

Editoriale

Il controllo nervoso della circolazione in condizioni normali e patologiche

Alberto Malliani

Centro Ricerche Cardiovascolari del CNR, Dipartimento di Scienze Precliniche LITA di Vialba, Medicina Interna II, Università degli Studi, Ospedale "L. Sacco", Milano

Key words:
Baroreceptive mechanisms;
Heart rate variability;
Spectral analysis;
Sympatho-vagal balance.

The concept of sympatho-vagal balance is particularly useful to explore some functional features of cardiovascular neural regulation. The variability of signals like RR interval or systolic arterial pressure, assessed with power spectrum analysis, has provided for the first time, simultaneously, markers of sympathetic and vagal modulation, and hence of their interaction.

The relative power of low frequency (LF) oscillation quantifies sympathetic modulation, while the high frequency (HF) oscillation quantifies vagal modulation. LF and HF components are also detectable in the variability of muscle sympathetic nerve activity recorded in man. In numerous physiological and pathophysiological conditions these two oscillations undergo a reciprocal relationship similar to that characterizing sympatho-vagal balance.

An increase in sympathetic modulation has been found during different physiological stimuli and in abnormal states such as recovery from myocardial infarction, essential arterial hypertension, and congestive heart failure in its early stage.

A correct use of this methodology is prevented by a drastic decrease in variance, often accompanying pathophysiological reductions in responsiveness of target functions. In these cases the decrease in LF power yields an important negative prognostic value.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (5): 445-449)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 9 gennaio 2001; accettato il 5 marzo 2001.

Per la corrispondenza:
Prof. Alberto Malliani

Medicina Interna II
Università degli Studi
Ospedale "L. Sacco"
Via G.B. Grassi, 74
20157 Milano
E-mail:
alberto.malliani@unimi.it

La fisiologia

Il controllo nervoso della circolazione è prevalentemente effettuato, sul suo lato efferente, dall'interazione dell'attività simpatica e vagale. Nella maggior parte delle condizioni fisiologiche, l'attivazione di un sistema efferente si accompagna all'inibizione dell'altro: e da ciò deriva il concetto di "bilancia" simpato-vagale, come se si trattasse di una leva oscillante su di un perno centrale¹.

Un tale rapporto reciproco tra le attività efferenti simpatica e vagale è stato dimostrato non solo con numerosi modelli che esploravano i riflessi barocettivi, ma anche nel corso di riflessi di origine cardiaca. Infatti, anni or sono dimostrammo² che l'attività di singole fibre efferenti simpatiche o vagali, isolate dallo stesso nervo che raggiungeva l'atrio destro, venivano rispettivamente eccitate o inibite dalla stimolazione di fibre afferenti simpatiche, mentre l'effetto opposto veniva ottenuto stimolando le fibre afferenti vagali oppure le afferenze barocettive.

Oltre a tali dati sperimentali, è anche il buon senso a suggerire che un certo grado

di regolazione reciproca debba esistere tra attività efferente simpatica e vagale, se il loro scopo, prendendo come esempio la regolazione della frequenza cardiaca, è quello, rispettivamente, di aumentarla o diminuirla.

Tuttavia, è chiaro che vi sono dei limiti alla generalizzazione del modello di bilancia simpato-vagale poiché né l'attività simpatica né quella vagale rappresentano delle entità omogenee e poiché non sempre la loro interazione è di tipo reciproco¹.

D'altro canto si è spesso verificato che alcuni concetti generali siano stati assai utili nell'interpretare la complessità della regolazione nervosa. Nello schema che abbiamo proposto da alcuni anni (Fig. 1)³, la bilancia o interazione simpato-vagale appare modulata da almeno tre fattori: l'integrazione nervosa centrale, i riflessi periferici inibitori (con caratteristiche di feedback negativo) ed i riflessi periferici eccitatori (con caratteristiche di feedback positivo). In questo schema a "scatola nera" può trovare spazio ogni ulteriore meccanismo che partecipi alla complessità globale e quindi non è uno schema mutilante.

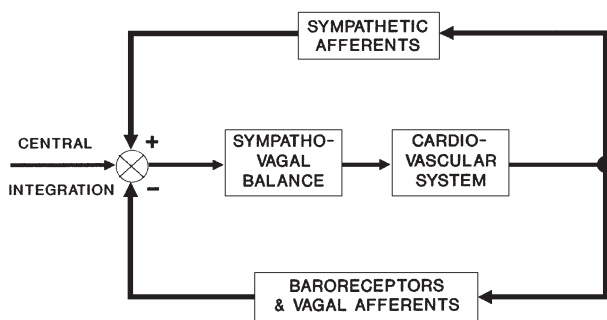


Figura 1. Rappresentazione schematica dei due opposti meccanismi a feedback che, insieme all'integrazione centrale, sottendono il controllo nervoso della circolazione. Le fibre afferenti barocettive e quelle vagali innervanti la regione cardiopolmonare mediano i meccanismi a feedback negativo (ciò si esplica attraverso un'eccitazione dell'attività efferente vagale ed un'inibizione dell'attività efferente simpatica). Al contrario i meccanismi a feedback positivo sono mediati dalle fibre afferenti simpatiche (una loro attivazione provoca un aumento di attività efferente simpatica, ed una riduzione contemporanea dell'attività efferente vagale). Da Malliani et al.³, con il permesso dell'Editore.

Sin dai nostri primi esperimenti sulla variabilità dei segnali cardiovascolari^{4,5} abbiamo ipotizzato che tale bilancia simpato-vagale potesse essere esplorata nel dominio della frequenza.

In generale, le variazioni di variabili biologiche, quali il periodo cardiaco o la pressione arteriosa, possono essere descritte come una funzione del tempo (cioè nel dominio del tempo), oppure come la somma di componenti oscillatorie elementari, definibili in termini di frequenza, fase e ampiezza (e quindi nel dominio della frequenza).

Nel corso degli anni si sono accumulate numerosissime osservazioni a sostegno dell'ipotesi che:

- il ritmo respiratorio della variabilità della frequenza cardiaca, definito come componente ad alta frequenza (HF), è un indice della modulazione vagale;
- il ritmo corrispondente alle oscillazioni vasomotorie (onde di Mayer) – presente sia nella variabilità del periodo cardiaco che in quella della pressione arteriosa – definito come componente a bassa frequenza (LF), è un indice della modulazione simpatica del periodo cardiaco e dell'attività vasomotoria;
- tra LF ed HF nella variabilità della frequenza cardiaca esiste una relazione reciproca, simile a quella che caratterizza la bilancia simpato-vagale. Pertanto, sono i valori relativi di tali oscillazioni (e ciò vale soprattutto per LF) a fornire indici quantitativi di modulazione nervosa della frequenza cardiaca. Ciò equivale ad esprimere LF ed HF in unità normalizzate (nu) o come rapporto LF/HF^{1,3,5}.

Con lo stesso schema generale è anche possibile analizzare in maniera più corretta riflessi solo apparentemente semplici, quale il riflesso barocettivo. Da anni è infatti noto che l'attività soprasspinale, come ad esempio quella diencefalica⁶, è in grado di ridurre la sensibilità barocettiva; ed in tal senso vengono comunemente interpretati gli effetti di uno stato emotivo.

Ciò che invece viene troppo spesso ignorato è che le afferenze simpatiche cardiovascolari sono in grado non solo di mediare riflessi eccitatori, ma anche di contrastare i meccanismi barocettivi. È stato infatti dimostrato sperimentalmente che la bradicardia riflessa indotta da un aumento di pressione arteriosa viene potenziata dalla sezione delle radici dorsali e quindi dall'interruzione delle fibre afferenti cardiovascolari simpatiche dirette al midollo spinale⁷. Similmente, la stimolazione nel cane cronico non anestetizzato delle afferenze simpatiche aortiche, ottenuta con una modesta distensione di un breve tratto di aorta toracica, è in grado di produrre sia un riflesso eccitatorio con caratteristiche di feedback positivo che di ridurre la bradicardia riflessa durante un aumento pressorio indotto dall'iniezione di fenilefrina⁸.

In sostanza, i riflessi barocettivi rifletterebbero sempre l'interazione di meccanismi opposti. In condizione di quiete i meccanismi a feedback negativo prevarrebbero nettamente, mentre potrebbero essere già sensibilmente ridotti durante la modesta eccitazione simpatica che si accompagna alla posizione ortostatica. Tale sensibilità barocettiva potrebbe poi essere ulteriormente depressa o quasi annullata durante le forti emozioni o l'intenso esercizio fisico; in quest'ultimo caso al ruolo eccitatorio delle afferenze simpatiche cardiovascolari si sommerebbe quello delle afferenze muscolari⁹.

La complessità della regolazione nervosa va sicuramente oltre le nostre attuali capacità di misurazione e, forse, di concettualizzazione. Eppure, al momento attuale, sono sempre più numerosi e diversi gli strumenti disponibili per un suo studio e mai come ora è stato possibile tentarne una qualche visione globale.

Sul versante del dominio della frequenza, a me pare di grande interesse la dimostrazione che le condizioni che aumentano il valore relativo della componente LF nella variabilità del periodo cardiaco e della pressione arteriosa, inducano simili cambiamenti anche nella variabilità della scarica nervosa simpatica diretta ai muscoli^{10,11}, e che una simile correlazione si verifichi anche tra le componenti HF estraibili dagli stessi segnali di variabilità.

A tal proposito, sembra notevole il caso dell'atropina somministrata in dosi capaci di produrre un blocco muscarinico periferico e quindi di abolire la componente HF nella variabilità dell'intervallo RR: in tali condizioni, tuttavia, l'azione vagotonica centrale esercitata dal farmaco causa un cospicuo aumento della componente HF della variabilità della scarica simpatica muscolare¹².

Questo indica che l'analisi nel dominio della frequenza applicata ad un'attività di scarica efferente del sistema nervoso autonomo (nell'uomo è attualmente effettuabile soltanto la registrazione di quella simpatica periferica) permette di aprire una finestra sui meccanismi della regolazione centrale. Dati recentissimi¹³, ancora in via di completamento, indicano che anche dall'analisi dell'attività di scarica vagale efferente, nel ratto decerebrato, è possibile raggiungere identiche con-

clusioni sull'esistenza di un'organizzazione centrale di tipo reciproco dei ritmi cardiovascolari. Un'organizzazione che, in termini di comportamento e quindi di codice generale, pare riflettere l'interazione tra eccitazione e quiete.

Quale considerazione collaterale, inoltre, è sempre più evidente che nell'analisi dell'attività simpatica nell'uomo limitarsi al solo uso di indici tradizionali quali i burst/min, come tuttora accade nella maggior parte degli studi, significa rinunciare ad un'informazione assai rilevante ottenibile soltanto nel dominio della frequenza¹⁴.

In conclusione, l'esplorazione nel dominio della frequenza ha rappresentato nello studio fisiologico della regolazione nervosa della funzione cardiovascolare la maggiore novità concettuale degli ultimi due decenni. Ma anche in termini puramente euristici sono stati ottenuti risultati non ottenibili con altri approcci. Così è stato possibile identificare, nel singolo individuo, il profilo spettrale corrispondente alla posizione clino od ortostatica¹⁵. Una tale identificazione individuale è ovviamente assai diversa dal paragonare tra di loro le due condizioni: infatti in tal caso anche la misurazione della semplice frequenza cardiaca mostrerebbe una differenza altamente significativa in una popolazione numericamente adeguata. Viceversa, per fare un esempio, la frequenza cardiaca di 72 b/min può corrispondere, nel singolo individuo, ad entrambe le posizioni. Con la post-elaborazione di un tracciato elettrocardiografico è invece possibile estrarre un indice normalizzato di attivazione (per ottenere il quale sono necessarie almeno le tre variabili: intervallo RR, LFnu ed HFnu) che permette di compiere una vera operazione di "forecasting", ossia di riconoscere nell'84% dei casi la posizione corrispondente a quel determinato tracciato; e quindi è possibile riconoscere a livello individuale i due diversi stati della bilancia simpato-vagale.

Compiere il salto nel *continuum* fisiopatologico sarà ben più complicato, ma non necessariamente impossibile.

La fisiopatologia

In campo fisiopatologico, ancor più che in quello fisiologico, è essenziale far uso di tutti gli strumenti disponibili per ottenere quell'informazione cui è ormai possibile accedere sia per quanto riguarda l'alterazione dei meccanismi nervosi che per ottenere preziosi indici prognostici. Nel primo caso la metodologia spettrale si è dimostrata assai utile soprattutto per mettere in evidenza uno stato di aumentata modulazione simpatica in varie condizioni abnormi.

Tra i primi risultati conseguiti vi è stata la dimostrazione che in soggetti con ipertensione arteriosa essenziale non trattata, il valore a riposo di LFnu della variabilità dell'intervallo RR era correlato con il valore di pressione diastolica mentre, parallelamente, si riduceva il suo incremento indotto dall'ortostatismo¹⁶. Era que-

sta la prima quantificazione, ottenuta con tecniche totalmente non invasive, di un'alterata modulazione simpatica della funzione cardiaca. Sempre in pazienti ipertesi, ma in questo caso utilizzando anche una misurazione invasiva in alta fedeltà della pressione arteriosa, era possibile dimostrare la riduzione significativa di un indice α , espressione dell'assieme dei meccanismi barocettivi¹⁷.

Da ciò, e da una lunga serie di precedenti studi sperimentali cui ho già accennato, emerge l'ipotesi che sia l'iperattività simpatica ad indurre una riduzione funzionale dei meccanismi barocettivi e non viceversa, come tradizionalmente sostenuto da numerosissimi autori che si sono soprattutto occupati di baroriflessi. Concettualmente le due ipotesi sono inconciliabili, proprio come quelle di Tolomeo e Copernico.

È impossibile e inappropriato citare in questo breve testo tutti gli studi fisiopatologici che negli ultimi anni si sono avvalsi di una metodologia spettrale. In generale ciò che connota un'alterazione della bilancia simpato-vagale, di solito in termini di un'aumentata modulazione simpatica, è non solo un aumento di LFnu ed una contemporanea riduzione di HFnu della variabilità della frequenza cardiaca, ma una loro ridotta oscillazione durante uno stimolo come quello rappresentato dall'assunzione della posizione eretta, attiva o passiva (tilt test). Come recentemente riassunto¹⁸, ciò è stato dimostrato in numerose condizioni fisiopatologiche, tra cui le fasi acute e post-acute dell'infarto miocardico, la neuropatia diabetica, la prima fase dello scompenso congestizio e la malattia di Chagas. D'altro canto è ormai possibile analizzare con sufficiente accuratezza anche alcuni transienti e quindi la metodologia spettrale è stata anche applicata allo studio delle sincopi vaso-vagali¹⁹.

Come detto precedentemente, anche la ricerca di nuovi indici prognostici ha dato un enorme impulso all'intero settore. Come è noto è stato uno studio nel dominio del tempo²⁰ il primo a indicare in una vasta popolazione che una riduzione della deviazione standard della variabilità della frequenza cardiaca rappresentava un indice prognostico sfavorevole in pazienti reduci da un infarto miocardico. Nell'ambito di un'ipotesi assai diffusa, sicuramente inadeguata a coprire l'intero ambito fisiopatologico, una tale riduzione di deviazione standard fu interpretata come segno di un'aumentata attività simpatica e di una ridotta attività vagale.

La deviazione standard corrisponde alla radice quadrata della varianza, ossia la potenza totale nel dominio della frequenza. In quest'ultimo caso i valori assoluti delle varie componenti spettrali sono ovviamente correlati con la varianza: e quindi non può stupire che simili correlazioni siano state successivamente trovate anche tra aumento di mortalità e riduzione delle componenti spettrali in valori assoluti. Tale correlazione si è sempre dimostrata tanto più stretta quanto più si trattava di una componente a bassa frequenza e quindi a maggiore potenza. Occorre poi precisare che l'analisi nel dominio della frequenza veniva effettuata²¹ su di un

singolo spettro per le intere 24 ore. In tali post-elaborazioni la maggior parte della potenza era distribuita ben al di sotto della componente LF e veniva divisa, in maniera totalmente arbitraria, in frequenza ultra bassa e frequenza molto bassa (ULF e VLF)²¹. Era intuibile ed è stato dimostrato che tale parte dello spettro della variabilità della frequenza cardiaca è particolarmente sensibile ai transienti legati all'attività fisica²² ed è pertanto difficile attribuirle un preciso significato biologico.

In sostanza alcuni di questi studi effettuati con tecniche spettrali inappropriate, sembrano fornire risultati ridondanti rispetto a quanto già indicato dalla semplice deviazione standard, pur con i suoi notevoli limiti. Rispetto a quest'ultima, se è vero che nel soggetto normale chiari aumenti di attività simpatica spesso si associano ad una riduzione di varianza (e quindi di deviazione standard), in condizioni fisiopatologiche in casi di una sua marcata riduzione occorre prendere in considerazione anche, o soprattutto, la ridotta risposta alla modulazione nervosa dei bersagli funzionali¹⁸.

Ben diverso è stato il caso dell'applicazione, a vaste popolazioni di pazienti, della sensibilità barocettiva misurata con la tecnica della fenilefrina²³, poiché da tali studi sono emersi degli indici prognostici indipendenti di notevole interesse clinico e concettuale.

Infatti, la riduzione di tale sensibilità, in gran parte indipendente da una ridotta funzione sistolica ventricolare, sembra indicare un aumento di modulazione simpatica ed una riduzione di quella parasimpatica, forse conseguenza di un'aumentata attività simpatica afferente di origine cardiaca causata dal precedente episodio infartuale²³.

In un prossimo futuro, tuttavia, anche l'applicazione di una corretta analisi nel dominio della frequenza potrà fornire indici assai chiari di grande valore prognostico. Ad esempio, su popolazioni limitate di pazienti, è apparso subito chiaro che la scomparsa di una componente LF della variabilità della frequenza cardiaca assumeva un valore prognostico negativo sia in pazienti dopo infarto miocardico²⁴ che con scompenso cardiaco congestizio²⁵. Studi recenti effettuati su popolazioni numerose e ben selezionate, già pubblicati²⁶ od in via di completamento²⁷ sembrano oramai assicurare l'importanza di un tale approccio nel dominio della frequenza.

In tutti questi casi, il progressivo attenuarsi della componente LF (con ben maggiore specificità rispetto al ridursi della deviazione standard) potrebbe in realtà segnalare la riduzione di numero e di attività dei β -recettori cardiaci che verosimilmente causa l'estinguersi di questa oscillazione.

Tuttavia anche di fronte a questa ipotesi plausibile occorre non dimenticare mai la complessità dei meccanismi nervosi specie se operanti in condizioni naturali di "closed-loop"^{1,3,18}. Infatti, è stato recentemente osservato²⁸ che nelle fasi avanzate dello scompenso cardiaco la componente LF scompare non solo dalla variabilità dell'intervallo RR, ma anche dalla variabilità della scarica simpatica muscolare.

È quindi verosimile che l'assenza di un ritmo LF a carico del periodo cardiaco provochi l'assenza di tale ritmo anche nell'attività afferente che dal cuore va ai centri nervosi e quindi giustifichi ulteriormente la sua assenza in quella simpatica efferente. In tali termini, la scomparsa del ritmo LF potrebbe costituire un essenziale segnale che riassume in sé molta della complessità dell'alterata regolazione neurovegetativa.

In conclusione, è impossibile immaginare un'analisi delle funzioni cardiovascolari indipendentemente dai meccanismi nervosi che in gran parte le regolano sia in condizioni normali che patologiche: ed è da questo *continuum* che emerge più che mai il concetto banale, ma spesso dimenticato, che sia la vita normale che la malattia siano entrambe "entità innervate"¹⁸. Tra i tanti strumenti per tentare l'esplorazione, quello che fa uso di un codice di frequenza appare, tecnicamente e concettualmente, come la vera innovazione degli ultimi due decenni. Ed è particolarmente entusiasmante la possibilità di applicare tale approccio anche in maniera totalmente non invasiva, un particolare non certo irrilevante sia per studiare popolazioni numerose che per rispettare i nostri doveri etici.

Riassunto

Il concetto di bilancia simpato-vagale è particolarmente utile per esplorare alcuni aspetti funzionali della regolazione nervosa cardiovascolare. Lo studio della variabilità di segnali quali l'intervallo RR o la pressione arteriosa sistolica, effettuato con tecniche di analisi spettrale, ha permesso per la prima volta di ricavare contemporaneamente indici della modulazione simpatica e vagale, e quindi della loro interazione.

La potenza relativa dell'oscillazione a bassa frequenza (LF) quantifica la modulazione simpatica, mentre quella ad alta frequenza (HF) quantifica la modulazione vagale. Componenti LF e HF sono pure rilevabili nella variabilità dell'attività simpatica muscolare registrata nell'uomo. Tra le due oscillazioni esiste, in molte condizioni fisiologiche e fisiopatologiche, un rapporto reciproco simile a quello che caratterizza la bilancia simpato-vagale. Un aumento di modulazione simpatica, oltre che durante diversi stimoli fisiologici, è stato riscontrato in condizioni quali il decorso post-infartuale, l'ipertensione arteriosa essenziale, l'insufficienza cardiaca in fase iniziale.

Una drastica riduzione di varianza, che spesso si associa a condizioni fisiopatologiche di ridotta reattività delle funzioni bersaglio, ostacola un corretto uso di questa metodologia. In questi casi la bassa potenza dell'oscillazione LF assume un importante valore prognostico negativo.

Parole chiave: Analisi spettrale; Bilancia simpato-vagale; Meccanismi barocettivi; Variabilità della frequenza cardiaca.

Bibliografia

1. Malliani A. The pattern of sympathovagal balance explored in the frequency domain. *News in Physiological Sciences* 1999; 14: 111-7.
2. Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F, Malliani A, Brown AM. A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circ Res* 1973; 32: 215-20.
3. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 89: 482-92.
4. Brovelli M, Baselli G, Cerutti S, et al. Computerized analysis for an experimental validation of neurophysiological models of heart rate control. *Computers in Cardiology* 1983: 205-8.
5. 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 conscious dog. *Circ Res* 1986; 58: 178-93.
6. Hilton SM. Hypothalamic regulation of the cardiovascular system. *Br Med Bull* 1966; 22: 243-8.
7. Gneccchi Ruscone T, Lombardi F, Malfatto G, Malliani A. Attenuation of baroreceptive mechanisms by cardiovascular sympathetic afferent fibers. *Am J Physiol* 1987; 253: H787-H791.
8. Pagani M, Pizzinelli P, Bergamaschi M, Malliani A. A positive feedback sympathetic pressor reflex during stretch of the thoracic aorta in conscious dogs. *Circ Res* 1982; 50: 125-32.
9. Coote JH, Hilton SM, Perez-Gonzales JF. The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. *J Physiol* 1971; 215: 789-804.
10. Pagani M, Montano N, Porta A, et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 1997; 95: 1441-8.
11. Furlan R, Porta A, Costa F, et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variabilities during orthostatic stimulus. *Circulation* 2000; 10: 886-92.
12. Montano N, Cogliati C, Porta A, et al. Central vagotonic effects of atropine modulate spectral oscillations of sympathetic nerve activity. *Circulation* 1998; 98: 1394-9.
13. Montano N. Evidence for central organization of cardiovascular rhythms. (abstr) *Physiologist* 2000; 43: 279.
14. Pagani M, Malliani A. Interpreting oscillations of muscle sympathetic nerve activity and heart rate variability. *J Hypertens* 2000; 18: 1709-19.
15. Malliani A, Pagani M, Furlan R, et al. Individual recognition by heart rate variability of two different autonomic profiles related to posture. *Circulation* 1997; 96: 4143-5.
16. Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 1988; 6: 711-7.
17. Pagani M, Somers VK, Furlan R, et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 1988; 12: 600-10.
18. Malliani A. Principles of cardiovascular neural regulation in health and disease. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers, 2000.
19. Pagani M, Malliani A. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. *Circulation* 1998; 98: 1756-61.
20. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
21. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.
22. Bernardi L, Valle F, Coco M, Calciati A, Sleight P. Physical activity influences heart rate variability and very-low-frequency components in Holter electrocardiograms. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 234-7.
23. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
24. 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.
25. Guzzetti S, Cogliati C, Turiel M, Crema C, Lombardi F, Malliani A. Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 1100-7.
26. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 475-82.
27. La Rovere MT, Mortara A, Maestri R, et al. Reduced low frequency at power spectral analysis of heart rate variability is a powerful predictor of arrhythmic mortality in chronic heart failure. (abstr) *Circulation* 1999; 100: I-297.
28. van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997; 95: 1449-54.