO.

Conclusioni: Questi dati indicano che l'agopuntura appare come una metodica efficace come l'amiodarone nel prevenire le recidive dopo cardioversione elettrica esterna nei pazienti con fibrillazione atriale persistente. Trattandosi di una procedura minimamente invasiva essa si rivela sicura e ben tollerata in qualsiasi paziente. Un sottogruppo di pazienti particolarmente adatti a questa terapia è rappresentato dai pazienti con distiroidismo conseguente all'uso di amiodarone.

PAROLE CHIAVI: Fibrillazione atriale, Neiguan, Agopuntura falsa.

INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (fa) è una condizione non fatale ma con implicazioni di morbilità importanti, che può colpire anche in età giovanile e in assenza di cardiopatia organica sottostante. La sua prevenzione è basata sulla terapia antiaritmica, la quale però non presenta un'efficacia assoluta, e in alcuni casi non è priva di complicanze iatrogene. Abbastanza spesso si deve poi ricorrere all'ablazione, anch'essa non sempre efficace e, soprattutto, non scevra di complicanze. Si rende pertanto opportuno ricercare nuove metodologie di prevenzione che possano associarsi o eventualmente sostituire quelle finora utilizzate.

I pazienti con fibrillazione atriale sono caratterizzati da sintomi quali palpitazioni e dispnea, mostrano una ridotta capacità d'esercizio e sono ad elevato rischio per eventi tromboembolici. I dati più attuali indicano che almeno il 4% degli accessi ospedalieri sono dovuti a sintomi correlati alla fibrillazione atriale o alle sue complicazioni. Da un punto di vista clinico, la fibrillazione atriale viene classificata come parossistica quando gli episodi sono di breve durata e ad interruzione spontanea, persistente quando sono richiesti interventi di tipo farmacologico

o elettrico per la loro interruzione e, infine, permanente quando gli interventi farmacologici e non farmacologici non sono più efficaci per terminare l'aritmia o per mantenere il ritmo sinusale e gli sforzi sono diretti al controllo della risposta ventricolare. Si ritiene comunemente che il tempo che intercorre tra l'insorgenza della forma parossistica e l'evoluzione nella forma persistente di questa aritmia sia estremamente variabile e influenzato da numerosi fattori, come la presenza o assenza di cardiopatia organica, la presenza di dilatazione atriale e la durata dello stato fibrillatorio, che è uno dei maggiori determinanti dell'entità del rimodellamento elettrico, meccanico ed anatomico.

Nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica sembrano svolgere un ruolo fondamentale alcuni fattori scatenanti o "trigger". Recenti evidenze suggeriscono che l'attività focale rapida presente alla giunzione tra vene polmonari e atrio sinistro, a livello del legamento di Marshall, o alla giunzione tra vena cava superiore e atrio destro, giochi un ruolo critico nell'innescare della fibrillazione atriale. Tuttavia, perché l'attività fibrillatoria sia mantenuta negli atri, è necessario il coinvolgimento di una massa critica atriale. Nei pazienti senza cardiopatia organica la maggior parte degli episodi di fibrillazione atriale presenta una durata limitata, a causa della relativamente piccola massa atriale, insufficiente al mantenimento delle onde fibrillatorie in assenza di quelle alterazioni elettrofisiologiche ed anatomiche che possono influenzare il circuito di rientro variando la velocità di conduzione e la refrattarietà atriale. E' possibile che in questi pazienti siano necessari episodi ripetitivi di attività focale per re-innescare o per perpetuare la fibrillazione atriale.

SCOPO DEL LAVORO

I dati a favore del trattamento agopunturistico delle aritmie cardiache e dei disordini cardiovascolari in genere sono abbastanza numerosi; mancano però in letteratura lavori che valutino la possibilità di prevenire le recidive di fibrillazione atriale dopo

l'esecuzione di una cardioversione elettrica esterna (CVE): a tale scopo è stato applicato il protocollo di studio seguente.

PROTOCOLLO:

Terapia con agopuntura cinese nella prevenzione della F.A. ricorrente.

Studio clinico randomizzato in doppio cieco, caso-controllo.

SCOPO: Valutare l'eventuale efficacia dell'agopuntura tradizionale cinese nella prevenzione delle recidive della fibrillazione atriale persistente dopo aver eseguito una CVE efficace ai fini del ripristino del ritmo sinusale, in pazienti esenti da cardiopatia organica..

MOTIVAZIONI: Un vantaggio immediato, nel caso di documentata efficacia del metodo, sarebbe quello di usufruire di una metodica di semplice applicazione, praticamente non invasiva e pressochè priva di effetti collaterali. L'alternativa sarebbe costituita dai trattamenti tradizionali, e cioè: terapia farmacologica di lunga durata con farmaci antiaritmici, che presentano spesso effetti secondari indesiderati e/o controindicazioni (sia per le condizioni cliniche del paziente, come ad esempio l'uso di flecainide in presenza di insufficienza ventricolare sinistra, sia per incompatibilità di uso contemporaneo ad altri farmaci, come ad esempio i beta-bloccanti associati ad altri farmaci bradicardizzanti). Tutto ciò potrebbe tradursi anche in minori costi per le spese sanitarie, sia per il minor consumo di farmaci, sia per la minor necessità di controlli periodici (come ad esempio i controlli oculistici e della funzione tiroidea durante terapia amiodaronica), nonché in una riduzione di giornate di lavoro perse, sempre in virtù del minor numero di controlli clinico-strumentali.

I meccanismi alla base dell'efficacia dell'agopuntura sono i seguenti:

- a) Meccanismi Biochimici: Liberazione di endorfine e altri mediatori bioumorali
- b) Meccanismi Psicologici: L'effetto

lievemente sedativo, ansiolitico e decontratturante dell'agopuntura genera:

- I. Innalzamento della soglia del dolore
- II. Migliore accettazione della propria patologia sul piano dell'autopercezione psico-corporea da parte del paziente
- III. Miglioramento della qualità del sonno
- IV. L'eventuale comparsa dell'effetto "placebo", che non può che rinforzare positivamente gli altri effetti terapeutici.

Questi primi due meccanismi generano un miglioramento soggettivo della qualità di vita del paziente e un aumento della sensazione soggettiva di benessere.

- a) Meccanismi Energetici: Secondo il dottrinale della Medicina Tradizionale Cinese, l'agopuntura è in grado di riequilibrare gli "squilibri energetici" (che sono la causa di molte patologie, inclusa la fibrillazione atriale), liberando le vie di scorrimento della stessa e garantendone l'armonico fluire, con effetti prolungati nel tempo
- b) Meccanismi Neurovegetativi: E' noto che alcuni punti di agopuntura sono dotati di attività modulatrice sul sistema nervoso autonomo, con effetti simpaticolitici e/o vagomimetici che possono rivelarsi utili nella prevenzione delle recidive della fibrillazione atriale. Tali effetti sono stati dimostrati anche per altre forme di terapia energetica, come alcune forme di meditazione (ad esempio, Qi Gong).

ASPETTI ETICI: I pazienti verranno informati che saranno sottoposti a terapia con agopuntura, e verrà loro chiesto di firmare il consenso informato prima di iniziare la terapia. Verranno informati del segreto professionale a cui sono tenuti tutti i professionisti dai quali verranno trattati e interrogati; infine, verrà loro chiesto di firmare una liberatoria sulla richiesta ed elaborazione dei loro dati e informazioni

personali raccolti nelle cartelle, che verranno comunque eventualmente utilizzati solo in forma anonima .

CRITERI DI AMMISSIONE/ESCLUSIONE: Sono ammessi al progetto tutti i pazienti di età compresa tra i 18 e gli 80 anni, con fibrillazione atriale parossistica recidivante che siano stati sottoposti a CVE con successo.

Quanto ai criteri di esclusione, verranno esclusi dallo studio i pazienti già in terapia con agopuntura e/o Shiatzu per qualsiasi patologia, le donne gravide, i pazienti con fibrillazione atriale cronica, e i pazienti con fibrillazione atriale recidivante secondaria a patologie cardiache organiche aritmogene.

MODALITÀ DELLO STUDIO: Prima dell'inizio del trattamento dovranno essere raccolte le seguenti informazioni:

- Anamnesi ed esame obiettivo, completato con la valutazione dell'assetto energetico del paziente secondo il dottrinale della MTC
- Visita specialistica cardiologica (eventualmente corredata dagli esami strumentali che lo specialista riterrà opportuni) per escludere forme secondarie a cardiopatia organica.
- Valutazione clinica pre-terapia: numero di recidive annuali e loro durata, necessità di eventuale ricovero ospedaliero, dosaggio dei farmaci antiaritmici assunti

Il trattamento di induzione si protrarrà per ciascun paziente per circa 60 giorni, con un totale di 10 sedute di agopuntura della durata di 15-20 minuti l'una, con cadenza di una seduta alla settimana; i pazienti verranno seguiti con follow-up di un anno.

Verranno selezionati pazienti randomizzati in tre gruppi:

Gruppo 1. Pazienti trattati (con aghi sterili monouso tratti da confezioni sigillate

apirogene sterili non scadute) con agopuntura nei punti:

- PC-6 (Neiguan), punto con effetto modulatore sul sistema nervoso autonomo, ad impronta prevalentemente vagomimetica e simpaticolitica
- HT-7 (Shenmen), punto con effetto calmante sull'eccitabilità cardiaca in generale e sedativo
- BL-15 (Xinshu), punto con effetto modulatore sul sistema nervoso autonomo. Questi pazienti non assumono farmaci antiaritmici

Gruppo 2. Altri pazienti trattati con agopuntura-placebo in punti fuori meridiano (c.d. "sham acupuncture"). Anche questi pazienti non assumono farmaci antiaritmici.

Gruppo 3. Pazienti di controllo, che non saranno mai sottoposti ad agopuntura (neanche per motivi extra-cardiologici), che non assumono alcun antiaritmico

Gruppo 4. Pazienti di controllo, anch'essi non sottoposti ad agopuntura, che assumono Amiodarone alla dose di 200 mg al dì.

Il Coordinatore dello studio non è a conoscenza del gruppo di appartenenza di ciascun paziente, e nessun paziente dei primi due gruppi sa se gli viene praticata agopuntura vera oppure "sham" (criterio del "doppio cieco").

La valutazione statistica si avvale del test "t" di Student, con significatività per $p < 0.05$

RISULTATI

I risultati sono sintetizzati nella Tabella 1 e nella Figura 1.

TABELLA 1.
Risultati dopo il follow-up nei 4 gruppi di pazienti esaminati

	APvera	APsham	COR	Controlli
Ritmo sinusale	12	4	19	11
Recidiva di FA	6	9	7	13
Numero pazienti	17	13	26	24
Percentuale RS	70 %	31 %	73 %	46 %
Percentuale FA	30 %	69 %	27 %	54 %

FIGURA 1.

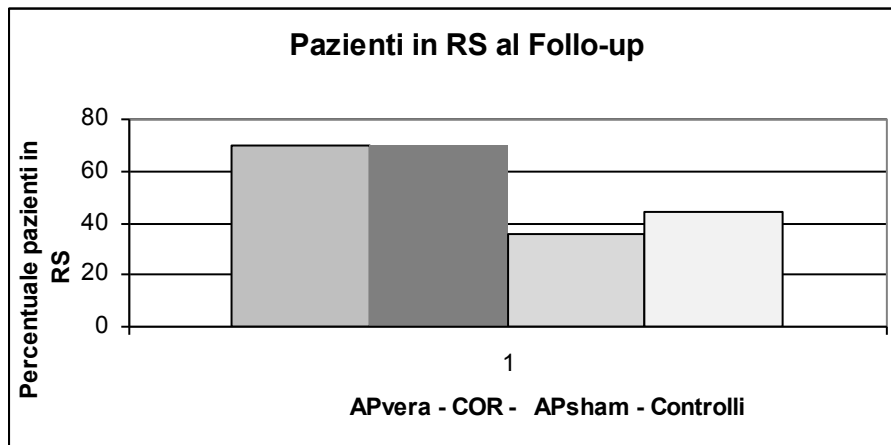
Percentuale di pazienti in ritmo sinusale al follow-up post-CVE.

LEGENDA: AP vera: pazienti con agopuntura vera. COR: pazienti con Amiodarone, non agostimolati.

AP sham: pazienti con agopuntura falsa. Controlli: Pazienti senza terapia antiaritmica, non agostimolati

P < 0,05 per AP vera vs AP sham e Controlli, COR vs AP sham e Controlli

P: NS per AP vera vs COR e per AP sham vs Controlli



Dall'esame della Tabella e della Figura risulta evidente che:

- 1) L'agopuntura vera presenta la stessa percentuale di pazienti in ritmo sinusale rispetto all'Amiodarone, potente antiaritmico.
- 2) Sia l'agopuntura vera che l'Amiodarone sono significativamente più efficaci dell'agopuntura sham e delle terapie non antiaritmiche nel mantenere il ritmo sinusale
- 3) Non vi sono differenze significative tra i pazienti trattati con terapie non antiaritmiche e quelli sottoposti ad agopuntura falsa

DISCUSSIONE

ARITMIE in MTC

Secondo i quadri clinici, la classificazione delle aritmie in MTC è quella indicata nella Tabella 2:

TABELLA 2.
CLASSIFICAZIONE DELLE ARITMIE IN MTC

EZIOLOGIA SINTOMATOLOGIA TERAPIA in MTC CORRISPONDENZA in MO

Turbe di Shen	Palpitazioni, ansia, sonno disturbato	Sedare cuore e shen	Sindromi ansiose, agitazione
Turbe del sangue	Palpitazioni, pallore, vertigini, astenia, talora dispnea,	Nutrire il sangue e sedare shen	Anemie, emopatie
Turbe di Yin	Palpitazioni, sintomi d'organo	Tonificare lo Yin	Sindromi varie: tireopatie, IPA, IAS, AE
Deficit di Yang di cuore	Palpitazioni, dispnea, pallore freddolosità	Tonificare Yang di cuore	Insufficienza VS
Eccesso di liquidi	Palpitazioni, edemi	Drenare i liquidi	Ipervolemia, SCC

LEGENDA: MTC, Medicina Tradizionale Cinese; MO, Medicina Occidentale; Shen, psiche; IPA, ipertensione arteriosa; IAS: Ingrandimento Atriale Sinistro; AE, Aritmie Essenziali; VS, Ventricolo Sinistro; SCC, Scompenso Cardiaco Congestivo

La Fibrillazione Atriale primitiva può essere ascritta alla categoria delle "Turbe dello Yin", ove il termine "Yin" non va inteso come un concetto singolo e determinato, ma come qualsiasi situazione patologica caratterizzata dall'alterazione della forma di un organo (come nella IAS), dal malfunzionamento dei meccanismi inibitori o "frenanti" di un circuito o di un apparato (come nella IPA), dal mancato "feedback" endocrino (come nelle tireopatie), o da alterati rapporti di equilibrio tra tessuti fortemente collegati al trasporto di informazioni (come il tessuto nervoso, compreso il sistema nervoso autonomo, il cui malfunzionamento potrebbe essere alla base della comparsa di aritmie)

Un fattore che spesso non è considerato adeguatamente è il ruolo del sistema nervoso autonomo e, in particolare, gli effetti pro-aritmici di un'attivazione simpatica o vagale. In modelli sperimentali di fibrillazione atriale è stato possibile osservare come sia l'attivazione simpatica sia quella vagale siano in grado di ridurre la refrattarietà atriale e quindi di favorire lo sviluppo di meccanismi di rientro. Questo effetto sulla refrattarietà atriale è stato osservato sia durante un incremento nella lunghezza del ciclo atriale secondario ad attivazione vagale, sia durante un accorciamento della lunghezza del ciclo atriale secondario ad attivazione simpatica. Le variazioni nella durata del potenziale d'azione e del periodo refrattario possono produrre effetti proaritmici non solo nell'induzione ma

anche nella perpetuazione di tale aritmia. Inoltre non può essere esclusa la possibilità che le variazioni continue e non fisiologiche del ciclo cardiaco che si verificano durante gli episodi di fibrillazione atriale possano influenzare i meccanismi di controllo autonomo ed il rimodellamento atriale e ventricolare, favorendo quindi di conseguenza il perpetuarsi dell'aritmia. Nel periodo precedente gli episodi di fibrillazione atriale, grazie all'analisi della variabilità della frequenza cardiaca effettuata sul ritmo sinusale presente nei minuti precedenti l'insorgere dell'aritmia, è stata ripetutamente dimostrata la presenza di un'alterata modulazione autonoma. È stata inoltre descritta, nei periodi precedenti gli episodi di fibrillazione atriale, la perdita nel segnale di variabilità dal caratteristico aspetto similfrattale.

Sono invece disponibili meno informazioni per quanto riguarda gli effetti delle continue variazioni non fisiologiche del ciclo cardiaco, che sono tipiche dello stato fibrillatorio, sui meccanismi di controllo autonomo. Questo aspetto, che è sostanzialmente sconosciuto, coinvolge diversi punti di interesse. Si considera che la risposta ventricolare alla fibrillazione atriale rifletta le proprietà di filtro del nodo atrioventricolare. È comunque probabile che siano implicati altri fattori, come le caratteristiche delle onde fibrillatorie, alterazioni della conduzione intraatriale, il grado di disfunzione diastolica del ventricolo

sinistro, la presenza di insufficienza mitralica e le variazioni battito-battito nella gittata sistolica. Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi con lo scopo di verificare l'esistenza di un collegamento tra gli episodi di fibrillazione atriale ed il sistema nervoso autonomo. In molti casi, ed in particolar modo nei soggetti con fibrillazione atriale parossistica, è stato riconosciuto un ruolo pro-aritmico dell'attivazione simpatica o vagale. L'inferenza, tuttavia, è stata basata principalmente sull'analisi del contesto ambientale nel quale la fibrillazione atriale insorgeva.

Conseguentemente, è stato considerato che la fibrillazione atriale indotta dall'esercizio fisico dipende da un'attivazione simpatica, mentre che gli episodi aritmici che occorrono durante il riposo o di notte siano di origine vagale.

La Variabilità della Frequenza Cardiaca nel periodo precedente gli episodi di fibrillazione atriale

Un metodo semplice che permette la valutazione del sistema nervoso autonomo e la sua relazione con la fibrillazione atriale è l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) effettuata sul periodo di ritmo sinusale che precede l'insacco dell'aritmia in registrazioni Holter. Sono state usate tecniche spettrali per analizzare la variabilità della frequenza cardiaca durante ritmo sinusale appena prima dell'insacco di fibrillazione atriale parossistica nelle registrazioni Holter di 29 pazienti. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: 17 pazienti hanno avuto episodi notturni e 12 pazienti episodi diurni. Sono stati confrontati i risultati dell'analisi effettuata a 5, 10 e 20 minuti prima dell'insacco dell'aritmia. Nei minuti precedenti la maggior parte degli episodi di fibrillazione atriale risultava evidente un incremento della componente ad alta frequenza (High Frequency, HF) dell'HRV, che riflette un'aumentata attività parasimpatica. Tuttavia sono state osservate differenze tra gli episodi diurni e notturni: l'incremento della componente HF era molto più consistente prima degli episodi notturni, e

per lo più nei pazienti più giovani e con cuori strutturalmente sani ("lone fibrillators").

Sono state analizzate le variazioni nell'equilibrio simpato-vagale nell'ora precedente l'aritmia in 35 episodi di fibrillazione atriale parossistica registrati in 26 pazienti che furono sottoposti ad intervento di bypass aorto-coronarico. In questo studio la variabilità della frequenza cardiaca è stata valutata sia utilizzando i parametri del dominio del tempo sia del dominio della frequenza.

E' stato dimostrato che il rapporto LF/HF era significativamente inferiore durante i primi 30 minuti, con un successivo e progressivo incremento negli ultimissimi minuti precedenti l'insacco della fibrillazione atriale, da una diminuzione della potenza della componente HF. Questi dati hanno permesso agli autori di concludere che uno spostamento del bilancio autonomo, con una diminuzione del tono vagale e un moderato incremento del tono simpatico, è caratteristico del periodo immediatamente precedente l'insacco di fibrillazione atriale.

Risultati simili sono stati riportati anche da Wen e altri, che hanno studiato 12 pazienti con flutter atriale parossistico: l'analisi dell'HRV del dominio della frequenza ha dimostrato un incremento del valore normalizzato della componente a bassa frequenza (Low Frequency, LF) e del rapporto LF/HF e una diminuzione del valore normalizzato della componente HF. Queste variazioni iniziavano 6 minuti prima l'insacco di episodi di flutter atriale parossistico, suggerendo uno spostamento della bilancia simpato-vagale verso una predominanza simpatica. Altri autori hanno valutato il valore del rapporto LF/HF a 30, 20, 10 e 2 minuti prima dell'insacco di 17 episodi di fibrillazione atriale. Non sono state evidenziate differenze significative nel valore della componente HF prima dell'insacco dell'aritmia, ma il rapporto LF/HF mostrava un incremento progressivo a partire da 30 minuti a poco prima dell'insacco. Di conseguenza l'attività nervosa simpatica incrementava progressivamente prima dell'inizio degli episodi mentre al contrario

l'attività nervosa parasimpatica non mostrava variazioni significative.

In un recente lavoro pubblicato da Bettoni e Zimmermann è stato analizzato un ancora maggior numero di pazienti. Sono stati registrati un totale di 147 episodi di fibrillazione atriale parossistica sostenuta (maggior di 30 minuti) e sottoposti all'analisi della variabilità della frequenza cardiaca nel dominio del tempo e della frequenza. Nell'analisi nel dominio della frequenza è stato osservato un significativo incremento della componente HF e un progressivo decremento della componente LF nel periodo precedente l'insacco degli episodi. Il rapporto LF/HF ha mostrato un incremento lineare fino ai 10 minuti precedenti gli episodi di fibrillazione atriale parossistica, seguito da un lieve decremento immediatamente prima l'insacco dell'aritmia, suggerendo un incremento primario nel tono simpatico seguito da una tardiva attivazione vagale che tampona parzialmente la predominanza simpatica. Non è stata notata alcuna differenza in questo comportamento in relazione alla presenza o assenza di cardiopatia organica. I risultati dello studio hanno permesso quindi agli autori di concludere che il verificarsi di episodi di fibrillazione atriale parossistica dipende fortemente da variazioni nel tono autonomo, con un iniziale incremento del tono simpatico seguito da un brusco spostamento verso una predominanza vagale.

Riguardo i meccanismi trigger di insacco della fibrillazione atriale parossistica, Vikman e altri hanno studiato 22 pazienti con cuore strutturalmente sano per testare l'ipotesi che una ridotta complessità nelle variazioni dell'intervallo R-R possano precedere l'insacco spontaneo dell'aritmia. Sono stati analizzati per questo i parametri tradizionali della variabilità della frequenza cardiaca e l'entropia approssimata nel periodo precedente l'insacco di 62 episodi di fibrillazione atriale parossistica. È stato osservato ripetutamente una certa prevedibilità della dinamica degli intervalli R-R nei minuti precedenti l'insacco di episodi aritmici. Di conseguenza, un comportamento alterato nella dinamica degli intervalli battito-

battito cardiaci è stato considerato un importante trigger di fibrillazione atriale in soggetti senza cardiopatia organica.

Tutti gli studi precedentemente esposti sembrano quindi confermare l'ipotesi che il sistema nervoso autonomo abbia un importante ruolo nella genesi e nel mantenimento della fibrillazione atriale e che i suoi effetti siano maggiormente individuabili in soggetti senza evidenza di cardiopatia organica.

Il controllo autonomo prima e dopo episodi di fibrillazione atriale parossistica

Sono attualmente sconosciuti gli effetti del ripristino del ritmo sinusale sui meccanismi di controllo autonomo in soggetti affetti da fibrillazione atriale parossistica. Sono state analizzate delle registrazioni Holter contenenti episodi di fibrillazione atriale parossistica che durassero almeno 30 secondi, esaminando il ruolo del sistema nervoso autonomo nei meccanismi di insacco e di mantenimento della fibrillazione atriale e anche del suo eventuale ruolo nel ripristino del ritmo sinusale. L'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare le variazioni negli indici di attivazione simpatica prima e dopo episodi di fibrillazione atriale parossistica. In aggiunta, è stato valutato il pattern di insacco dell'aritmia e le possibili relazioni tra gli intervalli R-R precedenti l'aritmia e l'intervallo di accoppiamento tra questi e la risposta ventricolare media durante fibrillazione atriale. È stata valutata inoltre la presenza di pseudo-regolarizzazione della risposta ventricolare nell'ultima parte dell'episodio aritmico prima del ripristino spontaneo del ritmo sinusale. Sono stati considerati 110 episodi aritmici, ognuno con durata di almeno 30 secondi. L'età media della popolazione era di 67 ± 10 anni (intervallo 47-87 anni). La terapia farmacologica includeva digitale per 4 pazienti, anti-aritmici di classe IC in 17 pazienti e calcio-antagonisti in 7 pazienti; 29 pazienti non assumevano terapia. Le caratteristiche cliniche dei pazienti erano: ipertensione arteriosa 35%, coronaropatia 19%, sick sinus syndrome 8%, valvulopatia

8%, "lone atrial fibrillation" 30%. Le registrazioni elettrocardiografiche delle 24 ore, a due canali, sono state analizzate utilizzando un software commerciale (Synetec, Versione 1.20, Ela Medical, Parigi, Francia). La traccia elettrocardiografica è stata campionata in formato digitale a 128 campioni per secondo, e i dati trasferiti dal lettore ad un computer IBM-PC compatibile per l'analisi dell'HRV. I dati relativi a 110 episodi di fibrillazione atriale parossistica in 75 pazienti sono stati utilizzati per stimare la potenza spettrale della variabilità sul breve periodo (250-350 battiti) nel periodo di controllo, nei

5 minuti circa di ritmo sinusale immediatamente precedenti l'insacco di fibrillazione atriale e successivi all'interruzione spontanea dell'aritmia. Gli episodi aritmici sono stati divisi in diurni (ore 06:01-21.00) ed in notturni (ore 21.01-6.00) sulla base del momento di insorgenza. I pazienti sono stati divisi in due gruppi anche sulla base della prevalenza della componente LF o HF, utilizzando il valore ≥ 2 come cut-off per il rapporto LF/HF, valore che è noto riflettere uno spostamento della bilancia simpato-vagale verso un'attivazione simpatica. La durata media degli episodi di fibrillazione atriale è stata di 154 ± 20 minuti (intervallo 0.5-1020 minuti). Sessantacinque episodi (59%) si sono verificati nelle ore diurne, 45 episodi (41%) sono iniziati durante la notte.

Sulla base della presenza o assenza di una sequenza "corto-lungo-corto" prima dell'insacco della fibrillazione atriale, gli episodi aritmici sono stati classificati in Tipo 1 (T1, n=37) e Tipo 2 (T2, n=73). L'analisi della variabilità della frequenza cardiaca in relazione al tipo di insacco ha mostrato un incremento della componente LF maggiore nel Tipo 1 che nel tipo 2 (LF: 61.8 ± 4.1 vs. 53 ± 3.2). Inoltre la durata degli episodi di fibrillazione atriale parossistica con pattern di insacco di tipo 1 era molto minore di quella degli episodi con insacco di Tipo 2 (68 ± 16 minuti vs. 197 ± 27 minuti, $p < 0.001$). Al contrario, nessuna differenza significativa è stata dimostrata tra gli episodi diurni e notturni per quanto riguarda la durata

dell'episodio stesso (165 ± 16 minuti vs. 146 ± 24 minuti) o per il valore medio degli intervalli R-R, la varianza, i valori delle componenti LF e HF ed il rapporto LF/HF. Dividendo i pazienti, classificati in base al valore di cut-off > 2 del rapporto LF/HF, sono stati osservati segni di attivazione simpatica in 73 casi mentre era evidenziabile una predominanza parasimpatica nei rimanenti 37 eventi. Analizzando poi l'HRV nei minuti immediatamente seguenti il ripristino spontaneo del ritmo sinusale, è stato osservato come i pazienti che inizialmente presentavano un rapporto LF/HF > 2 , mostravano al termine un significativo incremento della componente HF e una riduzione della componente LF e del rapporto LF/HF, mentre viceversa i pazienti che prima dell'insacco presentavano un rapporto LF/HF < 2 mostravano al termine dell'episodio un incremento della componente LF e del rapporto LF/HF verso valori compatibili con un equilibrio simpato-vagale più fisiologico. Infine, confrontando la deviazione standard ed il coefficiente di variazione degli intervalli R-R nella parte iniziale, centrale e finale degli episodi aritmici, non sono state osservate differenze, indicando l'assenza di una qualsiasi pseudo-regolarizzazione della risposta ventricolare prima dell'interruzione spontanea degli episodi di fibrillazione atriale parossistica. I risultati sono in buon accordo con quelli di altri studi nel suggerire che alterazioni nel meccanismo di controllo autonomo sono facilmente riscontrabili nei minuti precedenti l'insacco di fibrillazione atriale parossistica. Nella maggior parte dei casi, segni di attivazione simpatica e di ridotta modulazione vagale sono ben in evidenza, mentre solo in un terzo dei casi il meccanismo di controllo parasimpatico sembra prevalere. Immediatamente dopo il ripristino spontaneo del ritmo sinusale i segni di attivazione simpatica non sono più presenti ma sono sostituiti da un pattern dell'HRV compatibile con una modulazione sul nodo del seno più fisiologica. Allo stesso modo, nei pazienti con segni di attivazione vagale prima degli episodi di fibrillazione atriale, è presente un equilibrio simpato-vagale più fisiologico al termine degli episodi. Rimane da stabilire se

le alterazioni nei meccanismi di controllo autonomo osservati possano contribuire all'interruzione dell'evento aritmico o se semplicemente riflettano le alterazioni emodinamiche conseguenti all'aritmia. Infine, i minuti che precedono e seguono gli episodi di fibrillazione atriale parossistica sembrano essere caratterizzati da fluttuazioni dell'equilibrio simpato-vagale con possibili differenti spostamenti verso un particolare pattern di alterazione autonoma.

IL PUNTO NEIGUAN (6 MAESTRO DEL CUORE, 6 PERICARDIO) NELLE ARITMIE.

L'uso in agopuntura del punto Neiguan (6 MC) è sicuramente più conosciuto in occidente come trattamento della nausea e del vomito; la puntura di neiguan è stata utilizzata per trattare nausea, vomito e dolore toracico durante chemioembolizzazioni transcateretere arterioso: in 187 pazienti sintomatici durante la procedura invasiva, Neiguan è stato trattato fino alla fine della procedura. Gli autori riferiscono rapido controllo del dolore toracico; il controllo della nausea e del vomito

ha richiesto tempi di stimolazione più lunghi; ciò rende il trattamento agopunturistico sicuramente accettabile in Cina considerati costi e difficoltà a reperire farmaci anti-nausea, e utilizzabile ovunque per la rapidità ed efficacia nei confronti del dolore toracico.

Ma il punto Neiguan presenta un'altra importante azione terapeutica: viene considerato punto essenziale nella terapia di patologie cardiovascolari, specialmente turbe del ritmo e turbe del flusso vascolare coronarico.

Neiguan è localizzato sulla porzione del Meridiano di Ministro del Cuore sita sull'avambraccio, (Figg. 2 e 3) lungo il decorso fra due tendini. Il meridiano del Ministro del Cuore e i suoi punti sono menzionati nel Neijing e nel Ling Shu, con una breve descrizione della patologia relativa e delle conseguenze: "Quando il canale è disturbato [...] si hanno sensazione di tensione nel petto, palpitazioni, volto arrossato. Tale canale controlla il flusso sanguigno e il polso e può manifestare ansietà e irrequietezza, dolore cardiaco e bruciore nel palmo delle mani ".

FIGURA 2
Il decorso del Meridiano di Ministro (Maestro) del Cuore

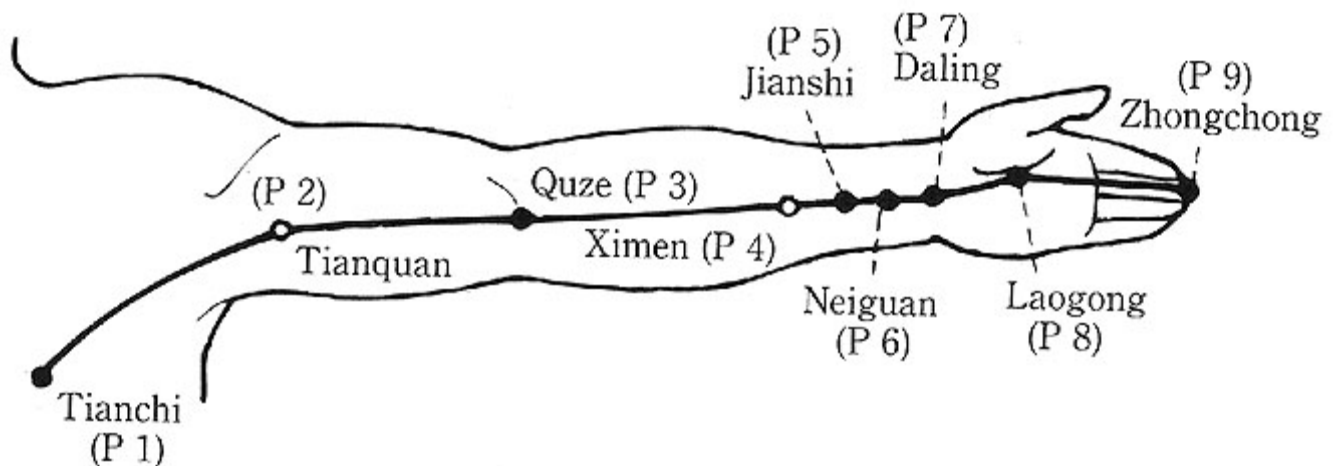
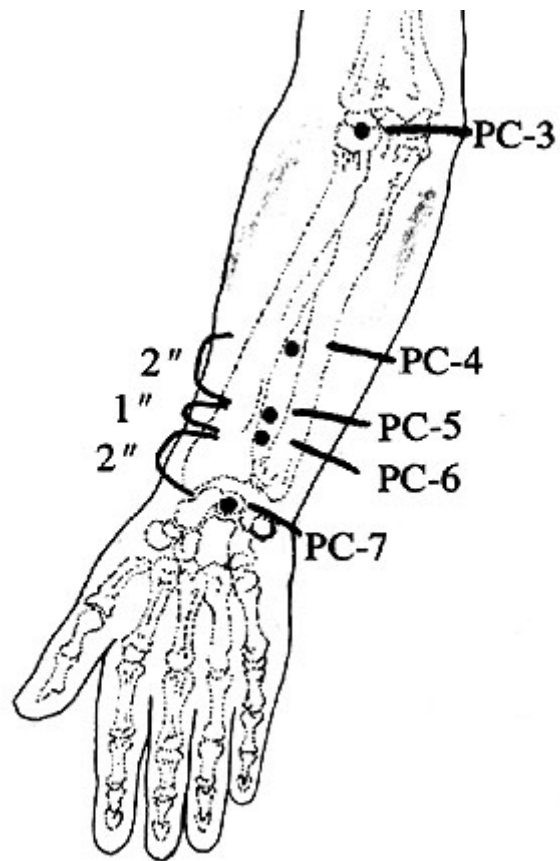


FIGURA 3
Alcuni dei punti più rappresentativi del Meridiano di MC



Neiguan viene menzionato anche nel Compendio di Agopuntura: “Neiguan (6MC) elimina il senso di pienezza ed ingombro del petto. Per sensazioni di malessere che interessano specialmente il petto, usa Neiguan”.

Impieghi storicamente consolidati di Neiguan erano quindi la sensazione di pienezza-tensione toracica e le palpitazioni, possibili elementi sintomatologici di quadri clinici a carico del cuore; lo stesso Compendio di Agopuntura sottolinea come pungendo Neiguan si può ottenere il recupero dello stato di coscienza e la remissione dell'angor.

E' pero' opportuno studiare le applicazioni attuali del punto: come sottolineato, i riferimenti storici della letteratura relativi a Neiguan non sono numerosi, per cui si ritiene che l'attuale ampio uso che si fa di tale punto sia legato a interpretazioni ed esperienze relativamente recenti sulla sua attività. Le applicazioni attuali di Neiguan sono illustrate nel trattato Chinese Acupuncture and moxibustion: dolore cardiaco, palpitazioni, senso di pienezza del petto, dolore negli ipocondri, dolore di stomaco, nausea, vomito, singhiozzo, turbe mentali, epilessia, contrattura e dolore del braccio e avambraccio.

L'uso principale di Neiguan nella Cina moderna, come punto singolo o punto primario di un ristretto gruppo di punti, è costituito dai disordini cardiaci, seguito dal dolore in regione epigastrica.

Ricerche cliniche sul punto Neiguan

Alcune ricerche sono state condotte monitorando i pazienti in base a parametri cardiaci e vascolari e sensazioni soggettive (dolore, senso di oppressione, palpitazioni o senso di irregolarità del ritmo, difficoltà di respiro) e registrando serialmente tracciati elettrocardiografici e esami doppler-flussimetrici, oltre ad ecocardiogrammi.

In uno studio (Zhang Ren) sono stati esaminati 137 pazienti con storia di malattia cardiovascolare, sintomatici per angor, dispnea e con ECG anormali, sottoposti quotidianamente a puntura di Neiguan. Nel 41% dei pazienti i sintomi sono stati eliminati completamente, nel 54% sono migliorati anche dopo il termine del trattamento. Miglioramenti analoghi sui livelli di ipertensione e sui flussi vascolari cerebrali sono stati ottenuti da Wang Wenzheng e Liu Weizhou su 68 pazienti ipertesi affetti da iniziale cerebrosclosi; in tale studio il trattamento con Neiguan è stato confrontato con l'uso di Hegu (4 LI, 4 Colon, punto situato sul dorso della mano), dimostrando che solo la puntura di Neiguan influenza positivamente i flussi vascolari. Allo Shanghai Second Medical College sono stati trattati 21 pazienti affetti da diversi anni da cardiopatia post-reumatica, con valvulopatia mitralica e fibrillazione atriale: sono stati sottoposti a puntura bilaterale di Neiguan. Già durante il trattamento si sono notate risposte importanti: dieci pazienti hanno riferito riduzione dei dolori precordiali; dopo il mese di trattamento tutti i soggetti considerati riferivano scomparsa o netta riduzione delle palpitazioni, degli edemi, della affaticabilità, dell'insonnia, dell'epatomegalia. Tutti i pazienti mostrarono incremento dei valori di cortisolemia; 20 dei 21 trattati al termine del ciclo presentavano netto miglioramento dei sintomi e della capacità funzionale; due mesi dopo 15 dei 21 mostravano ancora i segni del miglioramento, mentre gli altri 6 lamentarono ricomparsa dei sintomi dopo 4 settimane. In un altro studio, pazienti con cardiomiopatia dilatativa furono trattati con puntura di Neiguan e, successivamente per controllo, con puntura di Shaofu (8 HT, 8 Cuore, sul palmo della mano) seguendo stessa procedura, intensità e durata della stimolazione. Come effetto del trattamento con Neiguan gli Autori hanno riferito incremento della frazione di eiezione: tali dati sembrano quindi suggerire un effetto di potenziamento della contrattilità miocardica nella cardiomiopatia dilatativa. In uno studio su pazienti con ischemia acuta all'ECG, Neiguan è stato punto per circa 30 minuti: in 20 pazienti su 21 si rilevò un significativo miglioramento nella morfologia del tratto ST e una diminuzione della concentrazione plasmatica di endotelina; la puntura di Zusanli (36 Stomaco, sotto il ginocchio) come controllo non ha prodotto effetti apprezzabili. L'ora del giorno in cui Neiguan viene punto può influenzare l'esito del trattamento delle patologie cardiache: studi controllati hanno dimostrato che la funzione ventricolare sinistra migliora se il trattamento viene effettuato al mattino, ma non

alla sera, probabilmente per il fisiologico bilanciamento fra sistema simpatico e parasimpatico: al mattino il tono del sistema parasimpatico si riduce progressivamente, contemporaneamente all'incremento del tono simpatico; il cuore ha avuto tempo sufficiente durante la notte per il recupero, così che l'agopuntura praticata in tale momento incrementa l'effetto del sistema simpatico sul cuore, migliorando la funzione del ventricolo sinistro ischemico. Al contrario di sera, stimolare l'eccitabilità del sistema simpatico e diminuire il tono del sistema parasimpatico quando il cuore è sotto carico di lavoro da una giornata, potrebbe essere causa di turbativa funzionale; l'agopuntura infatti in questa situazione lavorerebbe contro il ciclo fisiologico del sistema viscerale autonomo. In accordo a tali osservazioni i pazienti con CAD dovrebbero essere trattati al mattino. Altri dati desunti da ricerche sperimentali rivelano che:

- in animali da esperimento, la puntura di Neiguan ha accelerato la normalizzazione del tratto ST in cuori con ischemia indotta (conigli e cani).
- in cani con ischemia cardiaca indotta, Neiguan ha prodotto l'aumento del rifornimento miocardico di ossigeno (non ottenuto dall'uso di Zusanli).
- la puntura e l'elettropuntura di Neiguan inibisce l'attività vagale sul cuore.
- in conigli trattati con elettropuntura di Neiguan e Zusanli, il primo ha provocato netti cambiamenti nell'attività del nucleo dell'amigdala, suggerendo che questa parte del cervello sia mediatrice fra trattamento agopunturistico di Neiguan e gli effetti positivi di tale trattamento sui pazienti ischemici.

CONCLUSIONI

L'efficacia del trattamento agopunturistico, in particolare dei protocolli comprendenti il punto Neiguan, è evidente; questo, in aggiunta al fatto che si tratta di trattamenti non invasivi, che non richiedono ausilio di particolari sostanze e che, anzi, permettono di ridurre se non evitare l'uso di farmaci potenzialmente responsabili di effetti tossici o effetti collaterali, che non sono a loro volta causa di effetti collaterali, né costituiscono fonte di pericolo o danni fisici, fa sì che tale trattamento possa e debba essere sempre preso in considerazione sia in alternativa sia in aggiunta ai trattamenti tradizionali della Medicina Occidentale. Vale la pena ricordare che, come già è stato ampiamente descritto, i meccanismi che contribuiscono a determinare l'efficacia dell'agopuntura sono molteplici: dai meccanismi biochimici ovvero liberazione di endorfine e mediatori chimici di varia composizione, ai meccanismi psicologici che comportano innalzamento della soglia al dolore, miglioramento del sonno, sedazione dell'ansia, accettazione della propria patologia, fino al comunque utile "effetto placebo", ai meccanismi energetici che comportano il riequilibrio energetico alla base dello stato di salute e di armonia con noi stessi e con l'ambiente in cui viviamo, ai meccanismi neurovegetativi, ampiamente indagati e di importanza sicuramente preponderante. Tale molteplicità di meccanismi e potenziali effetti è sicuramente il punto di forza del trattamento agopunturistico, che trova la sua ragion d'essere nella capacità di riportare all'equilibrio armonico le funzioni o i meccanismi fisiologici turbati da vari squilibri.

Il presente lavoro è da considerarsi uno studio preliminare, ma nonostante la relativamente scarsa numerosità della casistica in esame, consente tuttavia di suggerire ulteriori approfondimenti sul tema: può essere opportuno, ad esempio, studiare la capacità dell'agopuntura di prevenire le crisi di fibrillazione atriale parossistica e/o di TPSV, che non abbisognano di ospedalizzazione in quanto autolimitantisi.

BIBLIOGRAFIA

1. Zhao Rongjun, 39 cases of morning sickness treated with acupuncture, *Journal of Traditional Chinese Medicine* 1987; 7(1): 25-26.
2. Wu Jing-Nuan (trans.), *Ling Shu, or The Spiritual Pivot*, 1993 Taoist Center, Washington, D.C.
3. Mi Huangfu, *Systematic Classic of Acupuncture and Moxibustion*, 1994 Blue Poppy Press, Inc., Boulder, CO.
4. Ellis A, Wiseman N, and Boss K, *Grasping the Wind*, 1989 Paradigm Publications, Brookline, MA.

5. Ni M, *The Yellow Emperor's Classic of Medicine: A New Translation of the Neijing Suwen with Commentary*, 1995 Shambhala, Boston, MA.
6. Bertschinger R (trans.), *The Golden Needle*, 1991 Churchill Livingstone, London.
7. Qiu Maoliang (mng. ed.), *Chinese Acupuncture and Moxibustion*, 1993 Churchill Livingstone, London.
8. Zhang Enquin (ed. in chief), *Chinese Acupuncture and Moxibustion*, 1990 Publishing House of Shanghai College of Traditional Chinese Medicine.
9. Deng Dianhua, Tan Qinglan, and Han Jisheng, Observation on combating nausea by finger pressure on the hegu point, *Journal of Traditional Chinese Medicine* 1986; 6(2): 111–112.
10. Tang Zhaoliang, Assessment of acupuncture in the prevention of sudden death from coronary heart disease, *Journal of Traditional Chinese Medicine* 1987; 7(2): 142–146.
11. Zhang Ren, Effect of neiguan needling in cardiovascular disease: analysis of 137 cases, unpublished manuscript, Shanghai Association of Acupuncture and Moxibustion, 1983.
12. Wang Wenzheng and Liu Weizhou, Effect of acupuncture at neiguan and hegu on the rheoencephalogram in patients with hypertension and early cerebroarteriosclerosis, *Journal of Traditional Chinese Medicine* 1987; 7(4): 238–242.
13. Wu Yixian, et al., Therapeutic effect and mechanism of acupuncture at neiguan in chronic rheumatic heart disease, *Journal of Traditional Chinese Medicine* 1982; 2(1): 51–56.
14. Tang Zhaoliang, assessment of acupuncture in the prevention of sudden death from coronary heart disease, *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 1987; 7(2):143–146.
15. Kong Suming, Heart rate power spectral analysis during homeostatic action of neiguan acupoint—role played by the cardiac vagus nerve, *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 1988; 8(4): 271–276
16. Lai Zhongfang, Effect of electro-acupuncture of neiguan on spontaneous discharges of single unit in amygdaloid nucleus in rabbits, *Journal of Traditional Chinese Medicine* 1989; 9(2): 144–150.
17. Chen Lianbi, The effects of electrical acupuncture of neiguan on the PO₂ of the border zone between ischemic and non-ischemic myocardium in dogs, *Journal of Traditional Chinese Medicine* 1983; 3(2): 83–88.
18. Chen Shuxia, et al., Preliminary investigation of the effect of acupuncture at neiguan and shaofu on cardiac function of idiopathic cardiomyopathy, *Journal of Traditional Chinese Medicine* 1983; 3(2): 113–120.
19. Lai Zhongfang, Role of amygdaloid nucleus in the correlation between the heart and acupoint neiguan in rabbits, *Journal of Traditional Chinese Medicine* 1991; 11 (2): 128–138.
20. Yu Huichan and Han Furu, *Golden Needle Wang Leting*, 1997 Blue Poppy Press, Boulder, CO.
21. Johns R, *The Art of Acupuncture Techniques*, 1996 North Atlantic Books, Berkeley, CA.
22. Lin Hongwu, et al., Specific therapeutic effect of neiguan on heart disease, *International Journal of Clinical Acupuncture* 1998; 9(8): 303–305.
23. Li Lei, et al., Comparative observation on effect of electric acupuncture of neiguan at chen time versus xu time on left ventricular function in patients with coronary heart disease, *Journal of Traditional Chinese Medicine* 1994; 14(4): 262–265.
24. Liu Shaoxiang, et al., Magnetic disk applied on neiguan point for prevention and treatment of cisplatin-induced nausea and vomiting, *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 1993; 11(3): 181–183.
25. Yin Kejing and Jia Chengwen, Treatment of chronic coronary insufficiency with acupuncture on ximen point, *Journal of Traditional Chinese Medicine* 1991; 11(2): 99–100.
26. Mu Rong, et al., Observation on therapeutic effect of acupuncturing neiguan on the complication of hepatic carcinoma intervention therapy, *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine* 1996; 2(2): 130–131.
27. Zipes DP (1997) Atrial fibrillation. A tachycardia-induced cardiomyopathy. *Circulation* 95:562-564
28. Ausma J, Wijffels MCEF, Thoné F et al (1997) Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 96:3157-3163
29. Levy S, Campbell RW, Camm AJ et al, on behalf of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology (1998) Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 19:1294-1320
30. Honjo H, Boyett MR, Niwa R et al (2003) Pacing-induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine. *Circulation* 107:1937-1943
31. Coumel P (1994) Autonomic arrhythmogenic factors in paroxysmal atrial fibrillation. In: Olsson SB, Alessie MA, Campbell RW (eds) *Atrial fibrillation: mechanism and therapeutic strategies*. Futura, Armonk pp 171-184
32. Herweg B, Dalal P, Nagy B, Schweitzer P (1998) Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 82:869-874
33. Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N et al (1998) Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 82:22-25
34. Wen Z-C, Chen S-A, Tai-T, Huang JL, Chang MS (1998) Role of autonomic tone in facilitating spontaneous onset of typical atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 31:602-607
35. Tomoda Y, Uemura S, Fujimoto S et al (1998) Assessment of autonomic nervous activity before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 31:11-17

36. *Bettoni M, Zimmermann M (2002) Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 105:2753-2759*
37. *Vikman S, Makikallio TH, Yli-Mayry S et al (1999) A decrease in complexity of R-R interval dynamics precedes the spontaneous onset of atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 22 [pt II]:A48*
38. *Lombardi F, Tundo F (2002) Autonomic nervous system and atrial fibrillation. G Ital Aritmol Cardiostimol 5:23-27*
39. *Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S et al (1986) Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. Circ Res 39:178-197*
40. *Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S (1991) Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation 84:482-492*
41. *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 93:1043-1065*
42. *Lombardi F (2000) Chaos theory, heart rate variability, arrhythmic mortality. Circulation 101:8-10*
43. *Lombardi F, Colombo A, Basilico B et al (2001) Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. J Am Coll Cardiol 37:157-162*
44. *Lombardi F (2002) Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. Card Electrophysiol Rev 6:245-249*
45. *Sheng-Teng Huang et Al: Increase in the vagal modulation by acupuncture at Neiguan point in the healthy subjects. Am J Chin Med 2005,33:157-164*
46. *Imai K et Al: Comparison of transient heart rate reduction associated with acupuncture stimulation in supine and sitting subjects. Acup in Med 2003,21:133-137*
47. *Jang I et Al: A study on the central neural pathway of the heart, Neiguan and Shenmen with neural tracers in rats. Am J Chin Med 2003,31:591-609*
48. *Myeong Soo L et Al: Effects of Qi-training on heart rate variability. Am J Chin Med 2002,30:463-470*
49. *Abad-Alegria F et Al: Objective assessment of the sympatholytic action of Neiguan acupoint. Am J Chin Med 2001, 29: 201-210*