

Editoriale

Le applicazioni cliniche delle metodiche di valutazione del sistema nervoso autonomo

Giuseppe Mancia

Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Clinica, Prevenzione e Biotecnologie Sanitarie, Università degli Studi Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo dei Tintori, Monza (MI)

Key words:

Autonomic nervous system; Cardiovascular risk; Congestive heart failure; Diabetes; Hypertension; Myocardial infarction.

This paper will review the usefulness of the evaluation of the autonomic control in cardiovascular and non-cardiovascular diseases, such as heart failure, hypertension, myocardial infarction and diabetes. Emphasis will be given to the relevance of the parasympathetic/sympathetic alterations found in the above-mentioned conditions in determining the cardiovascular risk profile of the individual patient.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (8): 823-830)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 15 maggio 2001; accettato il 4 giugno 2001.

Per la corrispondenza:

Prof. Giuseppe Mancia

*Clinica Medica
Dipartimento di Medicina
Clinica, Prevenzione e
Biotecnologie Sanitarie
Università degli Studi
Milano-Bicocca
Ospedale San Gerardo
dei Tintori
Via Donizetti, 106
20052 Monza (MI)*

Numerosi studi hanno fornito la dimostrazione che molte malattie cardiovascolari sono caratterizzate da evidenti alterazioni del controllo autonomo di cuore e vasi sanguigni¹⁻⁵ e che tali alterazioni possono in alcuni casi avere specifico significato prognostico e perciò essere un obiettivo primario della terapia⁶⁻⁸. Ciò nonostante una valutazione del sistema nervoso autonomo nella patologia cardiovascolare non è frequente, forse anche perché le tecniche a disposizione presentano caratteristiche difformi da quanto è richiesto per un'applicazione su larga scala, e cioè semplicità e rapidità di esecuzione ed analisi dei risultati, assenza di invasività, buona riproducibilità dei dati, basso costo e documentata rilevanza diagnostica o prognostica. La situazione sembra però essere al momento attuale almeno in parte diversa non solo perché il progresso tecnologico ha reso le tecniche che consentono una valutazione quantitativa delle influenze simpatiche e vagali sul sistema cardiovascolare più vicine a quanto richiesto dalla pratica clinica, ma anche perché è andata aumentando l'evidenza scientifica che 1) il controllo autonomo cardiovascolare può essere alterato assai precocemente in patologia, 2) esiste in molti casi una proporzionalità tra l'entità di queste alterazioni e la gravità della malattia, e 3) la normalizzazione dell'attività vagale e simpatica in corso di terapia può fornire elementi importanti per un giudizio globale sulla protezione del paziente. Questo editoriale passerà sinteticamente in rassegna alcune condizio-

ni patologiche nelle quali chi scrive ritiene che una valutazione routinaria del sistema nervoso autonomo possa essere clinicamente utile. Verranno inoltre ancor più sinteticamente ricordate altre condizioni nelle quali tale valutazione, se pur ancora oggi prematura, presenta elementi che consentono di prevedere una sua utilità in un non lontano futuro.

Diabete mellito

Nel diabete mellito una valutazione della presenza o meno di disfunzioni del sistema nervoso autonomo è da anni parte integrante dell'esame clinico del paziente⁹. Tale valutazione peraltro è stata ed è ancora oggi largamente basata da un lato su sintomi riferiti ad anomalie di funzioni non cardiovascolari sottoposte a modulazione autonoma (impotenza, disturbi della minzione, stipsi, ecc.), dall'altro sulla comparsa o presenza di disfunzioni autonome più propriamente di natura cardiovascolare quali la tachicardia e l'ipotensione ortostatica, espressione la prima soprattutto di un ridotto tono cardiaco vagale e la seconda di una compromissione della modulazione omeostatica riflessa del tono simpatico. Ad essa si è da alcuni anni aggiunta l'esecuzione (peraltro non routinaria) di una serie di test⁹ (variazioni di frequenza cardiaca con il respiro, risposta pressoria al cold pressor test o all'esercizio isometrico, mantenimento della pressione con l'ortostatismo

passivo, vasocostrizione all'avambraccio indotta dalla deattivazione dei recettori di volume cardiaci, ecc.) che ha reso possibile diagnosticare le disfunzioni del sistema nervoso autonomo indotte dal diabete in una fase preclinica e quindi più precoce.

La capacità di identificare le disfunzioni autonome in corso di diabete mellito si è peraltro ulteriormente affinata con l'utilizzo di tecniche di analisi computerizzata del segnale pressorio e di frequenza cardiaca. È stato per esempio rilevato come in pazienti con diabete di tipo II il numero di sequenze caratterizzate da spontanei incrementi o decrementi di pressione sistolica con contemporaneo incremento o decremento dell'intervallo di polso^{10,11} sia decisamente ridotto anche in assenza di qualunque sintomo, segno o alterazione dei classici test di valutazione autonoma¹². È stato inoltre osservato che in tali circostanze la riduzione si estende 1) alla pendenza della retta di regressione tra incrementi pressori e dell'intervallo di polso e 2) al valore del coefficiente alfa calcolato dal rapporto tra potenze spettrali di intervallo di polso e pressione sistolica nell'ambito delle basse (o medie) e alte frequenze¹²⁻¹⁴ (Fig. 1).

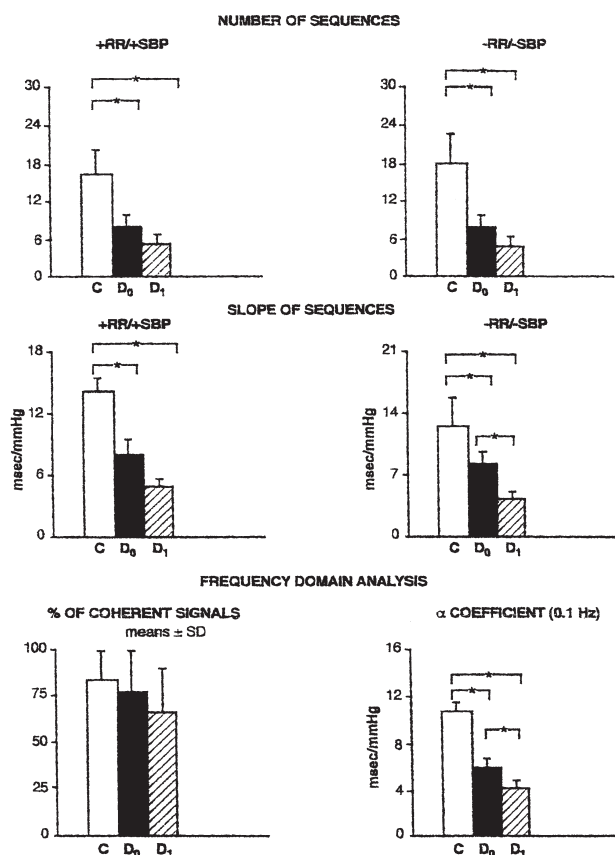


Figura 1. Numero e pendenza (o sensibilità) delle sequenze caratterizzate da spontanei incrementi o decrementi pressori e dell'intervallo di polso in soggetti sani (C) e in pazienti diabetici senza (D_0) o con (D_1) segni di disfunzione autonoma ai test di laboratorio. Il pannello inferiore destro si riferisce ai valori del coefficiente alfa (per dettagli vedi testo). Gli asterischi (* $p < 0.05$) si riferiscono alla significatività statistica tra gruppi. I dati sono espressi come medie $\pm$ SEM. Da Frattola et al.¹², modificata.

Non vi è alcun dubbio che tali risultati stiano ad indicare una compromissione del controllo barocettivo del cuore¹⁰ che quindi risulta più comune e precoce di quanto ritenuto sulla base di test più tradizionali. Ciò può avere importanza clinica perché 1) le disautonomie del diabete sono predittive di una probabile insorgenza delle complicanze tipiche di questa malattia nonché della prognosi globale del paziente^{15,16} e 2) la loro presenza può consentire scelte più ponderate dei farmaci antipertensivi da impiegare (ad esempio ad evitare farmaci direttamente interferenti con il sistema nervoso simpatico), cosa di notevole rilevanza pratica considerando che tali farmaci tendono oggi ad essere utilizzati anche nel diabetico con valori pressori precedentemente ritenuti normali (tra 130 e 140 mmHg di pressione sistolica e 85 e 90 mmHg di pressione diastolica) per ottenere, con ulteriori riduzioni di pressione, una migliore protezione cardiovascolare^{17,18}.

Deve essere sottolineato che i risultati sopra menzionati possono essere ottenuti senza allungare in modo eccessivo la visita ambulatoriale. Nello studio di cui sopra, per esempio, i dati relativi alla precoce compromissione del controllo barocettivo del cuore furono ottenuti con una registrazione in continuo non invasiva della pressione arteriosa per 30 min¹², che consentì anche una qualche valutazione della deviazione standard del valore medio di frequenza cardiaca, e cioè della sua variabilità globale. La variabilità globale della frequenza cardiaca può essere anch'essa precocemente ridotta nel paziente diabetico non complicato, anche se nei nostri pazienti l'entità dell'alterazione è risultata complessivamente meno evidente e scarsamente correlata con quella del controllo barocettivo della frequenza cardiaca, ad indicare l'utilità di un impiego combinato piuttosto che alternativo dei due tipi di analisi¹².

Scompenso cardiaco

È noto da anni che lo scompenso cardiaco si accompagna ad una spiccata attivazione del sistema nervoso simpatico^{2,6} e che tale attivazione si manifesta già in scompensi sintomatologicamente o emodinamicamente moderati o iniziali^{19,20} per poi crescere progressivamente in funzione della gravità della condizione clinica. È anche stato accertato che nello scompenso cardiaco, l'attivazione simpatica ha un evidente significato prognostico nel senso che a maggiori attivazioni corrispondono sopravvivenze minori e viceversa^{6,21,22}. È infine convinzione diffusa, anche se i dati non consentono probabilmente al riguardo conclusioni definitive, che la riduzione dell'attivazione simpatica ottenuta con alcune classi di farmaci possa almeno in parte spiegare il loro favorevole effetto sulla mortalità^{2,23}.

Gli elementi scientifici di cui sopra non si sono peraltro ancora tradotti in valutazioni sistematiche o almeno frequenti dell'attività simpatica nel paziente

scompensato, valutazione che potrebbe invece essere clinicamente utile sia prima che durante la terapia. Ciò ovviamente introduce il problema di quale sia la tecnica più indicata. Io ritengo che al riguardo sia senz'altro possibile escludere l'utilizzo delle tecniche di valutazione dell'attivazione simpatica che si basano sulle analisi delle potenze spettrali della frequenza cardiaca perché nello scompenso cardiaco esse si sono rivelate fallaci^{24,25}. È inoltre sconsigliabile l'impiego routinario della microneurografia (anche se tale tecnica consente una quantificazione diretta dell'attività simpatica sensibile e ben riproducibile anche nel paziente scompensato; Fig. 2)²⁶⁻²⁸. Ciò perché 1) tale quantificazione è limitata alle fibre dirette ai distretti muscolari scheletrici o cutanei, che possono essere caratterizzati da attivazioni simpatiche diverse da quelle presenti nei distretti viscerali²⁹ e 2) essa richiede operatori molto esperti ed è ottenibile attraverso esami in genere di lunga durata. Nel complesso la tecnica più appropriata ad un uso clinico frequente può essere considerata la misurazione della noradrenalina plasmatica. Se è infatti vero che nello scompenso gli elevati valori di noradrenalina plasmatica dipendono non solo dalla quantità secreta dalle terminazioni simpatiche ma anche (in modo diverso tra individui) da una ridotta clearance tissutale di questa sostanza (Fig. 3)²⁹⁻³¹, è altrettanto vero che tale approccio consente di ottenere in modo relativamente semplice e poco costoso dati di indubbio significato clinico. È infatti attraverso la misura dei livelli plasmatici di noradrenalina che è stata fornita la dimostrazione del significato prognostico dell'attivazione simpatica nello scompenso (Fig. 4)⁶ e suggerito l'effetto protettivo di una deattivazione simpatica di origine terapeutica (Fig. 5)²². Potrebbe peraltro essere utile, per la sua sempli-

cità, affiancare alla misura delle catecolamine plasmatiche una quantificazione della variabilità globale della frequenza cardiaca nelle 24 ore perché tale variabilità risulta ridotta nello scompenso cardiaco con, a volte, un ripristino in corso di terapia^{32,33}, anche se il significato prognostico di tali modificazioni non è così chiaro come quello relativo alle catecolamine. Inoltre la totale dipendenza della variabilità della frequenza dal controllo autonomo del cuore non è universalmente condivisa³⁴.

Infine, è ormai accertato che lo scompenso cardiaco si accompagna ad una riduzione spiccata e precoce del controllo barocettivo dell'attività simpatica e della frequenza cardiaca¹⁹, quest'ultimo presumibilmente in virtù di una ridotta modulazione riflessa vagale³⁵. È inoltre stata descritta una relazione diretta tra entità di compromissione del controllo riflesso cardiovascolare e mortalità dei pazienti scompensati (Fig. 6)⁷. Tuttavia non è stato a tutt'oggi stabilito quanto una valutazione sistematica, con le diverse tecniche disponibili, del riflesso barocettivo possa aggiungere in termini clinico-pratici, ad una semplice valutazione dell'attività simpatica.

Iperensione arteriosa

Le tecniche di più ampio impiego per quantificare il controllo autonomo del circolo sanguigno hanno in modo pressoché unanime messo in luce che l'ipertensione essenziale si accompagna in numerosi casi ad un incremento delle influenze simpatiche su cuore e vasi sanguigni, nonché ad una riduzione delle influenze vagali sul nodo seno-atriale^{3,35}. È stato inoltre

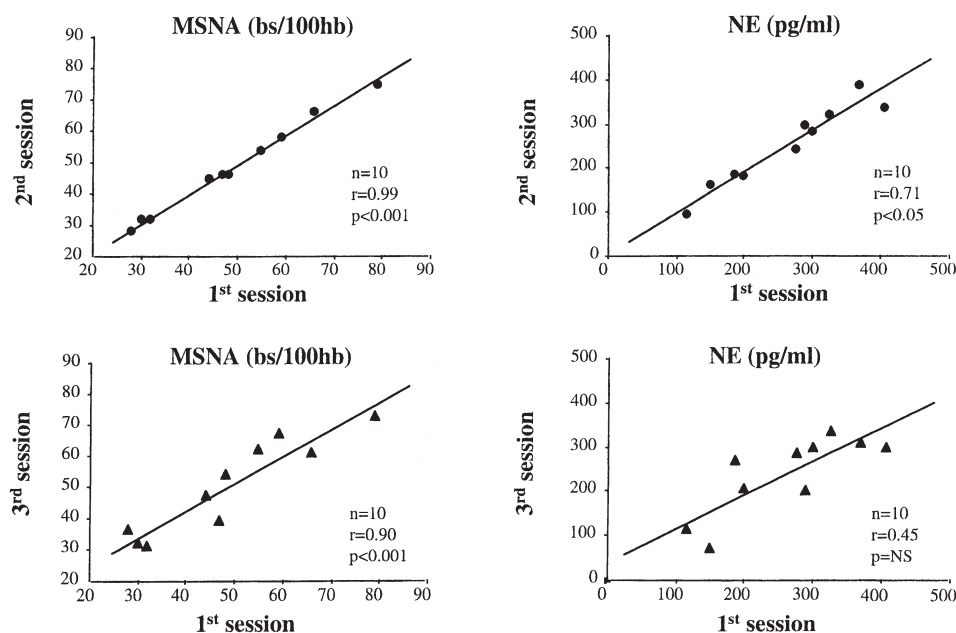


Figura 2. Riproducibilità a breve (30-60 min, pannelli superiori) e più lungo (14 giorni, pannelli inferiori) termine dei valori di traffico nervoso muscolare simpatico (MSNA) e di noradrenalina plasmatica (NE) in 10 soggetti normotesi. Da Grassi et al.²⁶, modificata.

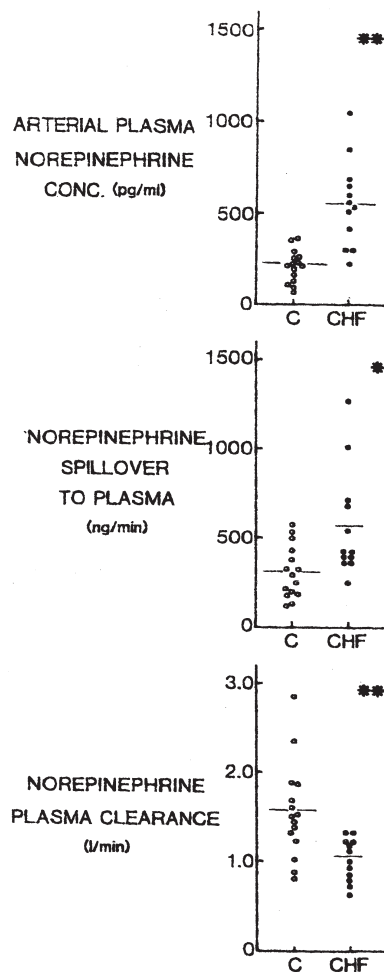


Figura 3. Valori di noradrenalina plasmatica, di secrezione netta (o spillover) di noradrenalina e di depurazione tissutale (o clearance) del neurotrasmettitore adrenergico in soggetti sani (C) ed in pazienti affetti da scompenso cardiaco (CHF). Gli asterischi (* $p < 0.02$, ** $p < 0.002$) si riferiscono alla significatività statistica tra gruppi. I dati sono espressi come valori individuali e medie. Da Hasking et al.²⁹, modificata.

rilevato, in studi eseguiti *in vitro* ed *in vivo* nell'animale da esperimento e nell'uomo, come l'attività simpatica possa contribuire ad accelerare il danno d'organo del paziente iperteso. E ciò sia indirettamente attraverso modificazioni sfavorevoli del metabolismo lipidico e glucidico^{36,37}, sia direttamente attraverso un'influenza "trofica" sulle fibre muscolari cardiache e sul muscolo liscio della parete vascolare, in questo secondo caso contribuendo non solo all'ispessimento di parete ma anche all'evoluzione della placca aterosclerotica^{38,39}.

Questi elementi fisiopatologici trovano peraltro una difficile trasposizione in campo clinico, tant'è che non è al momento ipotizzabile una sistematica valutazione del sistema nervoso autonomo nell'ipertensione essenziale. Pur in presenza di un'attivazione simpatica la pressione arteriosa dell'iperteso risulta infatti ugualmente ben controllabile⁴⁰ sia da farmaci che inibiscono direttamente il sistema nervoso simpatico (farmaci centrali, betabloccanti, alfabloccanti) sia da quelli che esercitano un'azione simpatolitica indiretta

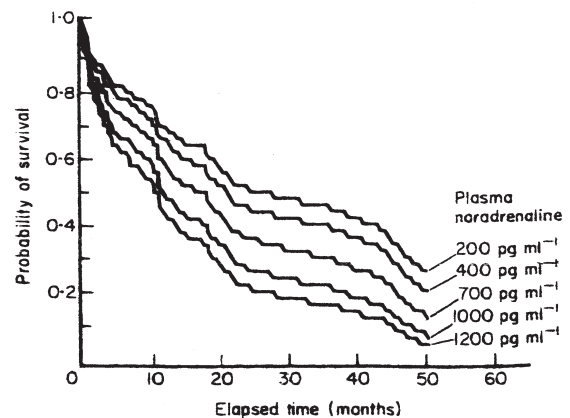


Figura 4. Relazione inversa tra valori plasmatici di noradrenalina e tassi di sopravvivenza in pazienti scompensati. Da Cohn et al.⁶, modificata.

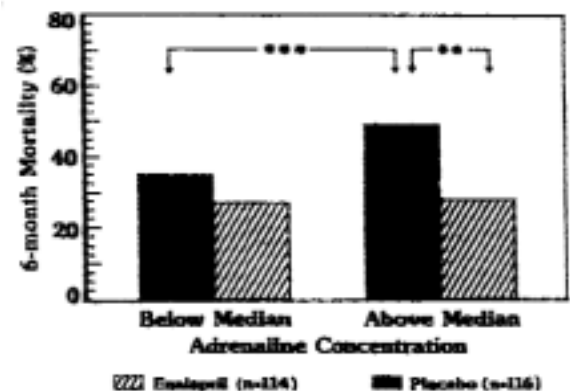


Figura 5. Istogrammi raffiguranti il tasso di mortalità a 6 mesi in relazione ai livelli plasmatici di noradrenalina (istogrammi scuri) e la sua riduzione per effetto della terapia con ACE-inibitori. Gli asterischi (** $p < 0.05$, *** $p < 0.001$) si riferiscono alla significatività statistica tra i tassi di mortalità. Da Swedberg et al.²², modificata.

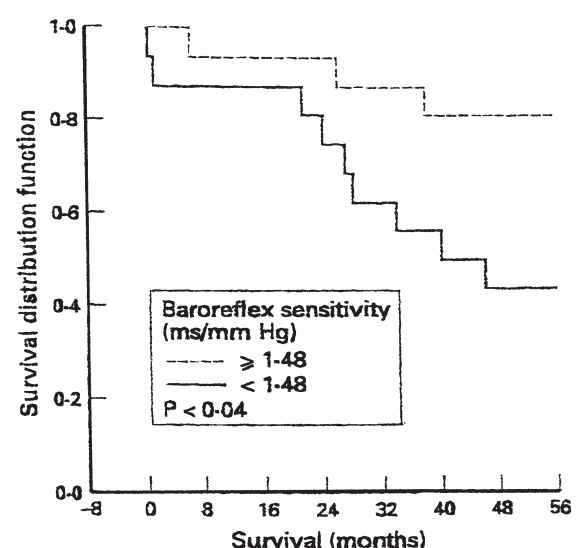


Figura 6. Curve di sopravvivenza (survival) in pazienti affetti da scompenso cardiaco con valori di sensibilità del riflesso barocettivo marcatamente (linea continua) o modestamente (linea tratteggiata) ridotti. Da Osterziel et al.⁷, modificata.

e cioè attraverso una riduzione dell'effetto simpaticopotenziante dell'angiotensina II (ACE-inibitori ed antagonisti dell'angiotensina)⁴¹⁻⁴⁵, sia infine da quelli che stimolano o lasciano invariata l'attività simpatica di base (calcioantagonisti)^{28,46}. In maniera analoga, farmaci simpato-depressori diretti o indiretti, farmaci "simpato-indifferenti", e farmaci "simpato-eccitatori" possono essere ugualmente efficaci nel favorire una regressione dell'ipertrofia cardiaca⁴⁷ e del rimodellamento vascolare (ispessimento della parete vascolare a scapito del lume del vaso) del paziente iperteso⁴⁸⁻⁵⁰. Non sembra dunque essere necessaria nella pratica clinica relativa all'ipertensione una sistematica valutazione del sistema nervoso autonomo del paziente iperteso se non per l'attenzione che va rivolta all'eventuale presenza di tachicardia (da trattare con beta-bloccanti) e di disturbi del controllo riflesso del circolo identificabili non solo dalla presenza di ipotensione ortostatica ma anche da un eccesso di variabilità pressoria o dal verificarsi di episodi ipotensivi al monitoraggio della pressione nelle 24 ore. Soprattutto quando presenti nel paziente anziano, ciò richiede terapie che evitino (o riducano al minimo) le interferenze farmacologiche con il sistema nervoso simpatico ed eliminino il rischio di ipoperfusione da ipotensione degli organi vitali. Al contrario di quanto si riteneva anni fa una valutazione del sistema nervoso autonomo basata sull'entità dell'effetto ipotensivo di farmaci centrali o simpatolitici periferici non è utile neppure per la diagnosi di un'ipertensione secondaria come il feocromocitoma, in quanto i risultati sono caratterizzati da un elevato numero di falsi positivi e negativi⁵¹. Incerta è infine l'utilità di metodiche quali la risposta pressoria o tachicardica a stimoli emotivi di laboratorio per la diagnosi precoce di ipertensione, la valutazione del rischio di complicanze legate allo stato ipertensivo o addirittura l'identificazione di pazienti più a rischio di sviluppo di ipertensione futura. Pur contando su alcuni risultati positivi, in molti studi tali risposte si sono infatti rivelate simili negli ipertesi e nei normotesi con forte familiarità per ipertensione e nei soggetti di controllo⁵². Non è stato poi mai possibile stabili-

re con certezza il significato predittivo delle risposte pressorie a stressor di laboratorio nei confronti dell'incidenza di ipertensione⁵³. Ciò può in parte dipendere dal fatto che tali risposte hanno una limitata riproducibilità e correlazione reciproca⁵⁴⁻⁵⁶. Nonché dal fatto che limitata è anche la correlazione con il fenomeno intermedio che dovrebbe condurre all'ipertensione ed al danno d'organo, e cioè un incremento della variabilità pressoria⁵⁶. Sembra invece essere stata definitivamente documentata una relazione tra frequenza cardiaca e futura comparsa di ipertensione o rischio cardiovascolare^{57,58}. Un incremento di frequenza cardiaca va anzi considerato tra gli elementi predittivi più importanti al riguardo, insieme con il sovrappeso, la familiarità e la presenza di valori pressori nella fascia alta di normalità⁵⁹.

Altre patologie cardiovascolari

Una valutazione del sistema nervoso autonomo è assolutamente indispensabile nelle disautonomie primarie nelle quali l'opportuno impiego di diverse tecniche (misure delle catecolamine plasmatiche, risposta pressoria a stimoli di laboratorio, quantificazione della variabilità della frequenza cardiaca e della sua modulazione barocettiva, quantificazione della variabilità della pressione arteriosa, tilting test, analisi delle potenze spettrali di pressione e frequenza, ecc.) può risultare di fondamentale importanza anche per la diagnosi della natura centrale o periferica di questa condizione⁶⁰. Interessante è anche il possibile impiego a fini prognostici di una valutazione del sistema nervoso autonomo nell'infarto miocardico. Tale condizione è spesso associata a spiccate anomalie della modulazione autonoma di cuore e vasi⁶¹ ed in questi pazienti una riduzione della variabilità globale della frequenza cardiaca⁶², una riduzione delle componenti di questa variabilità a più bassa frequenza⁶³ ed una compromissione del controllo barocettivo del nodo del seno⁸, possono essere direttamente correlate con la mortalità. Esami del genere possono quindi risultare utili anche se non condizionanti la tera-

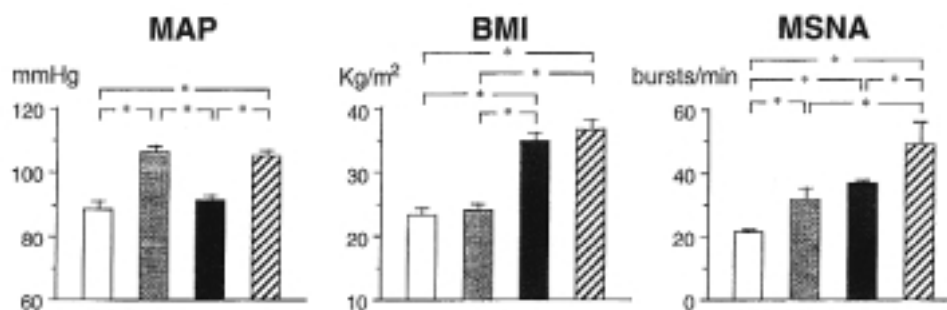


Figura 7. Valori di pressione arteriosa media (MAP), di massa corporea indicizzata (BMI) e di traffico nervoso postganglionare simpatico (MSNA) in soggetti di controllo (istogrammi vuoti), in pazienti ipertesi magri (istogrammi punteggiati), in soggetti obesi normotesi (istogrammi scuri), ed in obesi ipertesi (istogrammi tratteggiati). I dati sono espressi come medie $\pm$ SEM. Gli asterischi (* $p < 0.01$) si riferiscono alla significatività statistica tra gruppi. Da Grassi et al.⁵, modificata.

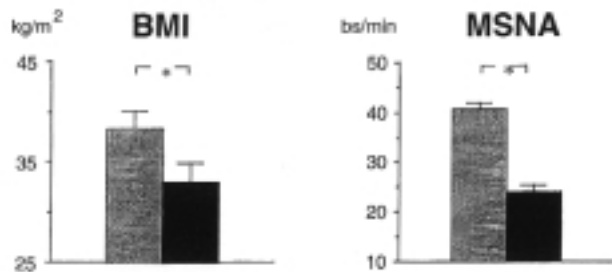


Figura 8. Effetti di un periodo (8 settimane) di dieta ipocalorica sulla massa corporea indicizzata (BMI) e sul traffico nervoso postganglionare simpatico (MSNA) in soggetti obesi normotesi. Istogrammi punteggiati: valori basali; istogrammi scuri: valori dopo dieta. I dati sono espressi come medie $\pm$ SEM. Gli asterischi (* $p < 0.01$) si riferiscono al livello di significatività statistica tra i valori basali e i valori post-dieta. Abbreviazioni come in figura 7. Da Grassi et al.⁶⁷, modificata.

pia che comunque deve valersi di betabloccanti ed ACE-inibitori ogni volta che non vi siano controindicazioni. Dubbia è anche l'utilità di una valutazione sistematica del controllo barocettivo di cuore e vasi in questa patologia perché alcuni studi hanno dimostrato come da un lato l'iniziale compromissione di questa funzione (e del controllo cardiovascolare esercitato in via riflessa dai recettori di volume cardiaci) subisca un ripristino nell'arco di alcuni giorni o settimane^{64,65}. E dall'altro come alterazioni del controllo barocettivo del tono vagale possano non corrispondere alla capacità del vago di modulare la frequenza cardiaca in risposta ad altri stimoli⁶⁶.

Per finire, negli ultimi anni è stata più volte documentata la presenza di un incremento di attività simpatica (accompagnato anche in questo caso da un'alterazione del riflesso barocettivo) nel paziente obeso normoteso ed ancor più nell'obeso iperteso (Fig. 7)^{4,5}. È stato anche osservato come la riduzione del peso corporeo si accompagni ad una deattivazione simpatica e al ripristino della sua modulazione riflessa (Fig. 8)⁶⁷. Al momento non è possibile trarre conseguenze di carattere pratico da questi dati che però possono costituire la base per studi futuri indirizzati a questo fine. Da chiarire in particolare, ai fini della decisione se e quali tecniche impiegare, quanto l'attivazione simpatica nell'obeso sia generalizzata o settoriale⁶⁸.

Riassunto

Questo articolo prende in esame l'utilità della valutazione del controllo autonomico del sistema cardiovascolare in diverse patologie, quali diabete, scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa ed infarto miocardico. L'editoriale in particolare si focalizzerà sull'importanza delle alterazioni parasimpatiche e simpatiche del circolo descritto nelle sopra menzionate patologie nel determinare il rischio cardiovascolare del paziente.

Parole chiave: Diabete; Infarto miocardico; Ipertensione arteriosa; Rischio cardiovascolare; Scompenso cardiaco; Sistema nervoso autonomo.

Bibliografia

1. Vinik AI. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am J Med* 1999; 107: 17S-26S.
2. Grassi G, Cattaneo BM, Mancia G. Sympathetic nervous system. In: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats A, eds. *Heart failure*. New York, NY: Churchill Livingstone, 1997: 199-214.
3. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1979-87.
4. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25: 560-3.
5. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 538-42.
6. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
7. Osterziel KJ, Hanlein D, Willenbrock R, Eichhorn C, Luft F, Dietz R. Baroreflex sensitivity and cardiovascular mortality in patients with mild to moderate congestive heart failure. *Br Heart J* 1995; 73: 517-22.
8. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 1988; 78: 816-24.
9. Ewing DJ. Diabetic autonomic neuropathy and the heart. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 30 (Suppl): 31-6.
10. Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, et al. Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol* 1988; 254: H377-H383.
11. Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, et al. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 1988; 12: 214-22.
12. Frattola A, Parati G, Gamba P, et al. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40: 1470-5.
13. Pagani M, Malfatto G, Pierini S, et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1988; 23: 143-53.
14. Makimattila S, Schlenzka A, Mantysaari M, et al. Predictors of abnormal cardiovascular autonomic function measured by frequency domain analysis of heart rate variability and conventional tests in patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1686-93.
15. Ward JD. Diabetic neuropathy in NIDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 1676-8.
16. Mancia G, Paleari F, Parati G. Early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy: present and future approaches. *Diabetologia* 1997; 40: 482-4.
17. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, et al, for the HOT Study Group. Effect of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
19. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 3206-11.
20. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A

- substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-49.
21. Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, et al. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1996; 94: 690-7.
22. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730-6.
23. Ferguson DW. Sympathetic mechanisms in heart failure. Pathophysiological and pharmacological implications. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VII): 68-75.
24. Saul JP, Arai Y, Berger RD, et al. Assessment of autonomic regulation in chronic heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1292-7.
25. Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, McPherson GA, Jennings GL, Esler MD. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation* 1994; 90: 234-40.
26. Grassi G, Bolla G, Seravalle G, Turri C, Lanfranchi A, Mancia G. Comparison between reproducibility and sensitivity of muscle sympathetic nerve traffic and plasma noradrenaline in man. *Clin Sci* 1997; 92: 285-9.
27. Fagius J, Wallin BG. Long-term variability and reproducibility of resting human muscle nerve sympathetic activity at rest, as reassessed after a decade. *Clin Auton Res* 1993; 3: 201-5.
28. Grassi G, Spaziani D, Seravalle G, et al. Effects of amlodipine on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. *Hypertension* 1999; 22: 671-5.
29. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986; 73: 615-21.
30. Esler MD, Jennings G, Lambert G, et al. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate and functions. *Physiol Rev* 1990; 70: 963-85.
31. Esler MD, Jennings G, Korner P, et al. The assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988; 11: 3-20.
32. Lombardi F, Mortara A. Heart rate variability and cardiac failure. *Heart* 1998; 80: 213-4.
33. Tuininga YS, van Veldhuisen DJ, Brouwer J, et al. Heart rate variability in left ventricular dysfunction and heart failure: effects and implications of drug treatment. *Br Heart J* 1994; 72: 509-13.
34. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 1999; 17: 719-34.
35. Mancia G, Mark AL. Arterial baroreflex in humans. In: Shepherd JT, Abboud FM, eds. *Handbook of physiology*. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1983: 755-93.
36. Grynberg A, Ziegler D, Rupp H. Sympathoadrenergic overactivity and lipid metabolism. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10 (Suppl 1): 223-30.
37. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl F): F14-F18.
38. Esler M, Lambert G, Jennings G. Increased regional sympathetic nervous activity in human hypertension: causes and consequences. *J Hypertens Suppl* 1990; 8: S53-S57.
39. Julius S. Autonomic nervous system dysregulation in human hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 67: 3B-7B.
40. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
41. Perondi R, Saino A, Tio RA, et al. ACE-inhibition attenuates sympathetic coronary vasoconstriction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2004-13.
42. Saino A, Pomidossi G, Perondi R, et al. Intracoronary angiotensin II potentiates coronary sympathetic vasoconstriction in humans. *Circulation* 1997; 96: 148-53.
43. Saino A, Pomidossi G, Perondi R, Morganti A, Turolo L, Mancia G. Modulation of sympathetic coronary vasoconstriction by cardiac renin-angiotensin system in human coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 2277-83.
44. Morganti A, Grassi G, Giannattasio C, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on cardiovascular regulation during sympathetic activation in sodium-replete patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1989; 7: 825-35.
45. Grassi G, Turri C, Dell'Oro R, Stella ML, Bolla GB, Mancia G. Effect of chronic angiotensin-converting-enzyme inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1789-96.
46. Grossman E, Messerli FH. Effect of calcium antagonists on sympathetic activity. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl F): F27-F31.
47. Jennings G, Wong J. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analyses. *J Hypertens* 1998; 16 (Suppl 6): S29-S34.
48. Park JB, Schiffrin EL. Effects of antihypertensive therapy on hypertensive vascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 280-8.
49. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, Aalkjaer C, Heagerty AM, Mulvany MJ. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 474-81.
50. Schiffrin EL, Deng LY. Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a beta-blocker or a calcium-channel antagonist. *J Hypertens* 1996; 14: 1247-59.
51. Sjoberg RJ, Simcic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1193-7.
52. Grassi G. Evaluating sympathetic and hemodynamic responses to mental stressors: banking or achievement? *J Hypertens* 1996; 14: 1155-7.
53. Mancia G. Bjorn Folkow Award Lecture. The sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1553-65.
54. Parati G, Trazzi S, Ravogli A, Casadei R, Omboni S, Mancia G. Methodological problems in evaluation of cardiovascular effects of stress in humans. *Hypertension* 1991; 17 (Suppl 3): III50-III55.
55. Parati G, Pomidossi G, Ramirez A, Cesana B, Mancia G. Variability of the haemodynamic responses to laboratory tests employed in the assessment of neural cardiovascular regulation in man. *Clin Sci* 1985; 69: 533-40.
56. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, et al. Comparison of the cardiovascular effects of different laboratory stressors and their relationship with blood pressure variability. *J Hypertens* 1988; 6: 481-8.
57. Julius S, Majahalme S. The changing face of sympathetic overactivity in hypertension. *Ann Med* 2000; 32: 365-70.
58. Palatini P, Julius S. Relevance of heart rate as a risk factor in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1999; 1: 219-24.
59. Palatini P, Julius S. The physiological determinants and risk

- correlations of elevated heart rate. *Am J Hypertens* 1999; 12: 3S-8S.
60. McLeod KA. Dysautonomia and neurocardiogenic syncope. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 92-6.
61. Turner A, Malik M, Camm AJ. Autonomic function following myocardial infarction. *Br J Hosp Med* 1994; 51: 89-96.
62. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med* 1999; 50: 249-61.
63. Vaishnav S, Stevenson R, Marchant B, Lagi K, Ranjadayalan K, Timmis AD. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality. *Am J Cardiol* 1994; 73: 653-7.
64. Osculati G, Grassi G, Giannattasio C, et al. Early alterations of the baroreceptor control of heart rate in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 81: 939-48.
65. Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G, et al. Cardiopulmonary receptor and arterial baroreceptor reflexes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 873-8.
66. Grassi G, Seravalle G, Giannattasio C, Saino A, Turri C, Mancia G. Baroreflex and non-baroreflex modulation of vagal cardiac control after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 84: 525-9.
67. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation* 1998; 97: 2037-42.
68. Grassi G, Colombo M, Seravalle G, Spaziani D, Mancia G. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in hypertension, obesity and congestive heart failure. *Hypertension* 1998; 31: 64-7.