

KARDIÁLIS HEMODINAMIKA ÉS ARTÉRIÁS STIFFNESS VIZSGÁLATA HIPERTÓNIÁS BETEGEKBEN

Bajkó Zoltán dr.,
Csapó Krisztina dr.*,
Molnár Sándor dr.*,
Magyar Tünde dr.*,
Soltész Pál dr.**,
Csiba László dr.*

Megyei Kórház, Neurológiai Klinika,
Marosvásárhely, Románia
Debreceni Egyetem OEC,
*Neurológiai Klinika,
**III. Belgyógyászati Klinika,
Debrecen

Célunk a vérnyomásgörbe kialakulásához hozzájáruló paraméterek együttes vizsgálata hipertóniás betegekben és egészséges egyénekben. *Betegek és módszer:* 24 órás vérnyomásméréssel igazolt hipertóniás betegeket és egészséges kontrollokat vizsgáltunk. Komplex hemodinamikai monitor segítségével billenőasztal-vizsgálat során mértük a hemodinamikai paramétereket. A pulzushullám terjedési sebesség vizsgálata, a pulzushullám elemzése TensioClinic arteriográf segítségével történt. *Eredmények:* Szignifikánsan különböző augmentációs indexet ($-0,35 \pm 29\%$ versus $-26,03 \pm 23\%$; $p=0,001$), pulzushullám terjedési sebességet ($10,07 \pm 2$ m/s vs. $7,9 \pm 1,3$ m/s; $p<0,0001$) és pulzusnyomást ($40,5 \pm 6,2$ Hgmm versus $37,8 \pm 3,3$; $p=0,05$) találtunk a hipertóniás csoportban. A hipertóniásoknál mind az AIX, mind a PWV nagyobb nötkben. A hipertóniás csoportban nagyobb a teljes perifériás rezisztencia és kisebb a stroke-volumen. Szignifikánsan korrelál az AIX és PWV az aktuális vérnyomásértékekkel. *Következtetések:* A hipertóniás csoportban az új vizsgálómódszerekkel mért érfalmerevség jelentősen különbözik a kontrolloktól. Fontos nembeli különbségek vannak a hipertóniás csoporton belül. A hipertóniás csoportban mért hemodinamikai paraméterek régebben fennálló hipertóniára utalnak. A PWV-t és az AIX-t jelentősen befolyásolják az aktuális vérnyomásértékek. Az érfalmerevség és a kardiális hemodinamika együttes vizsgálata pontosabb diagnózist, rizikófelmért és hatékonyabb kezelést tesz lehetővé.

A vérnyomás erős érfalra ható kardiovaszkuláris rizikófaktor, amely részben felelős a különböző kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris eseményekért, mint a stroke és az iszkémiás szívbetege.

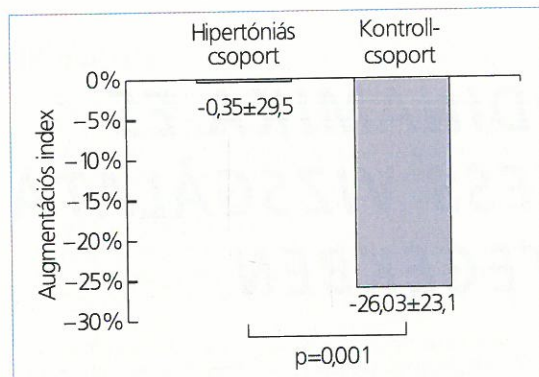
A klinikai gyakorlatban a kardiovaszkuláris rizikó felmérésére a vérnyomásgörbe 2 önkényesen választott pontját használják: a csúcs szisztolés nyomást és a diasztolés végi nyomást.

Mivel a hipertónia gyógyszeres kezelésének a lényege a kardiovaszkuláris komplikációk megelőzése, valószínűnek tűnik, hogy a ma-

gas vérnyomás megfelelő felmérésére a vérnyomásgörbe egészét kell figyelembe venni. Az aktuális álláspont szerint a vérnyomás két részből tevődik össze: egy állandó komponensből, az átlagvérnyomásból, és egy pulzatis komponensből, a pulzusnyomásból. Az átlagvérnyomás a szívperctérfogat (cardiac output) és a teljes perifériás rezisztencia szorzata. A pulzatis komponens az intermitens bal kamrai ejekció eredménye. A pulzatis csökkentését főleg a nagy erek, az aorta biztosítják. A bal kamra ejekciója mellett a pulzusnyomást befolyásoló tényezők közé



1. ábra: Szignifikánsan rosszabb augmentációs index (%) a hipertóniás csoportban a kontrollcsoporthoz viszonyítva (átlag $\pm$ SD).

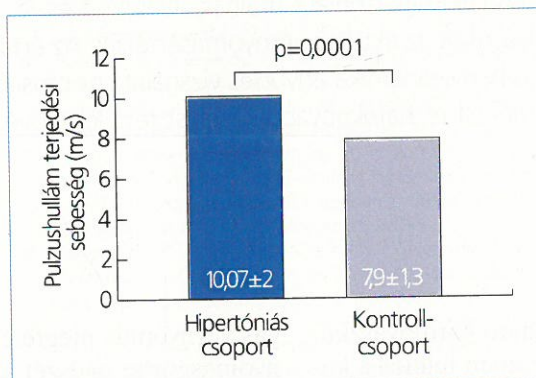


tartoznak a nagy erek tompító tulajdonságai és a hullámviszaverődések időzítése, intenzitása. Az előbbi jelentősen befolyásolja az érfal merevsége. Az utóbbit a szív felől a rezisztenciaerek felé bizonyos sebességgel terjedő (pulzushullám terjedési sebesség) hullám és a különböző reflexiós területekről visszaverődött, szív fele haladó hullám befolyásolja (1).

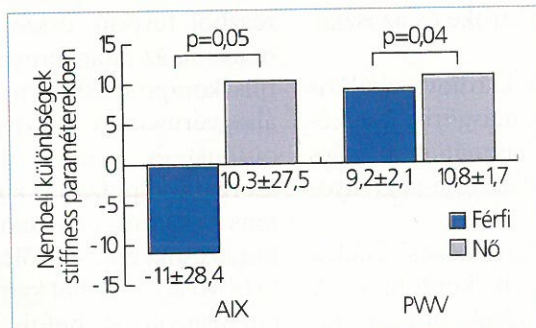
Az utóbbi években az artériás stiffness, hullámviszaverődések és kardiális hemodinamika vizsgálata fontos szerepet kapott a hipertóniás betegek felmérésében. Számos tanulmány alátámasztja a pulzusnyomást befolyásoló két tényező, a pulzushullám terjedési sebesség és az augmentációs index önálló prediktív értékét a kardiovaszkuláris rizikó szempontjából.

Napjainkban az érfalmerevség és a kardiális hemodinamika paraméterei egyszerűen, nem-invazív módon vizsgálhatók, lehetővé

2. ábra: Szignifikánsan rosszabb pulzushullám terjedési sebesség (m/s) a hipertóniás csoportban a kontrollcsoporthoz viszonyítva (átlag $\pm$ SD).



3. ábra: Szignifikánsan rosszabb augmentációs index (%) és pulzushullám terjedési sebesség (m/s) nőkben a férfiakhoz viszonyítva a hipertóniás csoportban (átlag $\pm$ SD).



válik a pontosabb diagnózis, rizikófelmére és célzottabb, hatékonyabb gyógyszeres kezelés.

Célunk a vérnyomásgörbe kialakulásához hozzájáruló paraméterek (teljes perifériás rezisztencia, szívperctérfogat, pulzushullám terjedési sebesség, augmentációs index) összehasonlító vizsgálata, az ezek közti összefüggések elemzése hipertóniás betegekben és egészséges egyénekben.

BETEGEK ÉS MÓDSZER

28 frissen felismert, még nem kezelt hipertóniás beteget (átlagéletkor 48,3 $\pm$ 8,1 SD, férfi/nő arány: 1) és 28 egészséges személyt (átlagéletkor 46,1 $\pm$ 6,5 SD, férfi/nő arány: 1,07) válogattunk be a vizsgálatba. A hipertóniás csoportban a nők 71,4%-a posztmenopauzás. A hipertónia diagnózisait minden beteg esetében ABPM (24 órás vérnyomásmérés) segítségével állítottuk fel. A hemodinamikai paramétereket komplex hemodinamikai monitor (CNSystems Task Force Haemodynamic Monitor) segítségével vizsgáltuk (impedanciakardiográf, folyamatos „beat to beat” vérnyomásmérő, EKG) billenőasztal-vizsgálat során (10 perc fekvő, 10 perc 70 fokos tilt helyzet, 5 perc fekvő helyzet). A pulzushullám terjedési sebesség vizsgálata, a pulzushullám elemzése, az augmentációs index kiszámítása a TensioClinic arteriográf segítségével történt.

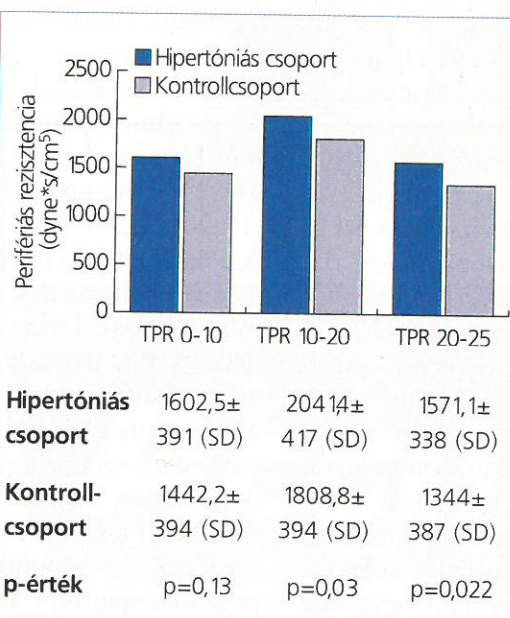
EREDMÉNYEK

A hipertóniás csoportban a kontrollhoz viszonyítva szignifikánsan különböző augmentációs indexet (-0,35 $\pm$ 29,5% versus -26,03 $\pm$ 23,1%, p=0,001) (1. ábra), pulzushullám terjedési sebességet (10,07 $\pm$ 2 m/s vs. 7,9 $\pm$ 1,3 m/s; p<0,0001) (2. ábra) és pulzusnyomást (40,5 $\pm$ 6,2 Hgmm versus 37,8 $\pm$ 3,3; p=0,05) találtunk.

A hipertóniás csoporton belül mind az AIX, mind a PWV nagyobb nőkben (p=0,05; p=0,04) (3. ábra). Nagyobb volt a TPR (teljes perifériás rezisztencia, dyne* s/cm⁵) a hipertóniás csoportban tilt test során úgy ortosztatikus, mind nyugalmi helyzetben (2041 $\pm$ 417 vs. 1808 $\pm$ 394; p=0,037; 1571 $\pm$ 338 vs. 1344 $\pm$ 387; p=0,022) (4. ábra). A TPR index (dyne* s* m²/cm⁵) jelentősen nagyobb hipertóniás férfiakban a nőkhez viszonyítva

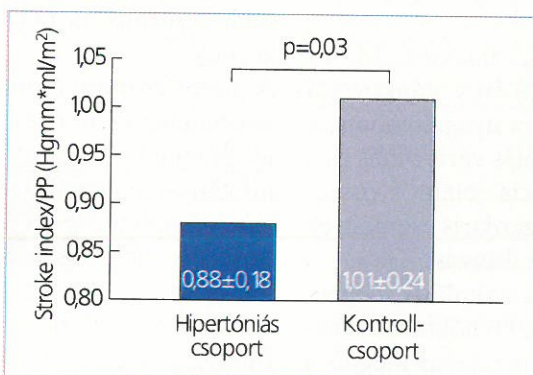


4. ábra: Teljes perifériás rezisztencia billenőasztal-vizsgálat során. Jelentősen nagyobb TPR a hipertóniás csoportban a kontrollhoz viszonyítva, úgy fekvő, mint passzív tilt (70°) pozícióban (átlag±SD). A különbség csak passzív tilt helyzetben és az ezt követő fekvő helyzetben szignifikáns (1-10: tilt teszt során 10 perc fekvő helyzet, 10-20: 10 perc passzív ortosztatikus, 20-25: álló helyzetet követő 5 perc fekvő helyzet)



(p=0,05 fekvő; p=0,02 ortosztatikus helyzetben). A stroke-volumen (ml) kisebb a hipertóniás csoportban, a különbség csak ortosztatikus helyzetet követő fekvő helyzetben szignifikáns (54±9,6 vs. 59,1±11,4; p=0,071 – ortosztatikus helyzetben, 74,9±14,8 vs. 84,9±20,5; p=0,04 – fekvő helyzetben). Mind a stroke-index (ml/m²), mind a kardiális index (l/min*m²) nagyobb a hipertóniás nőkben úgy álló, mint az ezt követő fekvő helyzetben (p=0,03 – 0,03; p=0,09 – 0,05).

A stroke-index és a pulzusnyomás ismeretében kiszámítottuk a teljes artériás compliance indexet (=stroke-index/PP). Ez jelentősen kisebb a hipertóniás csoportban (0,8±0,1 versus 1±0,2 Hgmm *ml/m²; p=0,03) (5. ábra). Szignifikáns korrelációt találtunk az AIX és az ortosztatikus helyzetben mért TPR között (Spearman r=0,336; p=0,013). A PWV-TPR korreláció mind ortosztatikus, mind fekvő helyzetben szignifikáns (Spearman r=0,344; p=0,011). Az AIX és a „beat to beat” vérnyomásmérővel fekvő helyzetben mért szisztolés vérnyomásérték között találtunk szignifikáns korrelációt. Az AIX és a di-



5. ábra: Szignifikánsan kisebb teljes artériás compliance index (Hgmm*ml/m²) a hipertóniás csoportban a kontrollhoz viszonyítva (átlag±SD)

asztolés valamint középvérnyomás közti korreláció mind fekvő, mind ortosztatikus helyzetben szignifikáns. A PWV mindhárom vérnyomásértékkel szignifikáns korrelációt jelzett úgy fekvő, mind álló helyzetben, ez a korreláció erősebb, mint az AIX esetében.

MEGBESZÉLÉS

A hemodinamikai paraméterek jelentős változása következik be fekvő helyzetből passzív ortosztatikusba való átmenetkor. A hipertóniás és normotóniás csoport közti hemodinamikai különbségek jelentősebbé válnak ortosztatikus helyzetben, vagy az álló helyzetet követő fekvő pozícióban, mikor még nem állt be a nyugalmi helyzetre jellemző hemodinamikai státusz.

A passzív ortosztatikus stresszre adott normális fiziológias válasz a következő hemodinamikai változásokkal jár (2):

- ▶ a szívfrekvencia emelkedik 10-20 ütéssel percnként,
- ▶ a szisztolés vérnyomás csökken az első másodpercekben 0-10 Hgmm-rel,
- ▶ a diasztolés vérnyomás 5-10 Hgmm-rel emelkedik,
- ▶ a verőtér fogat (stroke-volumen) és a verőtér fogat index (stroke-index) 35%-kal csökken,
- ▶ a kardiális index (testfelületre számított percvolumen) 20%-kal csökken,
- ▶ a teljes perifériás rezisztencia több mint 25%-kal nő.

Annak ellenére, hogy frissen felismert, még nem kezelt tünetmentes hipertóniás betegeket vizsgáltunk, jelentős hemodinamikai eltéréseket és szignifikánsan rosszabb érfalme-revséget találtunk a kontrollcsoporthoz viszonyítva. A szignifikánsan nagyobb augmentációs index, a pulzushullám terjedési sebesség és a pulzusnyomás magas kardiovaszkuláris rizikót jelezhet a hipertóniás csoportban. Számos epidemiológiai és klinikai tanulmány bizonyította, hogy a pulzusnyomás, pulzushullám terjedési sebesség és augmentációs index önálló kardiovaszkuláris rizikófaktorok.

Benetos A, Rudnichi A, Safar M és munkatársai (3, 4, 5) nagyszámú hipertóniás és normotóniás férfit vizsgáltak és követtek 20 éven át. Bizonyították, hogy az emelkedett pulzusnyomás erős prediktora a miokardiális infarktusnak, úgy a hipertóniás, mint a normotóniás csoportban, főleg az 55 év fölötti po-

pulációban. Kutatásaikból az is kiderült, hogy a pulzusnyomás még a 107 Hgmm (ez kb. 140/90 Hgmm-es vérnyomásértéknek felel meg) alatti átlagvérnyomás esetében is erős rizikófaktorként viselkedik.

A *Framingham-tanulmány*, amelyben 1924 és 79 év közötti személyt vizsgáltak azt bizonyította, hogy a koronáriabetegségek rizikója emelkedik a diasztolés vérnyomás csökkenésével (tehát a pulzusnyomás emelkedésével), minden olyan beteg esetében, akinek a szisztolés vérnyomása meghaladja a 120 Hgmm-es értéket (4, 6).

A célszervkárosodás és pulzusnyomás között is jelentős összefüggéseket találtak. A PP erős prediktora a kardiovaszkuláris mortalitásnak, a rekurrens miokardiális infarktushoz, szívelégtelenséghez és bal kamra diszfunkciónak. Az emelkedett pulzusnyomás és a balkamra-hipertrofia közötti erős összefüggés független az átlagvérnyomástól (7).

Néhány kisebb tanulmány összefüggést talált az iszkémiás és haemorrhagiás stroke rizikója és a pulzusnyomás között. Szignifikáns korrelációt találtak a szisztolés vérnyomás és pulzusnyomás valamint a carotis stenosis között (8, 9).

Az emelkedett pulzusnyomás jellegzetes elváltozás a végstádiumú vesebetegekben (10, 11). Újabban jelentős összefüggést találtak az artériás stiffness, pulzusnyomás és a plazma kreatininszint, valamint a mikroalbuminuria előfordulása között enyhe és közepes súlyosságú veseelégtelenségben szenvedő betegekben (12, 13).

Blancher J, Guérin AP, Pannier B, és munkatársai (14) végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő vesebetegeknél vizsgálták a pulzushullám terjedési sebesség hatását a mortalitásra. Erős összefüggést találtak a PVW és a kardiovaszkuláris, valamint a teljes mortalitás között. Hasonló eredményeket kaptak *Shoji T, Emoto M, Shinohara K, és munkatársai* (15) diabéteszes és veseelégtelenséges betegekben.

Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, és munkatársai (16) átlag 16,2 éves utánkövetés során bizonyították, hogy a nyugalomban és terhelés során mért szisztolés vérnyomás és a teljes perifériás rezisztencia jelentős összefüggést mutat a kardiovaszkuláris események rizikójával és a teljes mortalitással.

Köztudott, hogy a kardiovaszkuláris megbetegedések incidenciája kisebb nőkben a férfiakhoz viszonyítva, de aránytalanul megnő a

menopauza után, amikor az ovárium által kiválasztott szexuálissteroidok mennyisége jelentősen csökken (17, 18).

Az ovárium hormonoknak sokrétű hatása van a kardiovaszkuláris rendszerre, befolyásolják a lipidprofilt és az érfal fiziológiáját (19, 20, 21).

A nőknél kifejezettebb a korhoz kötött érfal-merevség-emelkedés, ezért a posztmenopauzális nők sokkal merevebb érrendszerrel rendelkeznek a férfiakhoz viszonyítva (22). Az artériás stiffnessben észlelt nembeli különbségek intrinszik, nemhez kötött tényezők és a szexuálissteroidok együttes hatásának tulajdoníthatók. Úgy keresztmetszeti (23, 24), mint longitudinális tanulmányok bizonyítják, hogy az ösztrogénpótló-kezelésben részesülő posztmenopauzális nők artériás merevsége kisebb a nem kezeltékhez viszonyítva.

Ahimastos AA, Formosa M, Dart AM, és munkatársai (25) pubertás előtti és utáni gyerekeket vizsgáltak a nagy erek nemhez kötött és szexuálissteroidok által befolyásolt tulajdonságainak kimutatására. 110 gyereket válogattak be a tanulmányba (58 pubertás előtti, ebből 26 nő és 32 férfi, 52 pubertás utáni, ebből 30 nő, 22 férfi). A pubertás beálltát a nyálban lévő szexuálissteroidok szintjének mérésével bizonyították. A nagy erek tulajdonságait globálisan a szisztémás artériás compliance mérés, regionálisan a pulzushullám terjedési sebesség mérés segítségével jellemezték. A pubertás előtti csoportban nem találtak szignifikáns nembeli különbséget a brachialis diasztolés és átlagvérnyomásban, valamint a szívfrekvenciában, de nőknél magasabb volt a brachialis szisztolés vérnyomás és pulzusnyomás.

A szisztémás artériás compliance szignifikánsan alacsonyabb, a centrális és perifériás pulzushullám terjedési sebesség szignifikánsan magasabb volt a pubertás előtti lányokban a fiúkhoz viszonyítva. Ezen adatok azt mutatják, hogy a pubertás előtti lányok merevebb centrális és perifériás erekkel rendelkeznek.

A pubertás utáni csoportban az átlagvérnyomásban nem volt nembeli különbség, de a fiúk brachialis és carotis pulzusnyomása szignifikánsan magasabb volt. A szisztémás artériás compliance és centrális pulzushullám terjedési sebesség nem különbözött szignifikánsan a nemek között, de pubertás utáni lányoknál a perifériás pulzushullám terjedési sebesség alacsonyabb lett.

A tanulmány bizonyítja, hogy a nagy erek tulajdonságai nemhez kötött genetikai tényezőktől függenek és erre rátevéődik pubertás után a szexuáliszteroidok érfalra kifejtett hatása.

Alfie J, Waisman GD, Galarza CR, és munkatársai (26) a nembeli különbségeket vizsgálták a hemodinamikai paraméterekben és a 24 órás vérnyomásmérés eredményeiben. 52 nőt és 53 férfit válogattak be a tanulmányba prospektív módon. A betegek hipertónia vizsgálatra jelentkeztek. Minden betegnél impedanciakardiográfiát és 24 órás vérnyomásmérést végeztek. A betegeket a 24 órás átlagvérnyomás alapján 2 csoportra osztották: 110 Hgmm alatti és 110 Hgmm fölötti átlagvérnyomással rendelkező betegek. A 110 Hgmm alatti csoportban a férfiak teljes perifériás rezisztenciája 12%-kal magasabb (ns), kardiális indexe 14%-kal kisebb ($p < 0,02$) volt nőkhöz viszonyítva (ns). A 110 Hgmm fölötti csoportban a férfibetegek teljes perifériás rezisztenciája 25%-kal nagyobb ($p < 0,003$), kardiális indexe 21%-kal kisebb a nőkhöz viszonyítva ($p < 0,0004$). Továbbá, a férfiak teljes perifériás rezisztenciája pozitívan korrelált a nappali és éjszakai szisztolés és diasztolés átlagvérnyomás-értékekkel, míg a kardiális index csak a nappali diasztolés átlagvérnyomás-értékkel mutatott szignifikáns negatív korrelációt. A nőknél nem volt kimutatható szignifikáns összefüggés a hemodinamikai paraméterek és a 24 órás átlagvérnyomás-értékek között. Következésképpen a nembeli különbségek jelentősen nagyobbak voltak a magasabb vérnyomásértékkel rendelkező csoportban. A kardiális hemodinamika és a 24 órás vérnyomásértékek közti összefüggés jelentős nembeli különbségeket igazolt.

A szívperctérfogat és teljes perifériás rezisztencia változó arányban járul hozzá a magas vérnyomásértékek kialakulásához (27).

Nagy tanulmányok bizonyítják, hogy a határérték hipertóniától a súlyos hipertónia felé haladva a szisztémás vaszkuláris rezisztencia emelkedik és a szívperctérfogat enyhén csökken (28). Ebből arra következtethetünk, hogy a vizsgált hipertóniás csoportban a magas vérnyomás már hosszabb ideje fennáll.

A teljes perifériás rezisztenciát elsősorban a kisérhálózat struktúrája és funkciója befolyásolja. Újabb kutatási eredmények alapján bebizonyosodott, hogy a mikrovaszkulatura nemcsak a perifériás rezisztencián keresztül befolyásolja a vérnyomást, hanem a hullám-

viisszaverődések révén is (1). Hullámviisszaverődésekkel foglalkozó matematikai tanulmányok bizonyítják, hogy a visszaverő felületek nemcsak a nagy erekben helyezkednek el, hanem jelentős visszaverődés történik a mikrovaszkulatura szintjén is (29). *Christiansen és Mulvany* (30) nem rég végzett részletes mérései igazolták, hogy a pulzusnyomás sokkal mélyebben közvetítődik a kis erek szintjén, mint azt korábban gondolták. A teljes perifériás rezisztencia és a hullámviisszaverődések közötti szoros összefüggést bizonyítják az általunk kapott eredmények is.

Az augmentációs index csak az álló helyzetben mért teljes perifériás rezisztenciával mutat szignifikáns korrelációt, ebből arra következtethetünk, hogy az álló helyzetben mért TPR fontosabb prognosztikai információkat hordoz a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás szempontjából, mint a nyugalmi helyzetben mért TPR.

A „beat to beat” vérnyomásmérővel mért vérnyomásértékek és a PVW valamint az AIX közti szignifikáns korreláció azt bizonyítja, hogy az érfalmerevséget nemcsak az érfal strukturális elváltozásai befolyásolják, hanem a magas vérnyomásértékek által akut létrehozott reverzibilis biomechanikai elváltozások is. Az aktuális vérnyomásértékek jelentősebben befolyásolják a pulzushullám terjedési sebességet az augmentációs indexhez képest.

Az aktuális vérnyomásértékek és az érfalmerevség erős összefüggése miatt szükség van a mérési körülmények standardizációjára.

KÖVETKEZTETÉSEK

- Bár frissen felismert, még nem kezelt hipertóniás betegeket válogattunk be a tanulmányba, a jelentősen nagyobb érfalmerevség már kimutatható.
- Jelentősek a nembeli különbségek a hipertóniás csoporton belül, ez részben a szexuáliszteroidok hatásának, részben nemhez kötött, nem teljesen tisztázott tényezőknek tulajdonítható.
- A hipertóniás csoportban mért magasabb perifériás rezisztencia, kisebb stroke-volumen régebb óta fennálló hipertóniára utal.
- A teljes perifériás rezisztencia, a pulzushullám terjedési sebesség és az augmentációs index eltérései jelentősen összefüggnek.



- A PVW-t és az AIX-t jelentősen befolyásolják az aktuális vérnyomásértékek, ezért szükség van a mérési körülmények standardizációjára.
- Az érfalmerevség és a kardiális hemodinamika együttes vizsgálata pontosabb diagnózist, rizikófelmerést és hatékonyabb kezelést tesz lehetővé.

MEGJEGYZÉS: A VIZSGÁLATOKAT A RO-19/2005 GRANT ÉS AZ ETT 389/2006 PÁLYÁZAT TÁMOGATTA.

IRODALOM

1. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 2864–2869.
2. Torsten Schwalm. Modern tilt table testing and non-invasive monitoring. Traditional and innovative applications in theory and practice. Germany: ABW Wissenschaftsverlag GmbH.; 2006. p. 63–66.
3. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410–1415.
4. London GM, Cohn JN. Prognostic Application of Arterial Stiffness: Task Forces. *AJH* 2002; 15: 754–758.
5. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, et al. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertension. *Hypertension* 1998; 35: 560–564.
6. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 10: 354–360.
7. Mitchell GF, Moye LM, Braunwald E, et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997; 96: 4254–4260.
8. Franklin SS, Sutton-Tyrrell K, Belle SH, et al. The importance of pulsatile components of hypertension in predicting carotid stenosis in older adults. *J Hypertens* 1997; 15: 1143–1150.
9. Selker HP, Beshansky J, Schmid CH. Presenting pulse pressure predicts thrombolytic therapy-related intracranial hemorrhage. Thrombolytic predictive instrument (TPI) project result. *Circulation* 1994; 90: 1657–1661.
10. London GM, Gue'rin AP, Marchais SJ, et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 600–608.
11. London GM, Marchais SJ, Safar ME, et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990; 37: 137–142.
12. Blacher J, Asmar S, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111–1117.
13. Pedrinelli R, Dell'omo G, Penno G, et al. Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men. *Hypertension* 2000; 35: 48–54.
14. Blacher J, Gue'rin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434–2439.
15. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2117–2124.
16. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, et al. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996; 28: 31–36.
17. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *J Am Med Assoc* 1991; 265: 1861–1867.
18. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993; 329: 247–256.
19. Chester AH, Jiang C, Borland JA, et al. Oestrogen relaxes human epicardial coronary arteries through non-endothelium-dependent mechanisms. *Coron Artery Dis* 1995; 6: 417–422.
20. Clarkson TB, Anthony MS, Klein KP. Effects of estrogen treatment on arterial wall structure and function. *Drugs* 1994; 47 (Suppl 2): 42–51.
21. Hayashi T, Fukuto JM, Ignarro LJ, et al. Gender differences in atherosclerosis: possible role of nitric oxide. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 792–802.
22. Waddell TK, Dart AM, Gatzka CD, et al. Women exhibit a greater age-related increase in proximal aortic stiffness than men. *J Hypertens* 2001; 19: 2205–2212.
23. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, et al. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 350–356.
24. Teede H, McGrath B. Cardiovascular effects of sex hormones. *Clin Sci (Lond)* 1999; 97: 612–617.
25. Ahimastos AA, Formosa M, Dart AM, et al. Gender Differences in Large Artery Stiffness Pre- and Post Puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88 (11): 5375–5380.
26. Alfie J, Waisman GD, Galarza CR, et al. Relationship between systemic hemodynamics and ambulatory blood pressure level are sex dependent. *Hypertension* 1995; 26: 1195–1199.
27. Messerli HF, De Carvalho JGR, Christie B, et al. Systemic and regional hemodynamics in low, normal and high cardiac output borderline hypertension. *Circulation* 1978; 58: 441–448.
28. Frohlich DE. Hemodynamics of hypertension. In: Genest J, Koiv E, Kuchel O, editors. *Hypertension*. New York, NY: McGraw-Hill Publishing Co Inc; 1977. p. 5–48.
29. Nichols WW, O'Rourke M. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 4th ed. London, UK: Arnold; 1998. p. 54–401.
30. Christiansen KL, Mulvany MJ. Location of resistance arteries. *J Vasc Res* 2001; 38: 1–12.