

# La variabilità della pressione arteriosa

Gianfranco Parati, Elena Tortorici, Fabio Glavina, Daniela Zaniboni, Selene Gritti, Antonella Gropelli, Paolo Castiglioni, Marco Di Rienzo, Giuseppe Mancia

Laboratorio Ricerche Cardiologiche, Istituto Auxologico Italiano; Clinica Medica, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano

## Key words:

Arterial baroreflex; Autonomic nervous system; Blood pressure monitoring; Blood pressure variability; Hypertension.

This review deals with a number of issues related to blood pressure variability. These include: historical aspects, with reference to the first pioneering observations; methodological aspects, focusing on the different methods for quantifying blood pressure variability; description of the characteristics of blood pressure variability over the 24 hours; mechanisms involved in determining the different magnitude of this phenomenon in different subjects, such as behavioral factors, central and reflex neural influences, humoral and mechanical factors; blood pressure variability as a probe to assess spontaneous baroreflex sensitivity; effects of aging and hypertension on blood pressure variability, with a discussion of the clinical relevance of this phenomenon in the prognostic evaluation of patients; effects of drugs on blood pressure variability. Finally methodological aspects related to the use of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of blood pressure variability are discussed.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (5): 455-471)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 24 marzo 2001; accettato il 30 marzo 2001.

## Per la corrispondenza:

Prof. Gianfranco Parati

Laboratorio Ricerche  
Cardiologiche  
Istituto Auxologico Italiano  
Università degli Studi  
Milano-Bicocca  
Via Spagnoletto, 3  
20149 Milano  
E-mail:  
gianfranco.parati@  
unimib.it

## Introduzione e aspetti storici

La prima descrizione del fatto che la pressione arteriosa (PA) potesse subire variazioni nel corso della giornata fu probabilmente effettuata da Stephen Hales<sup>1</sup> il quale, già nel 1733, riportò come la PA nel cavallo subisse delle fluttuazioni indotte dall'attività respiratoria. Hales fu così impressionato da questo fenomeno da concludere come la PA non potesse essere "mai esattamente la stessa, nell'arco di due minuti, attraverso l'intera vita di un animale". Nel corso del XVIII e del XIX secolo un largo numero di scienziati, tra i quali Von Haller, Marey, Herisson, Dudgeon, Ludwig, Mayer e altri<sup>2</sup>, diedero prova sperimentale del fatto che la PA è un parametro altamente variabile anche nell'uomo, ed inoltre studiarono la natura delle oscillazioni della PA negli animali da esperimento. Nell'uomo, tuttavia, si poterono ottenere solo osservazioni sporadiche, grazie all'utilizzo di strumenti pionieristici che cercavano di riprodurre l'onda di polso arterioso in modo non invasivo, nella maggior parte dei casi in assenza di qualsiasi calibrazione, e quindi non adatti a fornire informazioni quantitative sulla variabilità della PA.

Le prime misurazioni quantitative non invasive nell'uomo furono ottenute solamente alla fine del XIX secolo in Italia<sup>3</sup>, grazie a Scipione Riva-Rocci, il quale nel

1897 descrisse in modo chiaro l'ampiezza e la frequenza delle fluttuazioni di PA che avvengono nell'uomo sia nell'arco di brevi intervalli di tempo, sia su intervalli di tempo più prolungati.

Un grande salto di qualità in questo campo, comunque, fu possibile solo negli anni '60, grazie all'introduzione da parte di un gruppo di ricercatori britannici di una tecnica per il monitoraggio intrarterioso della PA, conosciuto come la "tecnica Oxford"<sup>4</sup>.

## Metodi per misurare la variabilità della pressione arteriosa

La variabilità della PA può essere quantificata usando differenti tecniche<sup>2,5</sup> la più semplice delle quali consiste nel calcolare la deviazione standard (DS) dei valori medi della PA sistolica, diastolica o media di un dato periodo di registrazione. La DS della media di una serie di valori di PA è un potente indice della loro variabilità poiché, assumendo una distribuzione normale, circa il 98% dell'intero segnale "cade" all'interno dell'intervallo "media  $\pm$  2 DS". Nonostante questo, tale parametro statistico non può fornire informazioni sulla distribuzione dei singoli valori dai quali viene calcolato.

Altre misure che possono essere espressione di variabilità della PA sono il range

dei valori di PA misurati nelle 24 ore, la differenza tra la media diurna e quella notturna e le potenze spettrali calcolate dall'analisi delle fluttuazioni della PA.

L'analisi spettrale della variabilità della PA, così come per la frequenza cardiaca, può essere ottenuta per mezzo di almeno due differenti tecniche<sup>6</sup>: un approccio focalizzato sulle fluttuazioni relativamente "veloci" di PA (e frequenza cardiaca), considerando periodi di tempo < 30 s, e la cosiddetta analisi spettrale "broad band".

L'approccio focalizzato su componenti spettrali di PA e frequenza cardiaca con frequenze comprese tra 0.025 e 0.5 Hz è basato sull'assunzione che, in questo range di frequenze, queste specifiche fluttuazioni di PA o frequenza cardiaca possano riflettere la natura di precisi meccanismi di controllo cardiovascolare<sup>6-12</sup>. Infatti, gli spettri della PA derivati da questa regione di frequenze sono caratterizzati dalla presenza sia di una potenza "diffusa", che riflette la presenza di fluttuazioni irregolari, sia di picchi regolari (di solito due), che corrispondono a oscillazioni ritmiche. Un chiaro picco viene abitualmente individuato alla frequenza respiratoria, intorno agli 0.25-0.3 Hz, mentre altre componenti spettrali spesso si raggruppano intorno agli 0.1-0.04 Hz.

L'analisi dei suddetti picchi spettrali può essere eseguita con l'algoritmo della trasformata rapida di Fourier, ossia dividendo lo spettro in differenti bande di frequenze ed integrando le densità delle potenze spettrali di PA e frequenza cardiaca per ogni banda, o mediante tecnica autoregressiva, la quale fornisce una descrizione analitica dei picchi spettrali (quantificando la loro potenza e la loro frequenza centrale). Quest'ultima è ottenuta mediante modellizzazione matematica dei dati grezzi effettuata sulla base di ipotesi preesistenti, con un grado variabile di "smoothing" dei dati in funzione dell'ordine selezionato del modello autoregressivo<sup>6,13</sup>. L'analisi dei picchi spettrali di PA e frequenza cardiaca a 0.1 e a 0.3 Hz ha riscosso grande interesse tra i fisiologi ed i clinici perché questi picchi sembrano riflettere alcuni aspetti della regolazione nervosa autonoma cardiovascolare. In particolare, le componenti respiratorie della PA sembrano riflettere gli effetti meccanici della respirazione, mediati in parte anche dalla modulazione respiratoria parasimpatica sulla frequenza cardiaca, mentre le componenti spettrali della PA a frequenze comprese tra 0.1 e 0.04 Hz sembrano riflettere la modulazione simpatica delle resistenze periferiche dovuta a influenze nervose centrali<sup>12,13</sup> e/o riflesse<sup>14-16</sup>. Grazie a differenti approcci per l'analisi spettrale "tempo-variante", le variazioni nel tempo della potenza di questi picchi possono essere attualmente seguite dinamicamente durante il periodo di acquisizione dei dati, ottenendo così un quadro completo delle variazioni nell'arco delle 24 ore delle suddette potenze spettrali della PA e della frequenza cardiaca in relazione ai diversi comportamenti caratteristici della vita quotidiana<sup>17-19</sup>.

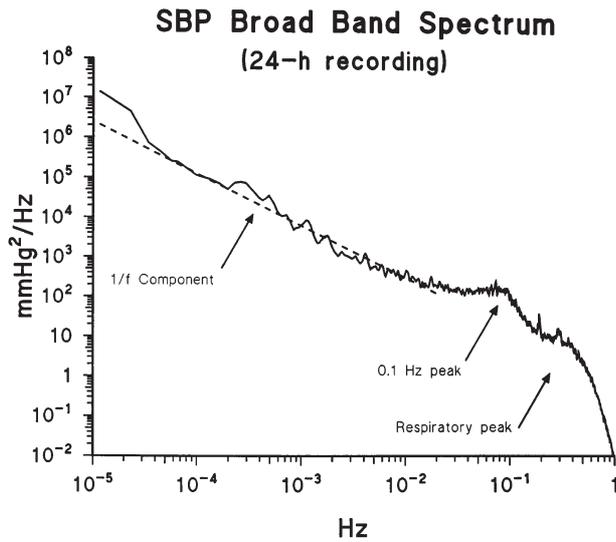
L'altro approccio, che si basa sulle tecniche di analisi spettrale "broad band", permette di valutare non solo

le oscillazioni della PA o della frequenza cardiaca che risultano in picchi ben distinti nello spettro, ma anche le fluttuazioni non ritmiche, che risultano negli spettri della PA e della frequenza cardiaca come "potenza spettrale diffusa". Diversamente dall'analisi centrata sui picchi spettrali, questo metodo permette di quantificare allo stesso tempo sia le componenti spettrali "veloci" della variabilità di PA e frequenza cardiaca sopra ricordate (quelle cioè con frequenza > 0.025 Hz), sia le oscillazioni di PA e frequenza cardiaca che sono caratterizzate da frequenze più basse, quelle cioè con periodi che oscillano da alcuni minuti a qualche ora<sup>20</sup>. Effettivamente questi ultimi componenti spettrali di PA e di frequenza cardiaca (talvolta denominati componenti a bassissima frequenza), hanno progressivamente sollevato sempre più interesse, in seguito all'ipotesi che essi non rappresentino un "rumore" indesiderato nei segnali biologici, ma riflettano a loro volta le caratteristiche dei meccanismi di controllo cardiovascolare. Questo è stato dimostrato attraverso studi effettuati sia sugli animali che sull'uomo più di 15 anni fa<sup>20-23</sup>. Una caratteristica degna di nota di queste componenti a bassissima frequenza è che quando vengono raffigurate graficamente su una scala logaritmica spesso rivelano un comportamento "1/f", vale a dire che la loro potenza è inversamente proporzionale alla frequenza di oscillazione<sup>24-26</sup>. Quindi il calcolo dei parametri (pendenza e intercetta) della linea di regressione 1/f che modella gli spettri "broad band" di PA o di frequenza cardiaca rappresenta un metodo ulteriore per descrivere in maniera concisa le caratteristiche della variabilità in questi segnali per tutto il periodo di registrazione, andando da alcuni minuti fino all'intero arco delle 24 ore (Fig. 1)<sup>6</sup>.

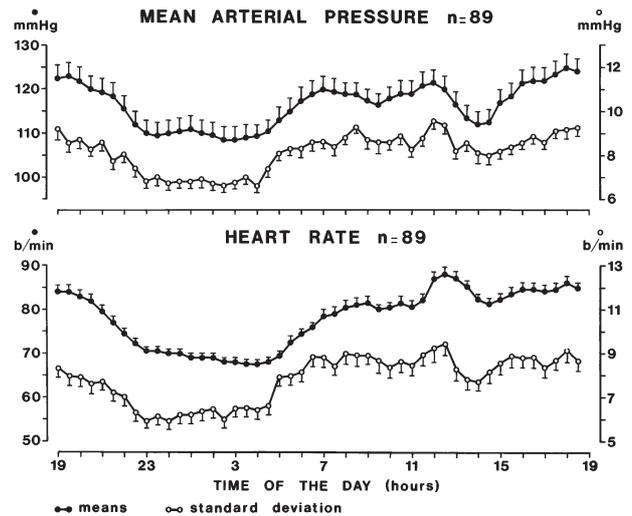
Occorre sottolineare che tutti i metodi per la misurazione della variabilità della PA descritti sopra condividono il limite comune di non essere in grado di quantificare le variazioni della PA che avvengono nell'arco di giorni, di settimane, di mesi, ecc., e quindi di fornire una valutazione effettiva delle variazioni di PA veramente a lungo termine.

### **Caratteristiche della variabilità della pressione arteriosa durante 24 ore**

La variabilità media della PA nell'arco delle 24 ore è nell'ordine del 10% del valore medio di pressione del periodo considerato, con ampie differenze da soggetto a soggetto. In valore assoluto (DS) la variabilità è maggiore per la PA sistolica rispetto a quella diastolica, mentre come percentuale del valore medio delle 24 ore la variabilità della PA sistolica e diastolica è simile<sup>27,28</sup>. La variabilità della PA relativamente a lungo termine (variabilità tra le mezz'ore) normalmente supera la variabilità della PA a breve termine (entro le mezz'ore). La maggiore ampiezza delle fluttuazioni a lungo termine rispetto a quelle a breve termine sia della PA che della frequenza cardiaca rispecchia il comportamento



**Figura 1.** Il grafico mostra lo spettro a banda ampia della pressione arteriosa sistolica (SBP) ottenuto dall'analisi di una registrazione dinamica intrarteriosa di 24 ore della pressione effettuata su un soggetto normoteso volontario. Sono prese in considerazione le componenti spettrali con frequenze comprese tra 1 e approssimativamente 0.000023 Hz (con periodi che oscillano da 1 s a 12 ore). La linea continua si riferisce alle potenze spettrali effettive; la linea discontinua è la linea 1/f che modella lo spettro nell'intervallo di frequenza dove il modello 1/f si applica in maniera appropriata. Da Parati et al.<sup>6</sup>, modificata.



**Figura 2.** Profilo di 24 ore della pressione arteriosa media. I cerchi scuri raffigurano la media della pressione arteriosa e dei valori della frequenza cardiaca ottenuti separatamente per le 48 mezz'ore di una registrazione di 24 ore intrarteriosa. I cerchi vuoti rappresentano la variabilità assoluta corrispondente (deviazioni standard). La scala dei valori medi si trova a sinistra, quella della variabilità a destra. I dati sono indicati come medie  $\pm$  SE per 89 soggetti. Da Mancia et al.<sup>28</sup>, modificata.

1/f sopra menzionato dei rispettivi spettri<sup>24-26</sup>. In altre parole quanto più bassa è la frequenza di un dato componente spettrale della variabilità in un segnale, maggiore è la sua energia.

La variabilità della PA a breve termine subisce grandi variazioni nell'arco delle 24 ore, con valori più alti durante il giorno rispetto alla notte, esattamente in linea con le differenze tra il giorno e la notte dei livelli di media della PA. Va anche riferito che, per ciascuna delle 48 mezz'ore che caratterizzano un periodo di registrazione di 24 ore, la variabilità della PA a breve termine mostra una relazione positiva con i corrispondenti valori medi (Fig. 2)<sup>28</sup>.

### I meccanismi della variabilità della pressione arteriosa

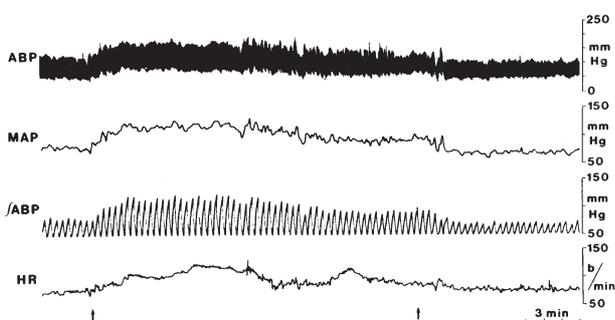
**Comportamento e pressione arteriosa.** La variabilità della PA è fortemente regolata da influenze comportamentali a vari livelli<sup>2</sup>. Un classico esempio di comportamento che riduce la PA è il sonno, specialmente nello stadio III-IV<sup>29,30</sup>. Questo non è il caso del sonno REM, durante il quale possono verificarsi spiccate oscillazioni di PA, provocate da aumenti periodici dell'attività del sistema simpatico<sup>31</sup>. L'ipotensione provocata dal sonno è decisamente marcata, con riduzioni della PA fino a 20 mmHg rispetto ai valori del giorno e questo indipendentemente dal momento in cui si è verificato il sonno, sia esso durante il giorno o la notte (Fig. 2)<sup>28</sup>. Ciò porterebbe ad escludere un qualsiasi ruolo importante dei ritmi circadiani intrinseci nel deter-

minare le variazioni diurne e notturne della PA. Alterazioni nell'oscillazione giorno-notte della PA e dei valori della frequenza cardiaca possono verificarsi infatti in maniera evidente nei turnisti, quando essi invertono i periodi di lavoro e di sonno tra giorno e notte<sup>2,29</sup>. Inoltre, possono realizzarsi alterazioni nella normale riduzione dei livelli di PA notturna in pazienti con ipertensione secondaria legata a malattie renali, endocrine, respiratorie e nervose o in seguito alla somministrazione di medicinali quali corticosteroidi, ciclosporina, pillola contraccettiva<sup>2,32</sup>. Tuttavia questi dati non dovrebbero portare alla conclusione che la mancata riduzione notturna della PA sia una caratteristica distintiva dell'ipertensione arteriosa secondaria, in quanto si può osservare un fenomeno simile anche in circa il 20% dei soggetti con ipertensione arteriosa essenziale<sup>2</sup>.

Un grande numero di influenze comportamentali sono in grado di aumentare la PA e tra queste ricordiamo l'esercizio fisico, le emozioni e i rapporti sessuali. Le conseguenze delle emozioni sulla PA si sono dimostrate essere marcate e prolungate<sup>5</sup>. Una situazione ad elevato contenuto emotivo che è più direttamente attinente all'ipertensione arteriosa è il momento della visita medica stessa, durante la quale vengono effettuate dal medico le usuali misurazioni sfigmomanometriche della PA. Questo fenomeno, noto come "effetto camicia bianca"<sup>33,34</sup>, è stato quantificato per la prima volta usando la registrazione dinamica intrarteriosa della PA in pazienti nei quali la valutazione sfigmomanometrica di routine (3 o 4 misurazioni completate entro 10 o 15 min) era eseguita da un medico sconosciuto ai pazienti. L'arrivo del dottore causava un rialzo immedia-

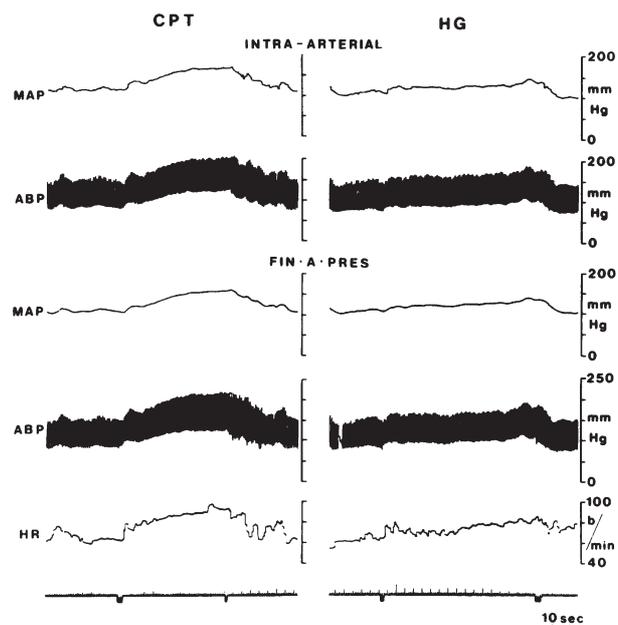
to della PA, equivalente ad un aumento medio dei valori sistolici e diastolici rispettivamente di  $26.7 \pm 2.3$  e  $14.9 \pm 1.6$  mmHg al di sopra dei valori intrarteriosi misurati prima dell'arrivo del medico. Queste reazioni pressorie (la cui natura emozionale è confermata da una concomitante e marcata tachicardia) (Fig. 3)<sup>35</sup> raggiungevano il massimo entro 1-4 min, poi la PA diminuiva ma rimaneva ancora su livelli più alti di quelli rilevati sul tracciato dopo i 15 min della visita, per poi tornare ai valori antecedenti alla visita con rapidità variabile da individuo a individuo (1-10 min) dopo il congedo del medico. Quindi influenze emozionali possono indurre il medico a sovrastimare la PA di un paziente tutte le volte che vengano prese in considerazione per un giudizio clinico valutazioni dei valori pressori basate solo su affrettate misurazioni effettuate all'inizio della visita. Questa sovrastima è clinicamente importante anche perché l'entità della reazione pressoria che si verifica durante la visita medica a) mostra enormi differenze interindividuali<sup>35</sup>, b) non è facilmente correggibile in quanto non è legata all'età del paziente, al sesso, ai valori di PA e di frequenza cardiaca basali, o alla variabilità della PA a breve e lungo termine<sup>36</sup>, e c) non mostra alcuna attenuazione per lo meno durante quattro visite effettuate da uno stesso medico per un periodo di registrazione di 48 ore<sup>36</sup>. Tutto ciò implica un errore che quindi non è solo ampio e variabile tra i soggetti, ma è anche imprevedibile e non facile da escludere. Tale errore può seriamente interferire con la diagnosi dell'ipertensione, con la decisione clinica di instaurare un trattamento antipertensivo e, cosa non secondaria, con la valutazione dell'efficacia del trattamento stesso.

Infine bisogna considerare che la reattività di PA e frequenza cardiaca agli stress di laboratorio e/o agli stress della vita quotidiana è stata ripetutamente indicata come mezzo per quantificare la reattività simpatica integrata in condizioni cliniche diverse tipica di un dato soggetto<sup>2</sup>.



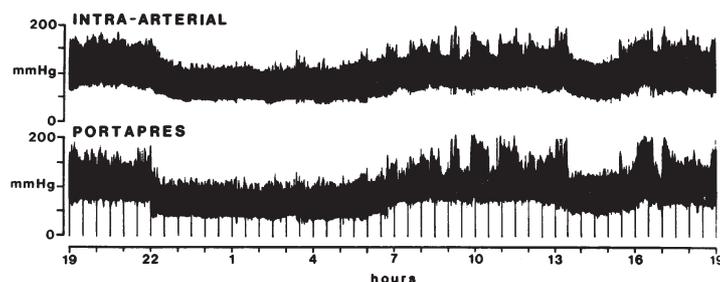
**Figura 3.** Tracciato originale della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca durante 15 min mentre il medico si trova a fianco del letto del paziente e gli misura la pressione arteriosa con il metodo sfigmomanometrico per 4 volte. Le frecce indicano l'inizio e la fine della visita. ABP = pressione arteriosa pulsatile; HR = frequenza cardiaca; MAP = pressione arteriosa media; JABP = pressione arteriosa integrata su 10 s. Da Mancina et al.<sup>35</sup>, per gentile concessione.

Tutte queste osservazioni ovviamente necessitano di essere riconfermate su un numero più ampio di soggetti, e questo è oggi possibile grazie allo sviluppo di tecniche non invasive per un monitoraggio continuo della PA, mediante piccoli manicotti applicati ad un dito della mano (Finapres, Ohmeda)<sup>37-41</sup>. Così, attraverso questo metodo, è possibile ottenere una valutazione battito a battito sia delle variazioni spontanee della PA che delle variazioni pressorie indotte da stimoli noti per la loro capacità di determinare modificazioni significative nel tono vasomotore. E questa valutazione, in uno studio di validazione della metodica effettuato dal nostro gruppo mediante associazione con simultanea registrazione invasiva, si è dimostrata essere molto simile a quella ottenuta mediante un catetere intrarterioso (Fig. 4)<sup>39,41</sup>. È ora disponibile anche una versione portatile di questo dispositivo (Portapres, TNO, Amsterdam, Olanda), che è in grado di riprodurre accuratamente le variazioni intrarteriose della pressione durante le 24 ore anche in condizioni dinamiche (Fig. 5)<sup>2,40</sup>.



**Figura 4.** Tracciato originale di pressione intrarteriosa (pannelli superiori) e di pressione digitale (pannelli inferiori) di un paziente sottoposto a test pressorio al freddo (CPT) e ad esercizio isometrico (HG). Abbreviazioni come in figura 3. Da Parati et al.<sup>39</sup>, per gentile concessione

**Variazioni ad origine "non comportamentale" della pressione arteriosa.** Un attento esame dei tracciati intrarteriosi della PA nelle 24 ore ha rivelato oscillazioni transitorie dei valori pressori, apparentemente non provocate direttamente da alterazioni di comportamento, attività mentale, stato emozionale o stimoli ambientali. Vi sono evidenze a sostegno dell'ipotesi che queste oscillazioni, spesso correlate a oscillazioni simili nella frequenza cardiaca, sono da associare a diverse tipolo-



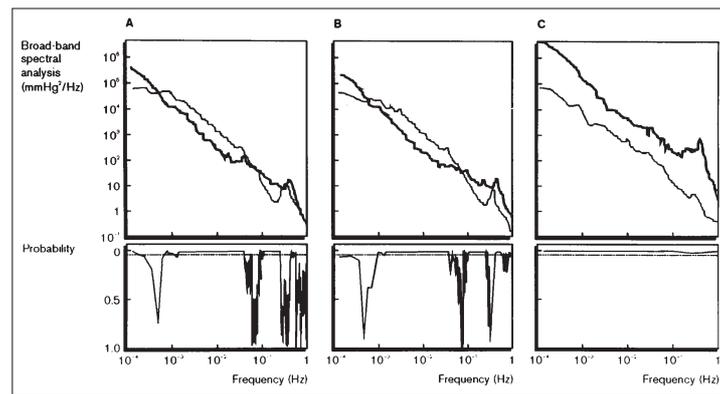
**Figura 5.** Registrazione non invasiva battito a battito di 24 ore della pressione arteriosa mediante Portapres messa a confronto con la registrazione della pressione intrarteriosa dinamica di 24 ore ottenuta simultaneamente. Da Mancina et al.<sup>2</sup>, per gentile concessione.

gie di modulazione nervosa autonoma del sistema cardiovascolare.

Esempi tipici di queste oscillazioni ad origine “non comportamentale” nella PA e nella frequenza cardiaca sono quelle associate alla respirazione, che presentano un periodo di circa 3 s (cioè con una frequenza di circa 0.25 Hz), ed il cosiddetto “ritmo dei 10 s”. Quest’ultimo corrisponde alle onde di Mayer, vale a dire oscillazioni di PA che si verificano a frequenze più lente di quelle del ritmo respiratorio (normalmente tra 0.04 e 0.14 Hz) e che sono in relazione a fluttuazioni dell’attività vasomotoria<sup>2,41</sup>. Queste oscillazioni, comunemente denominate oscillazioni “a bassa frequenza”, sembrano riflettere la modulazione vasomotoria simpatica<sup>6,11,42,43</sup>, anche per la loro correlazione con simili oscillazioni registrate nell’attività nervosa simpatica efferente<sup>43</sup>. Va tuttavia sottolineato che questo non sempre rappresenta la norma, in quanto variazioni in queste potenze spettrali non sempre vanno di pari passo con variazioni di altri indici di attività simpatica e permangono in animali dopo simpaticectomia chimica e farmacologica<sup>44-48</sup>. Si può inoltre affermare che queste componenti spettrali delle potenze di PA possono anche essere il risultato di una risonanza nell’arco baroriflesso (cioè un arco costituito da afferenze barocettive, integrazione centrale, efferenze ai vasi periferici attraverso i nervi simpatici)<sup>13,14</sup>, perché, come già ricordato, queste potenze si riducono negli animali da esperimento che hanno subito un intervento chirurgico di denervazione seno-aortica. Quindi queste fluttuazioni possono rispecchiare modalità complesse di regolazione cardiovascolare nervosa autonoma, in cui possono verosimilmente avere un ruolo numerosi meccanismi sia di natura centrale che riflessa. In ogni caso esse sono un fenomeno importante la cui analisi può fornirci informazioni più approfondite sulla regolazione cardiovascolare, anche utilizzando metodiche non invasive. Recenti progressi in questo campo sono stati possibili grazie allo sviluppo di modelli di analisi multivariata che consentono di valutare le complesse interazioni tra PA, frequenza cardiaca e altri segnali (ad esempio la respirazione) nel dominio del tempo o in quello della frequenza. Esempi di tecniche che si basano su questi modelli sono: 1) la valutazione del guadagno e della relazione di fase che caratterizzano la funzione di trasferi-

mento tra respirazione e variazioni di PA o di frequenza cardiaca; 2) l’analisi della relazione tra componenti specifiche della variabilità di PA e di intervallo cardiaco nel dominio del tempo (tecnica delle sequenze) o nel dominio della frequenza, per ottenere una valutazione dinamica della sensibilità barocettiva “spontanea”, e 3) la valutazione della relazione tra la PA e l’intervallo cardiaco in modalità a “circuitto chiuso” sia attraverso modelli dinamici autoregressivi (i modelli ARMA)<sup>49,50</sup> che attraverso le metodiche basate sulla funzione di trasferimento di Fourier. È opportuno ricordare che i meccanismi responsabili delle oscillazioni di PA che avvengono a frequenze bassissime (specificatamente a frequenze più basse di quelle delle onde di Mayer e che oscillano tra 0.02 e 0.04 Hz) sono ancora poco conosciuti, sebbene si presupponga il coinvolgimento dell’asse renina-angiotensina, di fattori endoteliali e delle influenze locali legate alla termoregolazione<sup>9,51-53</sup>.

**Variabilità di pressione arteriosa e baroriflesso arterioso.** Oltre alle differenze comportamentali e di modulazione cardiovascolare nervosa centrale<sup>5,54,55</sup>, un’altra possibile spiegazione delle differenze interindividuali nella variabilità di PA è il verificarsi di differenze di sensibilità del baroriflesso arterioso. Effettivamente è stato dimostrato che questo riflesso esercita un’importante azione tampone sulla variabilità spontanea della PA negli animali non anestetizzati<sup>56-58</sup>, mentre se viene disattivato, mediante la resezione delle afferenze nervose dal seno carotideo e dei nervi aortici, si ottiene un aumento impressionante dell’ampiezza delle oscillazioni della PA (Fig. 6)<sup>20</sup>. Inoltre si può dimostrare che esiste una relazione inversa tra la sensibilità del riflesso barocettivo misurato tramite le odierne tecniche disponibili<sup>59</sup>, e la variabilità della PA, quantificata come DS della PA ottenuta attraverso la registrazione intrarteriosa di 24 ore<sup>55,60-62</sup>. Al contrario la sensibilità barocettiva mostra quasi sempre una relazione diretta significativa con la variabilità della frequenza cardiaca misurata ancora come DS del valore medio di frequenza cardiaca delle 24 ore o comunque dell’intero periodo di registrazione<sup>60</sup>. Questa osservazione (che concorda con la riduzione della variabilità della frequenza cardiaca rilevata negli animali con denervazione seno-aortica), suggerisce che il baroriflesso esercita un effetto favo-



**Figura 6.** Risultati dell'analisi spettrale ad ampia banda di pressione arteriosa sistolica (A), pressione arteriosa diastolica (B) e intervallo cardiaco (C); nella parte superiore si trovano le bande spettrali ampie calcolate come medie relative alla condizione di base (animale intatto) (linea spessa) e alla condizione di denervazione seno-aortica (linea sottile); nella parte inferiore si trova la probabilità  $p$  dell'ipotesi nulla per le differenze tra le medie delle potenze spettrali delle due situazioni (intatto vs denervazione); il livello di significatività statistica ( $p = 0.05$ ) è rappresentato dalla linea punteggiata orizzontale; le differenze di potenza sono statisticamente significative se i corrispondenti valori  $p$  rientrano nella zona sopra la linea punteggiata. Da Di Rienzo et al.<sup>20</sup>, per gentile concessione.

rente la variabilità della frequenza cardiaca nell'arco delle 24 ore<sup>56</sup> e questo potrebbe essere un mezzo mediante il quale il baroriflesso induce variazioni nella gittata cardiaca che contribuiscono a stabilizzare la PA.

Gli studi che hanno valutato il coinvolgimento del baroriflesso nella regolazione della variabilità della PA hanno indagato tre ulteriori aspetti del problema: a) se la modulazione della frequenza cardiaca (e della gittata cardiaca) può spiegare in tutto o in parte l'effetto stabilizzante del baroriflesso sulla PA; b) se questo effetto rappresenti il meccanismo più importante coinvolto nel determinare l'entità della variabilità di PA; c) quali sono gli effetti del baroriflesso arterioso sui vari componenti di frequenza, identificati dall'analisi spettrale, che contribuiscono alla varianza totale di PA.

Per quanto riguarda il primo aspetto si è riscontrato che una riduzione della variabilità di frequenza cardiaca indotta dall'atropina nel ratto è seguita da un aumento della variabilità di PA<sup>63</sup> e che quest'ultima è maggiore negli animali nei quali la variabilità di frequenza cardiaca è minore e viceversa<sup>62</sup>. Questi risultati suggeriscono che variazioni di frequenza cardiaca sono importanti per il raggiungimento di una stabilizzazione della PA. Tuttavia si è anche notato che nei gatti<sup>2</sup> e nell'uomo<sup>64</sup> la variabilità di PA non aumenta se si riduce la variabilità di frequenza cardiaca attraverso la somministrazione di atropina o se si eliminano le sue variazioni tramite stimolazione cardiaca con pacing elettrico<sup>65</sup>. Questi dati indicano pertanto che la variabilità della PA non dipende in modo critico dalla regolazione della frequenza cardiaca, e che quindi l'effetto stabilizzante sulla PA è essenzialmente spiegato dall'influenza del baroriflesso sui vasi arteriosi piuttosto che non sull'attività del cuore.

Il secondo aspetto si riferisce all'importanza dell'effetto stabilizzante del baroriflesso arterioso sulla PA e alla sua responsabilità nel determinare le differenze interindividuali nelle variazioni spontanee di PA. In

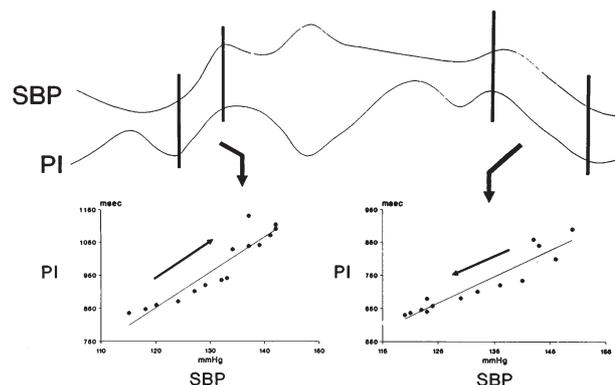
quest'ottica bisogna sottolineare che, in tutti gli studi che hanno trattato questo problema, le correlazioni inverse tra variabilità interindividuale di PA e sensibilità del baroriflesso sono state caratterizzate da coefficienti di correlazione relativamente bassi (range 0.3-0.5), il che suggerisce un coinvolgimento anche di fattori diversi dal baroriflesso. La possibilità di alterare notevolmente la PA e la sua variabilità a breve termine mediante modificazioni comportamentali, implica che questi altri fattori possano avere origine all'interno del sistema nervoso centrale. Questo è ulteriormente supportato dall'osservazione che negli animali<sup>66,67</sup> e nell'uomo<sup>28</sup> i valori medi e la variabilità a breve-medio termine (entro 30 min) della PA sono direttamente correlati ai valori medi e alla variabilità della frequenza cardiaca (Fig. 2). Quindi questa relazione probabilmente riflette l'intervento di fattori che modulano, parallelamente, cuore e vasi sanguigni e che prevalgono sulle influenze del baroriflesso sotto la cui spinta le attività di tali organi cambierebbero in direzione opposta. Anche se sembra ragionevole che questa modulazione parallela abbia origine nel sistema nervoso centrale, vanno prese in considerazione anche le influenze periferiche che agiscono con modalità simili sulle funzioni cardiache e vascolari (afferenze muscolari, afferenze simpatiche)<sup>68,69</sup>.

Recentemente sono state ottenute informazioni sugli effetti del baroriflesso arterioso sulle differenti componenti spettrali che contribuiscono alla variabilità globale di PA e intervallo cardiaco (cioè il reciproco della frequenza cardiaca), quantificate mediante analisi spettrale "a banda ampia" in animali in condizioni controllate e dopo denervazione chirurgica seno-aortica<sup>20-22,56</sup>. Come è mostrato nella figura 6<sup>20</sup> la denervazione dei barorecettori è responsabile di modificazioni in tutte le componenti spettrali di PA sistolica e di intervallo cardiaco suggerendo il coinvolgimento della modulazione baroriflessa nell'origine non solo delle componenti più

veloci della PA e della variabilità di intervallo cardiaco (con frequenze > 0.025 Hz), ma anche delle componenti più lente. In particolare il baroriflesso sembra avere un ruolo pro-oscillatorio sull'intervallo cardiaco teoricamente a qualsiasi frequenza, come è mostrato dalla riduzione omogenea della potenza di tutte le componenti spettrali dell'intervallo cardiaco dopo la denervazione chirurgica seno-aortica. Al contrario l'influenza del baroriflesso sulle componenti spettrali di PA sistolica sembra essere molto più complessa. Infatti sembra che il baroriflesso abbia un ruolo diverso sulle oscillazioni di PA a seconda della loro frequenza: esercita un effetto trascurabile sulle componenti respiratorie, un'azione tampone nell'intervallo di frequenza compreso tra 0.05 e 0.005 Hz e un paradossale ruolo pro-oscillatorio intorno a 0.1 Hz e a frequenze bassissime. Il ruolo pro-oscillatorio esercitato dal baroriflesso intorno a 0.1 Hz è in linea con l'ipotesi proposta da Wesseling et al. che il picco spettrale normalmente osservato a questa frequenza potrebbe essere dovuto a una risonanza nell'arco baroriflesso<sup>2</sup>. I fattori responsabili delle influenze pro-oscillatorie esercitate dal baroriflesso sulle componenti più lente della variabilità della PA sono ancora poco noti. Possibili meccanismi includono l'influenza baroriflessa sui fattori umorali coinvolti nella regolazione cardiovascolare, oppure il verificarsi di una lenta modulazione del guadagno del baroriflesso da parte di fattori endogeni o esogeni.

*Valutazione dinamica della sensibilità del baroriflesso attraverso l'analisi della variabilità della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca.* I modelli multivariati sopra menzionati sono stati applicati anche all'analisi dinamica del baroriflesso. Ciò è stato effettuato mediante analisi computerizzata, nel dominio del tempo o in quello della frequenza, delle oscillazioni di PA e di frequenza cardiaca che avvengono spontaneamente durante il periodo di registrazione<sup>59,70</sup>.

Attraverso l'analisi computerizzata delle registrazioni continue di PA e di frequenza cardiaca nel dominio del tempo, è possibile identificare sequenze di battiti cardiaci consecutivi caratterizzate da aumenti progressivi e in relazione lineare di PA sistolica e di intervallo cardiaco (sequenze di ipertensione-bradicardia, +PI/+SBP) o da riduzioni progressive e linearmente correlate di PA sistolica e di intervallo cardiaco (sequenze di ipotensione/tachicardia, -PI/-SBP) (Fig. 7)<sup>59</sup>. Come è stato fatto per la tecnica di laboratorio basata sull'iniezione di farmaci vasoattivi, la pendenza della linea di regressione tra le variazioni di PA sistolica e le variazioni riflesse di intervallo cardiaco è considerata come indice della sensibilità del controllo baroriflesso del cuore<sup>59,71,72</sup>. Queste sequenze nel gatto scompaiono completamente in seguito all'intervento di denervazione chirurgica seno-aortica<sup>71,73</sup>, e questo dimostra la loro dipendenza dal baroriflesso arterioso e giustifica l'impiego di questo approccio nell'analisi dinamica delle modificazioni nella sensibilità del baroriflesso che avvengono durante le diverse attività compor-



**Figura 7.** Il disegno schematico illustra le sequenze di ipertensione/bradicardia e di ipotensione/tachicardia descritte nel testo. È anche raffigurata la linea di regressione corrispondente tra le variazioni di pressione arteriosa sistolica (SBP) e le variazioni di intervallo cardiaco (PI). Da Parati et al.<sup>59</sup>, per gentile concessione.

tamentali della vita di tutti i giorni<sup>72-75</sup>. Durante una registrazione intrarteriosa di 24 ore di PA effettuata su un soggetto normoteso, si possono osservare diverse centinaia di sequenze sia +PI/+SBP che -PI/-SBP. La pendenza di queste sequenze mostra continui cambiamenti nel tempo e marcate differenze tra il giorno e la notte. In particolare si può osservare un aumento notevole nella pendenza della retta di regressione delle sequenze (vale a dire nella sensibilità del baroriflesso) andando dalla veglia al sonno, sia quando questo avvenga di notte che durante l'eventuale riposo pomeridiano. Nei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale il numero di queste sequenze nelle 24 ore è significativamente ridotto e, cosa ancora più importante, la pendenza delle sequenze è notevolmente meno ripida rispetto ai soggetti normotesi, indicando una ridotta sensibilità nel controllo barocettivo riflesso del cuore. Degno di interesse è il fatto che l'alterazione del controllo baroriflesso della frequenza cardiaca che caratterizza i pazienti con ipertensione arteriosa essenziale non consiste solo in una riduzione della pendenza media delle sequenze nelle 24 ore, ma anche in un peggioramento della sua modulazione tra il giorno e la notte (cioè in una notevole attenuazione dell'aumento della sensibilità baroriflessa osservata durante la notte in soggetti normotesi) (Fig. 8)<sup>72</sup>. Simili alterazioni di modulazione della sensibilità baroriflessa nell'arco delle 24 ore sono state osservate in individui anziani quando sono messi a confronto con soggetti giovani<sup>75</sup>.

La sensibilità spontanea del controllo baroriflesso della frequenza cardiaca può essere valutata anche nel dominio della frequenza calcolando il modulo del cross-spettro<sup>76</sup> o la radice quadrata del rapporto<sup>70,73,77</sup> tra le potenze spettrali di PA e le potenze di frequenza cardiaca nelle regioni di frequenza dove queste potenze sono coerenti, e cioè linearmente correlate tra loro. Ciò normalmente avviene nelle regioni di frequenza vicino a 0.1 e 0.25 Hz. Tuttavia la coerenza tra PA e frequenza cardiaca attorno a 0.25 Hz non sembra essere principalmente dovuta a un accoppiamento tra PA e frequenza cardiaca

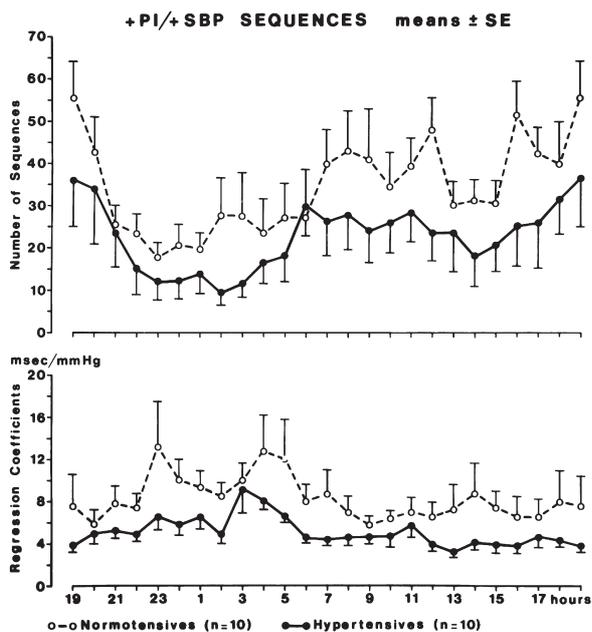


Figura 8. Numero e coefficiente medio di regressione (o pendenza) delle sequenze +PI/+SBP durante ogni ora di una registrazione di 24 ore. I dati sono mostrati separatamente come medie  $\pm$  SE in pazienti normotesi e ipertesi. Le sequenze di diversa durata sono considerate insieme. Abbreviazioni come in figura 7. Da Parati et al.<sup>72</sup>, per gentile concessione.

mediato dal baroriflesso, in quanto persiste, almeno parzialmente, anche nei gatti denervati<sup>20,70,78</sup>. Quindi l'analisi congiunta delle potenze spettrali di PA e frequenza cardiaca vicino a 0.1 Hz potrebbe fornire un indice più specifico della sensibilità del baroriflesso rispetto all'analisi delle componenti spettrali alla frequenza respiratoria. Come nel caso della pendenza delle sequenze, anche questo indice spettrale di sensibilità barocettiva (denominato coefficiente alfa) rivela una chiara modulazione nelle 24 ore in pazienti normotesi con un aumento evidente durante il sonno notturno. Analogamente a quanto osservato per la pendenza delle sequenze, sia il valore medio del coefficiente alfa nelle 24 ore che la sua modulazione giorno-notte sono notevolmente ridotti nei soggetti ipertesi e in quelli anziani<sup>70,73,75</sup>.

È interessante notare che l'informazione fornita dai metodi nel dominio del tempo e della frequenza sulle alterazioni che caratterizzano nelle 24 ore la dinamica della funzione baroriflessa in queste condizioni è in gran parte comparabile (Fig. 9)<sup>70</sup>.

Le osservazioni di cui sopra ci permettono pertanto di concludere che l'analisi computerizzata dell'interazione tra la variabilità della PA e la variabilità dell'intervallo cardiaco (sia nel dominio del tempo sia in quello della frequenza) rappresenta uno strumento innovativo per ottenere una quantificazione dettagliata della sensibilità "spontanea" del controllo riflesso barocettivo della frequenza cardiaca in condizioni di vita quotidiana. Questo approccio rappresenta un importante progresso perché evita la maggior parte delle limitazioni tipiche dei metodi tradizionali di laboratorio per la valutazione della sensibilità del baroriflesso (iniezione di farmaci vasodilatatori, utilizzo del collare pneumatico, manovra di Valsalva, ecc.), quali un minor numero di rilevazioni, la necessità di impiegare stimoli artificiali e condizioni ambientali diverse da quelle usuali. Va tuttavia sottolineato che questi nuovi metodi non consentono una valutazione della sensibilità del baroriflesso nel controllare grandezze diverse dalla frequenza cardiaca. Sarà necessario un ulteriore progresso in questo campo per ottenere una valutazione del controllo baroriflesso spontaneo anche delle resistenze periferiche e, quindi, della PA.

**Fattori umorali e meccanici.** Le informazioni sull'importanza dei fattori umorali nel determinare la variabilità di PA sono limitate. Birkenhäger et al.<sup>79,80</sup> hanno dimostrato come la variabilità di PA quantificata tramite misurazioni non invasive automatiche correlasse direttamente con la concentrazione di renina plasmatica. Questo è stato confermato da uno studio sulla variabilità della PA intrarteriosa<sup>55</sup>. Tuttavia in tale studio si era potuto evidenziare una correlazione soltanto quando si era impiegato il logaritmo dei valori dell'attività reninica plasmatica, mentre non si è osservata parallelamente una correlazione con i livelli plasmatici dell'angio-

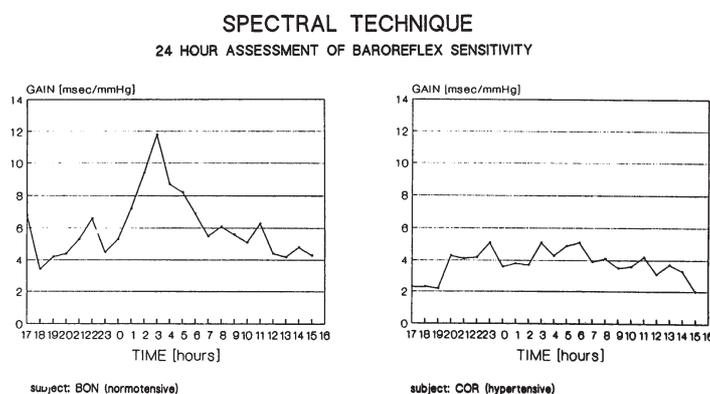


Figura 9. Modulazione nelle 24 ore della sensibilità baroriflessa spontanea valutata mediante il calcolo del coefficiente alfa nella regione di frequenza intorno a 0.1 Hz in un soggetto normoteso (BON) e in un paziente iperteso (COR). Da notare l'aumento marcato dei valori del coefficiente alfa al momento del sonno notturno solo nel soggetto normoteso. Da Parati et al.<sup>70</sup>, per gentile concessione.

tensina II. Con un'eccezione<sup>81</sup>, non si è osservata nessuna correlazione tra la variabilità di PA e i livelli plasmatici di catecolamine<sup>55,82</sup>. Il coinvolgimento di altri fattori umorali (vasopressina, prostaglandine, bradichinine) nella genesi delle oscillazioni spontanee della PA non è mai stato studiato. D'altra parte sono disponibili dimostrazioni preliminari che fattori endoteliali possono avere un ruolo importante in questo contesto. Negli animali, l'inibizione della sintesi di ossido nitrico mediante L-monometilarginina è seguita da un notevole aumento della variabilità di PA che interessa tutti i componenti di frequenza<sup>52</sup>.

I fattori umorali possono anche influenzare uno dei più importanti componenti della variabilità di PA nelle 24 ore, e cioè la variazione di PA tra il giorno e la notte<sup>2</sup>. Infatti si è riscontrato che in diverse forme di ipertensione secondaria l'ipertensione notturna risulta attutita e che questo avviene specialmente in pazienti con sindrome di Cushing o in pazienti sottoposti a terapia steroidea.

La respirazione rappresenta il classico esempio di un fattore meccanico in grado di provocare variazioni di PA. Le oscillazioni ritmiche nella PA associate alla ventilazione polmonare sono ben note fin dagli studi pionieristici di Hales<sup>1</sup>. Queste oscillazioni (che dipendono almeno in parte dagli effetti delle variazioni di pressione intratoracica sul ritorno venoso al cuore e dagli effetti della modulazione respiratoria della variabilità di frequenza cardiaca) normalmente spiegano solo una parte limitata della variabilità di PA a breve termine nelle 24 ore. Tuttavia esse possono giustificare una proporzione considerevole della variabilità di PA e di frequenza cardiaca che persistono in soggetti affetti da disautonomia primaria. Come già detto sopra, le oscillazioni di PA e di frequenza cardiaca legate all'attività respiratoria possono essere chiaramente identificate e quantificate mediante analisi spettrale in cui esse rappresentano la sezione principale dei cosiddetti componenti ad alta frequenza.

La variabilità pressoria nei pazienti disautonomici può anche dipendere dalla riduzione dei valori pressori che accompagnano il parlare e, in generale, da tutte le attività associate ad un aumento di pressione intratoracica, anche se lieve. Questo effetto "simil-Valsalva" avviene perché l'assenza di una vasocostrizione sistemica aumenta le conseguenze sfavorevoli per la PA di un ridotto riempimento ventricolare e di una ridotta gittata cardiaca<sup>83</sup>.

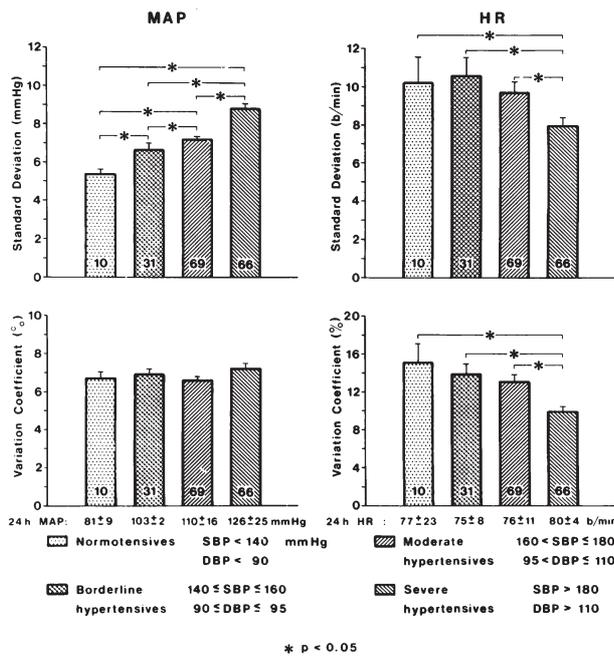
### **La variabilità della pressione arteriosa e l'invecchiamento**

Si è dimostrato che la variabilità della PA aumenta con l'età<sup>5,23,28,84</sup>. Questo sembra riguardare particolarmente le variazioni a breve termine di PA, quando quantificate mediante DS "entro le mezz'ore" (o mediante coefficiente di variazione di PA e cioè DS divisa per il

valore medio e moltiplicata per 100), che risultano rispettivamente più grandi del 24.5 e 11.1% negli anziani rispetto ai soggetti più giovani<sup>28</sup>. La PA sistolica e, in minor misura quella diastolica, si comporta allo stesso modo della PA media, mentre per la frequenza cardiaca le DS "a breve e a lungo termine" e i relativi coefficienti di variazione mostrano un andamento opposto, essendo ridotti del 30.6 e 23.9% per la variabilità a breve termine e del 18.2 e 18.8% per la variabilità a lungo termine nel gruppo più anziano. Questi risultati danno un fondamento emodinamico all'evidenza clinica che la PA diventa più labile con l'età, sebbene restringano questa conclusione alle oscillazioni a breve termine di PA. Essi indicano inoltre che sia la PA sistolica che quella diastolica prendono parte a questa maggiore labilità che avviene nonostante una spiccata riduzione nella variabilità di frequenza cardiaca, quest'ultima presumibilmente dovuta alla ben nota diminuzione di responsività del nodo del seno dovuta all'età<sup>85</sup>. L'invecchiamento inoltre influenza notevolmente anche le componenti spettrali della PA e della frequenza cardiaca<sup>23,86</sup>. Rispetto ai controlli effettuati sui giovani, i soggetti anziani, nei quali la PA di 24 ore era registrata in modo invasivo in condizioni dinamiche, mostravano una riduzione nella variabilità complessiva di frequenza cardiaca (o di intervallo cardiaco) che si associava ad una riduzione omogenea di tutte le potenze spettrali dell'intervallo cardiaco tra 0.025 e 0.5 Hz. Ciò presumibilmente rispecchia la ben nota alterazione della modulazione cardiaca autonoma che si verifica negli anziani<sup>86,87</sup>. D'altra parte nei soggetti anziani si verificavano modificazioni non omogenee delle diverse componenti di frequenza della PA, che erano più evidenti per la variabilità della PA sistolica. Le potenze di PA ad alta frequenza aumentavano con l'età forse perché la respirazione ha un più ampio effetto meccanico sulle arterie centrali negli anziani. Le potenze a bassa frequenza, al contrario, diminuivano rispecchiando forse la ben nota riduzione di sensibilità barocettiva dovuta all'età<sup>75,87</sup>. Le potenze di PA alle frequenze ancora più basse aumentavano con un conseguente cambiamento nella pendenza dello spettro 1/f della PA sistolica. Negli anziani l'aumentata ampiezza delle oscillazioni lente di PA può spiegare in gran parte l'aumento della varianza globale di pressione in questi soggetti sopra menzionato.

### **La variabilità della pressione arteriosa e l'ipertensione**

Quasi tutti gli studi che hanno indagato la variabilità della PA nell'ipertensione essenziale concordano sul fatto che le DS di PA delle 24 ore aumentano progressivamente con l'aumentare dei livelli di PA stessa<sup>5,28,55,88,89</sup>. Come è illustrato nella figura 10<sup>28</sup> la DS di PA media nelle 24 ore mostrava una crescita progressiva andando dai soggetti normotesi, a quelli moderatamente ipertesi, agli ipertesi più severi. Il quesito solle-



**Figura 10.** Aumento della variabilità della pressione arteriosa nell'ipertensione. Variabilità della pressione arteriosa media intrarteriosa (MAP) in quattro gruppi di soggetti definiti normotesi, borderline, moderatamente ipertesi e gravemente ipertesi sulla base di valutazioni sfigmomanometriche della pressione arteriosa, ottenute prima della registrazione intrarteriosa di 24 ore. La classificazione si basa sui valori sfigmomanometrici della pressione arteriosa sistolica (SBP) e diastolica (DBP) < 140/90 mmHg (per i normotesi), tra 140/90 e 160/95 mmHg (per gli ipertesi borderline), tra 160/95 e 180/110 mmHg (per gli ipertesi moderati) e > 180/110 mmHg (per gli ipertesi gravi). I dati si riferiscono alla variabilità a breve termine espressa sia come deviazione standard che come coefficiente di variazione. I numeri in basso indicano la pressione arteriosa sfigmomanometrica e la sua media intrarteriosa delle 24 ore per ogni gruppo. Sono mostrate le medie (± SE) per ogni gruppo. HR = frequenza cardiaca. Da Mancia et al.<sup>28</sup>, modificata.

vato da numerosi ricercatori è se le ampie oscillazioni di PA che avvengono nell'ipertensione essenziale implicano anomalie nei meccanismi di regolazione cardiovascolare. La natura composita della variabilità della PA, quando valutata con indici globali quale la DS, e i suoi molteplici meccanismi di produzione, non consentono una risposta esauriente a questa domanda. Tuttavia è importante sottolineare che negli stessi gruppi di soggetti si riscontravano alterazioni progressive della variabilità di frequenza cardiaca. Inoltre gli incrementi nelle misure assolute di variabilità di PA erano proporzionali all'elevazione della PA media nelle 24 ore, per cui i coefficienti di variazione di PA non erano più grandi nei gruppi ipertesi rispetto a quelli del gruppo dei normotesi. L'analogia tra i valori normalizzati di variabilità di PA dei soggetti normotesi e ipertesi<sup>2,28,88,90</sup> sembra suggerire una conservata regolazione pressoria nell'ipertensione essenziale mentre la ridotta variabilità della frequenza cardiaca è in linea con la nota alterazione della modulazione vagale del cuore nell'iperteso. Questa interpretazione può anche essere sostenuta dall'osservazione che gli effetti depressori del sonno e altri fenomeni quantificabili mediante analisi del tracciato di PA delle 24 ore (come le correlazioni positive tra la PA sistolica e diastolica e tra la PA media e la sua va-

riabilità a breve termine) sono condivisi sia da individui normotesi che da quelli ipertesi<sup>28,91</sup>.

Infine si hanno poche informazioni sulla variabilità di PA nell'ipertensione secondaria, fatta eccezione per quella della preeclampsia e nel feocromocitoma. Le registrazioni intrarteriose di PA di 24 ore eseguite in condizioni di preeclampsia hanno evidenziato che in questa condizione il ritmo circadiano della PA può venire completamente sconvolto al contrario di ciò che avviene in donne normotesi, sia prima che dopo la trentesima settimana di gestazione<sup>92,93</sup>. Si hanno informazioni meno chiare per quanto riguarda il feocromocitoma<sup>94,95</sup> sebbene sembra che, in assenza di crisi ipertensive, siano conservate sia la variabilità di PA durante il giorno sia la riduzione di PA durante la notte. Questo implica il mantenimento della modulazione nervosa del cuore anche in condizioni di elevati livelli di catecolamine plasmatiche e di aumentata sollecitazione e conseguente desensibilizzazione degli adrenocettori<sup>96</sup>.

Studi che hanno applicato l'analisi spettrale per la quantificazione della variabilità di PA suggeriscono un aumento delle potenze delle oscillazioni a bassa frequenza nei soggetti ipertesi quando cambiano posizione, da supina a eretta, come indice di una più ampia reazione simpatica allo stress dell'ortostatismo<sup>97</sup>. Tuttavia quando i componenti spettrali della variabilità di PA vengono valutati in soggetti normotesi e ipertesi durante le 24 ore mediante l'analisi spettrale tempo-variante delle registrazioni intrarteriose di pressione, in condizioni dinamiche, le variazioni delle componenti spettrali osservate sono ampiamente simili nei due gruppi, con una comparabile riduzione delle potenze delle onde di Mayer durante la notte rispetto al giorno<sup>17-19</sup>.

### Il significato clinico della variabilità della pressione arteriosa

La variabilità della PA interferisce con la diagnosi di ipertensione basata sulle misurazioni sfigmomanometriche di pressione da parte del medico, perché l'incremento di PA che avviene in questa condizione può portare ad una sovrastima della reale PA del paziente<sup>35,36</sup>. Inoltre maggiore è la variabilità di PA, minore è la possibilità che i singoli valori di pressione rilevati rappresentino la media pressoria diurna<sup>2,5,98</sup>. In termini pratici, ciò significa che bisognerebbe usare maggior cautela nel valutare con tecnica tradizionale la PA di soggetti ipertesi e anziani nei quali la variabilità di PA risulta aumentata. Poiché i picchi più elevati di PA aumentano lo stress di parete vascolare e cardiaco, la variabilità della PA può in via di principio essere anche coinvolta nella determinazione del danno d'organo nell'ipertensione. Sebbene questo non sia emerso per motivi tecnici in studi precedenti<sup>99,100</sup>, indagini degli ultimi 15 anni, nelle quali la variabilità di PA è stata misurata più accuratamente, hanno dato risultati che supportano questa possibilità<sup>101,102</sup>. Queste analisi hanno

confermato che il danno d'organo è correlato con la media della PA di 24 ore più strettamente che non la PA "casuale"<sup>100-104</sup>. Inoltre esse hanno evidenziato che: a) per un dato valore medio di PA delle ore diurne registrato con tecnica non invasiva automatica, il danno d'organo è maggiore se la DS di tale valore medio e il numero di picchi di PA dello stesso periodo sono anch'essi più grandi; b) questo si verifica anche quando le variabilità di PA a breve e lungo termine sono misurate in maniera più accurata mediante una registrazione di pressione intrarteriosa nelle 24 ore<sup>102,105-107</sup> (Fig. 11). L'importanza della variabilità della PA nel contribuire al danno d'organo dell'ipertensione è indicata anche da studi che mostrano come la frequenza di complicanze cardiovascolari legate all'elevata PA sia significativamente associata all'entità delle variazioni di PA in differenti momenti del giorno e della notte. Questo è esemplificato da: 1) una più ampia frequenza di episodi ischemici coronarici e di ictus cerebrale al momento dell'aumento mattutino di PA che si verifica in occasione del risveglio<sup>108</sup>; 2) il fatto che il danno d'organo da ipertensione sia strettamente legato alla frequenza dei picchi di PA che avvengono nell'arco delle 24 ore<sup>109</sup> come pure ai livelli della PA raggiunti durante sforzo o sotto condizioni di stress emotivo<sup>110,111</sup>; 3) la relazione

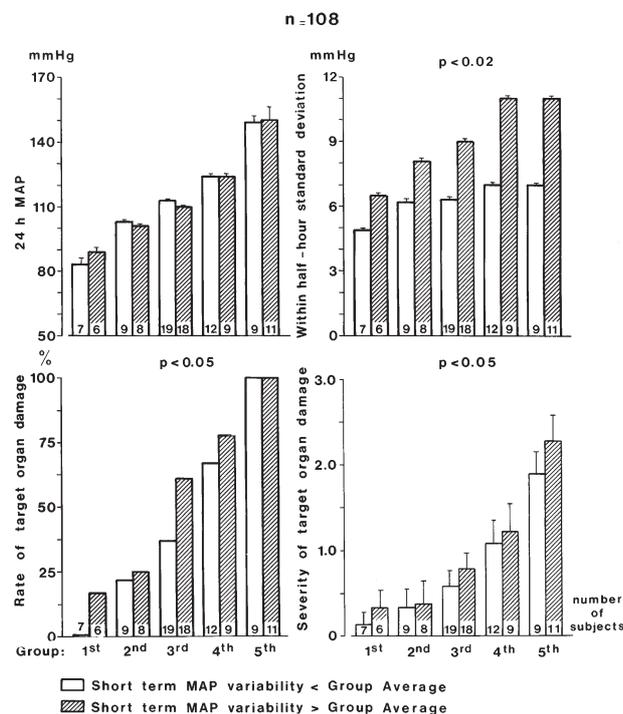
inversa riferita che si ha tra il grado di ipotensione notturna e la massa ventricolare sinistra<sup>112</sup>, resistenze vascolari minime a livello dell'avambraccio (un indice delle alterazioni strutturali vascolari<sup>113</sup>) e la frequenza di riscontro di lacune cerebrali alla risonanza magnetica dell'encefalo<sup>114</sup>. L'idea che i pazienti ipertesi con un calo notturno "normale" di PA, vale a dire quelli in cui di notte il calo di PA è almeno il 10% del valore medio diurno (e che sono definiti "dippers")<sup>32</sup>, corrano meno rischi di avere complicazioni cardiovascolari rispetto ai "non dippers", necessita tuttavia di essere considerata con cautela a causa della riproducibilità limitata della differenza tra la PA del giorno e quella notturna. Al contrario una frequenza maggiore di complicanze cardiovascolari si registra nei pazienti definiti come "extreme dippers" che presentano un calo notturno di PA notevolmente marcato<sup>2</sup>.

Naturalmente la natura spesso trasversale di questi studi rende necessarie delle conferme future mediante studi prospettici. Tuttavia è già disponibile qualche dimostrazione preliminare in questo senso. Il livello del danno d'organo di 73 pazienti in cui la PA era stata registrata invasivamente per 24 ore in condizioni dinamiche ad una prima valutazione, è stato riesaminato circa 7.5 anni più tardi. Durante questo intervallo di tempo, sebbene la loro PA, misurata durante visita nello studio medico, fosse controllata in modo soddisfacente dal trattamento in atto, la gravità del danno d'organo era considerevolmente aumentata<sup>115</sup>. Il livello del danno d'organo riscontrato durante il controllo a distanza era correlato ai valori clinici di PA ottenuti durante il trattamento e al danno d'organo all'inizio dell'osservazione. Tuttavia esso era anche legato alla DS della PA tra le mezz'ore (una misura della variabilità della PA a lungo termine) che, in un'analisi multivariata, si dimostrava essere più importante rispetto ai valori medi di PA nelle 24 ore iniziali. Per un dato livello medio di PA nelle 24 ore, la variabilità pressoria a lungo termine all'inizio dello studio era correlata anche con l'indice di massa ventricolare sinistra valutato 7.5 anni più tardi attraverso un'ecocardiografia (Fig. 12)<sup>115</sup>.

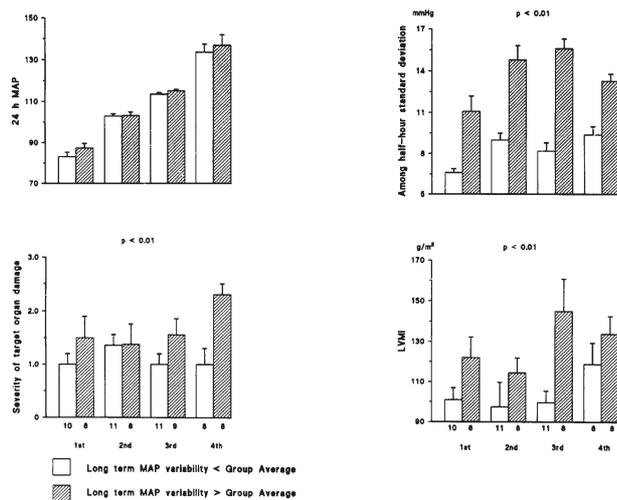
Un'ulteriore evidenza di tipo longitudinale è stata fornita da uno studio condotto nell'animale che mostra, a confronto con un gruppo di controllo, una maggiore progressione di lesioni aterosclerotiche in ratti nei quali la variabilità di PA era incrementata dalla denervazione seno-aortica senza aumento dei livelli medi di PA<sup>116</sup>.

Recentemente si è dimostrato anche nell'uomo che una più alta variabilità della PA sistolica durante il giorno (e cioè una DS della PA sistolica media giornaliera > 15 mmHg) è legata a una maggiore progressione dell'ispessimento intima-mediale a livello carotideo rilevato con ultrasonografia, e a una frequenza più alta di eventi rispetto ai soggetti con una DS della PA nelle ore diurne ≤ 15 mmHg<sup>117</sup>.

Questi dati sono di stimolo per studi futuri nei quali queste osservazioni devono trovare conferma in un più ampio gruppo di pazienti.



**Figura 11.** La frequenza e la gravità del danno d'organo sono state valutate in 108 soggetti divisi in cinque gruppi in base al valore crescente della media della pressione arteriosa (MAP) delle 24 ore. I soggetti di ciascun gruppo sono stati suddivisi in due classi a seconda se la deviazione standard della MAP all'interno della mezz'ora (variabilità a breve termine) risultava al di sotto o al di sopra della mediana della variabilità a breve termine del rispettivo gruppo. Da notare che all'interno di ciascun gruppo le due classi hanno una MAP di 24 ore simile, ma che la frequenza e la gravità del danno d'organo sono inferiori nella classe in cui la variabilità a breve termine è più bassa. Da Parati et al.<sup>102</sup>, per gentile concessione.



**Figura 12.** La gravità del danno d'organo e l'indice di massa ventricolare sinistra (LVMI) in 73 soggetti divisi in quattro gruppi in base al valore crescente della media della pressione intrarteriosa (MAP) monitorata nelle 24 ore. I soggetti di ciascun gruppo sono stati suddivisi in due classi a seconda se la deviazione standard tra le mezz'ore della MAP (variabilità a lungo termine) è al di sopra (istogrammi punteggiati) o al di sotto (istogrammi aperti) della media della variabilità a lungo termine del gruppo. All'interno di ciascun gruppo le due classi hanno una MAP nelle 24 ore simile ma la gravità del danno d'organo e LVMI sono più bassi nelle classi dove la variabilità a lungo termine è più bassa. Per ogni classe la gravità del danno è espressa come il punteggio medio globale per tutti i soggetti di quella classe o come massa ventricolare sinistra media.  $p < 0.01$ , per la differenza tra tutte le coppie delle classi. Da Frattola et al.<sup>115</sup>, per gentile concessione.

### La variabilità della pressione arteriosa e il trattamento antipertensivo

Numerosi studi hanno utilizzato una registrazione di pressione intrarteriosa di 24 ore per osservare l'efficacia del trattamento antipertensivo nella vita quotidiana e in particolare per valutare gli effetti della terapia sulla variabilità della PA stessa, nonché per escludere possibili alterazioni nell'omeostasi cardiovascolare provocate dai farmaci antipertensivi. Con alcune eccezioni<sup>118</sup>, si è osservato che tutti i farmaci provocano una riduzione nella variabilità di PA a lungo e a breve termine, ma tale riduzione è proporzionale al calo di PA, senza cioè alterare significativamente il coefficiente di variazione della PA stessa<sup>82,119-123</sup>. Alcuni inibitori del sistema nervoso simpatico (clonidina, nadololo, metoprololo, labetalolo, metildopa, ecc.) e alcuni calcioantagonisti hanno mostrato di conservare o di ridurre leggermente l'effetto ipotensivo del sonno<sup>122-125</sup> mentre altri (pindololo, oxprenololo, acebutololo) risultavano interferire in maniera più evidente con l'entità di questo fenomeno<sup>126</sup>. La somministrazione di betabloccanti ha dimostrato di ridurre la variabilità a lungo termine della frequenza cardiaca senza gravi conseguenze sulla sua variabilità a breve termine<sup>74,121</sup>. Questo è presumibilmente dovuto al fatto che le variazioni rapide e a breve termine della frequenza cardiaca dipendono in gran parte dal sistema parasimpatico la cui influenza sul nodo del seno resta invariata o addirittura migliorata dall'inibizione dei recettori beta-adrenergici<sup>74,127,128</sup>. Tale

ipotesi è sostenuta dalla dimostrazione che la somministrazione di agenti bloccanti i recettori beta-adrenergici si associa ad un aumento della sensibilità della modulazione baroriflessa della frequenza cardiaca valutata nelle 24 ore in pazienti ipertesi<sup>74</sup>.

Come può la mancanza di alterazione della variabilità di PA ad opera degli inibitori del sistema nervoso simpatico conciliarsi con l'importanza dei fattori nervosi nella modulazione di questo fenomeno? Una possibile spiegazione è che in condizioni di ridotta attivazione simpatica diversi altri fattori mantengano comunque la variabilità di PA vicino al valore originario<sup>2,82</sup>. Tuttavia può anche essere possibile che il grado di inibizione del sistema nervoso simpatico fornito da dosi terapeutiche di questi farmaci non elimini completamente le influenze simpatiche sui vasi sanguigni. Le influenze rimanenti potrebbero produrre normali variazioni nel tono vasomotorio in risposta alle alterazioni nell'attività dei nervi simpatici.

Infine è possibile che l'incapacità di farmaci antipertensivi di ridurre la variabilità di PA dipenda almeno in parte dalla loro farmacocinetica. In teoria, farmaci caratterizzati da una breve durata d'azione possono essere responsabili di marcate riduzioni di PA al momento del picco del loro effetto, seguite poi da una perdita dell'effetto nelle ore precedenti la somministrazione della dose successiva. Questo può portare ad ampie oscillazioni della PA, con un conseguente indesiderato aumento della variabilità di PA come conseguenza del trattamento<sup>129</sup>. Al contrario farmaci in grado di indurre un'omogenea riduzione di PA nell'arco delle 24 ore, e cioè farmaci caratterizzati da un rapporto valle-picco del loro effetto antipertensivo vicino a 1, possono esercitare un'azione più favorevole sulla variabilità di PA<sup>130,131</sup>. Una più precisa valutazione degli effetti di farmaci antipertensivi sulla variabilità di PA si può ottenere dall'uso dello "smoothness index", un indice che si basa sul rapporto tra la media delle variazioni orarie indotte da un farmaco sulla PA nell'arco delle 24 ore e la DS di questa variazione media. Si è mostrato che l'entità dello "smoothness index" è inversamente proporzionale alla DS di PA monitorata nelle 24 ore in terapia. Inoltre questo indice mostra una correlazione importante con il grado di regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra indotta dopo 1 anno di terapia antipertensiva<sup>132</sup>, a dimostrazione del suo valore clinico.

### Registrazioni dinamiche non invasive della pressione arteriosa e quantificazione della variabilità della pressione

Il monitoraggio dinamico della PA attraverso tecniche non invasive offre una descrizione attendibile dei profili di PA nelle 24 ore senza lo svantaggio delle tecniche invasive. I vantaggi di queste tecniche basate sulla ripetizione di misurazioni automatiche al braccio sono sottolineati dalla mancanza di qualsiasi reazione di allarme

alle misurazioni automatiche di PA<sup>133</sup> e dalla dimostrazione che l'intermittenza delle misurazioni non limita la capacità di ottenere un valore medio di 24 ore, virtualmente identico alla media reale ottenuta con la registrazione continua invasiva della PA nello stesso periodo<sup>134</sup>. Tuttavia ciò va controbilanciato dalla difficoltà che questo metodo incontra nel valutare esattamente la variabilità di PA nelle 24 ore. Questo è stato mostrato chiaramente in uno studio in cui le registrazioni di pressione intrarteriosa di 24 ore erano effettuate in 20 soggetti e ogni registrazione era dapprima analizzata battito a battito e poi rianalizzata prendendo in considerazione i valori della PA ad intervalli di 5, 10, 15, 30 e 60 min. Le DS ottenute tramite l'analisi intermittente differivano da quelle ottenute considerando tutti i valori della PA registrati battito a battito tutte le volte che l'intervallo tra i campioni era > 10 min. Questo suggerisce che la valutazione della variabilità di PA mediante il tradizionale monitoraggio non invasivo dovrebbe essere interpretata con cautela. Infatti una quantificazione adeguata della variabilità di PA richiede una registrazione di pressione battito a battito con un segnale di discreta qualità, problema che fino a pochi anni fa poteva essere risolto solo con l'uso di un approccio intrarterioso. Tuttavia recentemente un metodo basato sul monitoraggio continuo di PA attraverso un manicotto applicato al dito di una mano ha offerto un'alternativa interessante all'approccio invasivo per ottenere registrazioni continue senza eccessivi disagi per il paziente<sup>2,20,37-39,135,136</sup> (Figg. 5 e 6) (vedi sopra).

Sono ancora necessari studi su vasta scala per valutare ulteriormente se queste tecniche non invasive, offrendo un maggior approfondimento delle caratteristiche della variabilità della PA anche in condizioni ove un approccio invasivo non sarebbe possibile, possano permettere l'acquisizione di maggiori conoscenze sull'importanza clinica e fisiopatologica della variabilità pressoria.

## Riassunto

In questo articolo vengono trattati vari aspetti relativi alla variabilità della pressione arteriosa (PA). In particolare vengono discussi alcuni aspetti storici, con riferimento ai primi studi su questo fenomeno e alcuni aspetti metodologici, in relazione ai vari metodi per la quantificazione della variabilità della PA. Vengono esaminate le caratteristiche delle variazioni pressorie nelle 24 ore e i meccanismi responsabili per tali variazioni, tra cui fattori comportamentali, influenze nervose centrali e riflesse, fattori umorali e meccanici; l'uso delle fluttuazioni pressorie per la quantificazione della sensibilità spontanea del riflesso barocettivo; gli effetti dell'invecchiamento e dell'ipertensione arteriosa sulla variabilità pressoria, con analisi del valore prognostico della variabilità pressoria; l'effetto dei farmaci sulla variabilità della PA. Vengono infine discussi i problemi metodologici relativi all'uso di tecniche per il monito-

raggio dinamico non invasivo della PA nella quantificazione della variabilità pressoria.

**Parole chiave:** Baroriflesso arterioso; Ipertensione arteriosa; Monitoraggio della pressione arteriosa; Sistema nervoso autonomo; Variabilità della pressione arteriosa.

## Ringraziamenti

Si ringrazia la Dr.ssa Licia Pietrobon per l'assistenza nella preparazione del manoscritto.

## Bibliografia

1. Hales S. Statistical assays: containing haemastatics. London, UK: Innys, Manby and Woodward, 1733: 2.
2. Mancia G, Parati G, Di Rienzo M, Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Mancia G, eds. Handbook of hypertension. Vol 17. Pathophysiology of hypertension. Amsterdam: Elsevier Science, 1997: 117-69.
3. Riva-Rocci S. La tecnica dello sfigmomanometro. Gazz Med Torino 1897; 10: 181.
4. Bevan AT, Honour AJ, Stott FH. Direct arterial pressure recording in unrestricted man. Br Heart J 1969; 31: 387-8.
5. Parati G, Mutti E, Omboni S, Mancia G. How to deal with blood pressure variability. In: Brunner H, Waerber B, eds. Ambulatory blood pressure recording. New York, NY: Raven Press, 1992: 71-99.
6. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. Hypertension 1995; 25: 1276-86.
7. Axelrod S, Gordion D, Ubel FA, Shamann DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science 1981; 213: 220-2.
8. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. Ergonomics 1973; 16: 17-32.
9. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. Am J Physiol 1985; 248: H151-H153.
10. Hyndman BW, Kitney RI, Sayers BM. Spontaneous rhythms in physiological control systems. Nature 1971; 233: 339-41.
11. 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; 59: 178-93.
12. Baselli G, Cerutti S, Civardi S, et al. Parameter extraction from heart rate and arterial blood pressure variability signals in dogs for the validation of a physiological model. Comput Biol Med 1988; 18: 1-16.
13. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation 1991; 84: 482-92.
14. Wesseling KH, Settels JJ. Baromodulation explains short-term blood pressure variability. In: Orlebeke TF, Mulder G, van Doochen JJP, eds. Psychophysiology of cardiovascular control. Models, methods and data. New York, NY: Plenum, 1985: 69-97.
15. Guyton AC. Textbook of medical physiology. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1991: 3-5.
16. Bernardi L, Leuzzi S, Redaelli A, Passino C, Johnston JA,

- Sleight P. Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon? *Clin Sci* 1994; 87: 649-54.
17. Di Rienzo M, Castiglioni P, Mancina G, Parati G, Pedotti A. 24 Hour sequential spectral analysis of arterial blood pressure and pulse interval in free-moving subjects. *IEEE Trans Biomed Eng* 1989; 36: 1066-75.
  18. Parati G, Castiglioni P, Di Rienzo M, Omboni S, Pedotti A, Mancina G. Sequential spectral analysis of 24-hour blood pressure and pulse interval in humans. *Hypertension* 1990; 16: 414-21.
  19. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, et al. Continuous 24-hour assessment of neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-47.
  20. Di Rienzo M, Castiglioni P, Parati G, Mancina G, Pedotti A. Effects of sino-aortic denervation on spectral characteristics of blood pressure and pulse interval variability: a wide-band approach. *Med Biol Eng Comput* 1996; 34: 133-41.
  21. Persson P, Ehmke H, Kholer WW, Kirchheim HR. Identification of major slow blood pressure oscillations in conscious dogs. *Am J Physiol* 1990; 259: H1050-H1055.
  22. Cerutti C, Gustin MP, Paultre CZ, et al. Autonomic nervous system and cardiovascular variability in rats: a spectral analysis approach. *Am J Physiol* 1991; 261: H1292-H1299.
  23. Frattola A, Parati G, Di Rienzo M, Castiglioni P, Pedotti A, Mancina G. Blood pressure and heart rate variability in the elderly: evaluation by computer analysis of ambulatory 24 hour intra-arterial recordings. *High Blood Pressure* 1994; 3: 151-7.
  24. Kobayashi M, Musha T. 1/f fluctuations of heartbeat period. *IEEE Trans Biomed Eng* 1982; 29: 456-7.
  25. Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ. Analysis of long-term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. In: *Proceedings Computer in Cardiology*. Los Alamitos, CA: IEEE Computer Society Press, 1988: 419-21.
  26. Di Rienzo M, Castiglioni P, Parati G. Role of the arterial baroreflex in producing the 1/f shape of systolic blood pressure and heart rate spectra. In: *Proceedings Computer in Cardiology*. Los Alamitos, CA: IEEE Computer Society Press, 1992: 283-6.
  27. Littler WA, West MJ, Honour AJ, Sleight P. The variability of arterial pressure. *Am Heart J* 1978; 95: 180-6.
  28. Mancina G, Ferrari A, Gregorini L, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53: 96-104.
  29. Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Blank S, Laragh JH. Blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise. *JAMA* 1982; 247: 992-6.
  30. Mancina G, Zanchetti A. Cardiovascular regulation during sleep. In: Orem J, ed. *Handbook of physiology during sleep*. New York, NY: Academic Press, 1980: 1-55.
  31. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-6.
  32. O'Brien E, Sheralid J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. (letter) *Lancet* 1988; ii: 397.
  33. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension. *JAMA* 1988; 259: 225-8.
  34. Julius S, Mejia A, Jones K, et al. "White coat" versus "sustained" borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension* 1990; 16: 617-23.
  35. Mancina G, Bertinieri G, Parati G, et al. Effects of blood pressure measurement by the doctor on patients' blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2: 695-8.
  36. Mancina G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987; 9: 209-15.
  37. Penaz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. (abstr) In: *Digest of the International Conference on Medicine and Biological Engineering*. Dresden, 1973: 104.
  38. Wesseling KH, de Wit B, Settles JJ, Klawe WH. On the indirect registration of finger blood pressure after Penaz. *Funkt Biol Med* 1982; 1: 245-50.
  39. Parati G, Casadei R, Gropelli A, Di Rienzo M, Mancina G. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension* 1989; 13: 647-55.
  40. Imholz BPM, Langewouters GJ, van Montfrans GA, et al. Feasibility of ambulatory, continuous 24-hour finger arterial pressure recording. *Hypertension* 1993; 21: 65-73.
  41. Parati G, Omboni S, Mancina G. Experience with continuous non-invasive finger blood pressure monitoring: a new research tool. *Homeostasis* 1995; 36: 139-52.
  42. Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, Berger RD, Cohen RJ. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol* 1990; 258: H713-H721.
  43. Cooley RL, Montano N, Cogliati C, et al. Evidence for a central origin of the low-frequency oscillation in RR-interval variability. *Circulation* 1998; 98: 556-61.
  44. Mancina G, Grassi G, Parati G, Daffonchio A. Evaluating sympathetic activity in human hypertension. *J Hypertens* 1993; 11 (Suppl 5): S13-S19.
  45. 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.
  46. Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano J. Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 761-7.
  47. Cerutti C, Barres C, Gustin MP, et al. Sympathectomy, sinoaortic denervation and spectral powers of blood pressure and heart rate in Lyon rats. In: Di Rienzo M, ed. *Computer analysis of cardiovascular signals*. Amsterdam: IOS Press, 1995: 243-56.
  48. Daffonchio A, Franzelli C, Di Rienzo M, et al. Effect of sympathectomy on blood pressure variability in the conscious rat. *J Hypertens* 1991; 9 (Suppl 6): S70-S71.
  49. Appel ML, Saul JP, Berger RD, Cohen RJ. Closed-loop identification of blood pressure variability mechanisms. In: Di Rienzo M, Mancina G, Parati G, Pedotti A, Zanchetti A, eds. *Blood pressure and heart rate variability*. Amsterdam: IOS Press, 1992: 68-74.
  50. Baselli G, Porta A, Rimoldi O, Pagani M, Cerutti S. Spectral decomposition in multichannel recordings based on multivariate parametric identification. *IEEE Trans Biomed Eng* 1997; 44: 1092-101.
  51. Kitney RI, Rompelman O. Analysis of the interaction of the human blood pressure and thermal system. In: Perkins J, ed. *Biomedical computing*. London: Pitman Medical, 1977: 49-54.
  52. Persson PB, Baumann JE, Ehmke H, Nafz B, Wittmann U, Kirchheim HR. Phasic and 24-hour blood pressure control by endothelium-derived relaxing factor in conscious dogs. *Am J Physiol* 1992; 262: H1395-H1400.
  53. Dutrey-Dupagne C, Girard A, Ulmann A, Elghozi JL. Effects of the converting enzyme inhibitor trandolapril on short-term variability of blood pressure in essential hypertension. *Clin Auton Res* 1991; 1: 303-7.

54. Rowlands DB, Stallard TJ, Watson RDS, Littler WA. The influence of physical activity on arterial pressure during ambulatory recording in man. *Clin Sci* 1980; 58: 115-7.
55. Watson RDS, Stallard TJ, Flinn RM, Littler WA. Factors determining pressure and its variability in hypertensive man. *Hypertension* 1980; 2: 333-41.
56. Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P, et al. Role of sinoaortic afferents in modulating blood pressure and pulse interval spectral analysis in unanesthetized cats. *Am J Physiol* 1991; 261: H1811-H1818.
57. Cowley AW, Liard LF, Guyton AC. Role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res* 1973; 32: 564-76.
58. Ramirez AJ, Bertinieri G, Belli L, et al. Reflex control of blood pressure and heart rate by arterial baroreceptors and by cardiopulmonary receptors in the unanesthetized rat. *J Hypertens* 1985; 3: 327-35.
59. Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* 2000; 18: 7-19.
60. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension* 1986; 8: 147-53.
61. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, et al. Arterial pressure variability in man: its relation to high blood pressure, age and baroreflex sensitivity. *Clin Sci* 1980; 59: 401S-404S.
62. Conway J, Boon N, Davies C, Jones JV, Sleight P. Neural and humoral mechanisms involved in blood pressure variability. *J Hypertens* 1984; 2: 203-8.
63. Ferrari AU, Daffonchio A, Albergati F, Mancia G. Inverse relationship between heart rate and blood pressure variabilities in rats. *Hypertension* 1987; 10: 533-7.
64. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, et al. Role of heart rate variability in the production of blood pressure variability in man. *J Hypertens* 1987; 5: 557-60.
65. Davies AB, Gould BA, Cashman PMM, Raftery EB. Circadian rhythm of blood pressure in patients dependent on ventricular demand pacemakers. *Br Heart J* 1984; 52: 93-8.
66. Shimada SG, Marsh DJ. Oscillations in mean arterial blood pressure in conscious dogs. *Circ Res* 1979; 44: 692-700.
67. Anderson DE, Yingling JE, Sagana K. Minute-to-minute covariations in cardiovascular activity in conscious dogs. *Am J Physiol* 1979; 236: H434-H439.
68. Mitchell JH, Schmidt RF. Cardiovascular reflex control by afferent fibers from skeletal muscle receptors. In: Shepherd JT, Abboud FM, eds. *Handbook of physiology*. Vol 3. Peripheral circulation and organ blood flow. Part 2. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1983: 623-39.
69. Malliani A. Cardiovascular sympathetic afferents. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1982; 94: 14-20.
70. Parati G, Omboni S, Frattola A, Di Rienzo M, Zanchetti A, Mancia G. Dynamic evaluation of the baroreflex in ambulant subjects. In: Di Rienzo M, Mancia G, Parati G, Pedotti A, Zanchetti A, eds. *Blood pressure and heart rate variability*. Amsterdam: IOS Press, 1992: 123-37.
71. Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G. Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol* 1988; 254: H377-H383.
72. 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.
73. Parati G, Di Rienzo M, Castiglioni P, et al. Daily-life baroreflex modulation: new perspectives from computer analysis of blood pressure and heart rate variability. In: Di Rienzo M, Mancia G, Parati G, Pedotti A, Zanchetti A, eds. *Computer analysis of cardiovascular system*. Amsterdam: IOS Press, 1995: 209-18.
74. Parati G, Mutti E, Frattola A, Castiglioni P, Di Rienzo M, Mancia G. Beta-adrenergic blocking treatment and 24-hour baroreflex sensitivity in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 23: 992-6.
75. Parati G, Frattola A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Pedotti A, Mancia G. Effects of aging on 24 hour dynamic baroreceptor control of heart rate in ambulant subjects. *Am J Physiol* 1995; 268: H1606-H1612.
76. Robbe HWJ, Mulder LJM, Ruddle H, Langewitz WA, Veldman JBP, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 1987; 10: 538-43.
77. Pagani M, Somers V, Furlan R, et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 1988; 12: 600-10.
78. Mancia G, Parati G, Castiglioni P, Di Rienzo M. Effect of sinoaortic denervation on frequency-domain estimates of baroreflex sensitivity in conscious cats. *Am J Physiol* 1999; 276: H1987-H1993.
79. Birkenhäger WH, Van Es LA, Houwing A, Lamers HJ, Mulder AH. Studies on the lability of hypertension in man. *Clin Sci* 1968; 35: 445-56.
80. Shalekamp MADH, Schalekamp-Kuyken MAP, Birkenhäger WH. Abnormal renal haemodynamics and renin suppression in hypertensive patients. *Clin Sci* 1970; 38: 101-10.
81. Tuck ML, Stern N, Sowers SR. Enhanced 24 hour norepinephrine and renin secretion in young patients with essential hypertension: relation with the circadian pattern of blood pressure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 112-5.
82. Clement DL, De Pur N, Jordaens LJ, Packet L. Adrenergic and vagal influences on blood pressure variability. *Clin Exp Hypertens* 1985; A7: 159-64.
83. Omboni S, Parati G, Di Rienzo M, Wesseling KH, Wieling W, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in autonomic disorders. *Clin Auton Res* 1996; 6: 171-82.
84. Ogawa J, Takata J, Nomura G, et al. Effects of aging on the variability of arterial pressure in essential hypertensive patients. *Clin Sci* 1982; 63: 411S-414S.
85. Lakatta EG. Alterations in the cardiovascular system that occur in the advanced age. *Fed Proc* 1979; 38: 163-7.
86. Ryan SM, Goldberger AL, Ruthazer R, Mietus J, Lipsits A. Spectral analysis of heart rate dynamics in elderly with postprandial hypotension. *Am J Cardiol* 1992; 69: 201-5.
87. Ferrari AU. Age-related modifications in neural cardiovascular control. *Aging Clin Exp Res* 1992; 4: 182-95.
88. Goldberg AD, Raftery EB, Cashman PMM, Stott FD. Study of untreated hypertensive subjects by means of continuous intra-arterial blood pressure recordings. *Br Heart J* 1978; 40: 656-61.
89. Richardson DW, Honour AJ, Fenton GW, Stott FD, Pickering GW. Variation in arterial pressure throughout the day and night. *Clin Sci* 1964; 26: 445-60.
90. Clement DL, Bogaert MG, Pannier R. Effect of beta-adrenergic blockade on blood pressure variations in patients with moderate hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11: 325-7.
91. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978; 1: 795-7.
92. Ruff SC, Mitchell RH, Murnaghan GA. Blood pressure and rhythms in normotensive and pre-eclamptic pregnancy. In: Stott FD, Raftery EB, Goulding L, eds. *ISAM 1979. Proceedings 3rd International Symposium on Ambulatory Monitoring*. London: Academic Press, 1979: 261-5.
93. Mitchell RH, Murnaghan GA, Ruff SC. Cyclic variations of

- blood pressure in normotensive pregnancy and pre-eclampsia. In: Stott FD, Raftery EB, Clement DL, Wright SL, eds. ISAM 1981. Proceedings 4th International Symposium on Ambulatory Monitoring. London: Academic Press, 1981: 565-9.
94. Littler WA, Honour AJ. Direct arterial pressure, heart rate and electrocardiogram in unrestricted patients before and after removal of a pheochromocytoma. *Q J Med* 1974; 43: 441-9.
  95. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Zanchetti A. Prolonged intra-arterial blood pressure recording in the diagnosis of pheochromocytoma. *Lancet* 1979; 2: 1193-4.
  96. Leonetti G, Terzoli L, Bianchini C, Rupoli L, Lipira R, Zanchetti A. Noradrenaline reactivity in patients with pheochromocytoma before and after surgical correction. *Clin Sci* 1981; 61: 211S-213S.
  97. 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.
  98. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Di Rienzo M. Validity and usefulness of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1985; 3 (Suppl 3): S5-S11.
  99. Kannel WB, Sorlie P, Gordon T. Labile hypertension: a faulty concept? The Framingham study. *Circulation* 1981; 61: 1183-7.
  100. Sokolow M, Werdegar D, Kain HK, Hinman AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966; 34: 279-98.
  101. Pessina AC, Palatini P, Spertl G, et al. Evaluation of hypertension and related target organ damage by average day-time blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 1985; A7: 267-71.
  102. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5: 93-8.
  103. Littler WA, Honour AJ, Pugsley DS, Sleight P. Continuous recording of direct arterial pressure in unrestricted patients: its role in the diagnosis and management of high blood pressure. *Circulation* 1975; 51: 1101-6.
  104. Floras JS, Hassan MO, Sever PO, Jones JV, Osikowska B, Sleight P. Cuff and ambulatory blood pressure in subjects with essential hypertension. *Lancet* 1981; 2: 107-9.
  105. Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension* 1993; 21: 510-24.
  106. Parati G, Omboni S, Di Rienzo M, Frattola A, Albini F, Mancia G. Twenty-four hour blood pressure variability: clinical implications. *Kidney Int* 1992; 41 (Suppl 37): S24-S28.
  107. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, et al. Clinical relevance of night-time blood pressure and of day-time blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1855-60.
  108. Rocco MB, Nadel EG, Selwyn AP. Circadian rhythms and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 13C-17C.
  109. White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild to moderate hypertension. *Am Heart J* 1989; 118: 782-95.
  110. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt E, et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1986; 7: 279-88.
  111. Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Blank S, Laragh JH. Blood pressure during normal daily activities, sleep, and exercise. Comparison of values in normal and hypertensive subjects. *JAMA* 1982; 247: 992-6.
  112. Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C, et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation* 1993; 88: 986-92.
  113. Rizzoni D, Muiesan ML, Montani G, Zulli R, Calebich S, Agabiti-Rosei E. Relationship between initial cardiovascular structural changes and day-time and night-time blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1992; 5: 180-6.
  114. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 875-8.
  115. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133-7.
  116. Sasaki S, Yoneda Y, Fujita H, et al. Association of blood pressure variability with induction of atherosclerosis in cholesterol-fed rats. *Am J Hypertens* 1994; 7: 453-9.
  117. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102: 1536-41.
  118. Goldberg AD, Raftery EB. Patterns of blood pressure during chronic administration of post-ganglionic sympathetic blocking drugs for hypertension. *Lancet* 1976; 2: 1052-4.
  119. Mancia G, Pomidossi G, Parati G, et al. Blood pressure response to labetalol in twice and three times daily administration during a 24 hour period. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 27S-35S.
  120. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, et al. Evaluation of a slow-release clonidine preparation by direct continuous blood pressure recording in essential hypertensive subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3: 1193-202.
  121. Mancia G, Ferrari A, Pomidossi G, et al. Twenty-four hour hemodynamic profile during treatment of essential hypertension with once-a-day nadolol. *Hypertension* 1983; 5: 573-8.
  122. Pomidossi G, Parati G, Motolese M, Mancia G, Zanchetti A. Hemodynamic effects of once a day administration of combined chlorthalidone and metoprolol retard in hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1984; 12: 665-71.
  123. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data-base. *Blood Press* 1995; 4: 148-56.
  124. Littler WA, Honour AJ, Carter RD, Sleight P. Sleep and blood pressure. *BMJ* 1975; 3: 346-8.
  125. Gould BA, Mann S, Kieso H, Balasubramanian VB, Raftery EB. The 24-hour ambulatory blood pressure profile with verapamil. *Circulation* 1982; 65: 22-7.
  126. Mehta SK, Walsh JT, Moni K, Goldberg AD. Single daily dosage of acebutolol in hypertensives: the effects on the circadian rhythm as measured with 24 hour blood pressure monitoring. In: Stott FD, Raftery EB, Goulding L, eds. ISAM 1979. Proceedings 3rd International Symposium on Ambulatory Monitoring. London: Academic Press, 1979: 197-203.
  127. Pessina A, Palatini P, Casiglia E, et al. Evaluation of blood pressure control after bilateral glomectomy: effects of propranolol treatment. In: Dal Palù C, Pessina A, eds. ISAM 1985. Proceedings 5th International Symposium on Ambulatory Monitoring. Padova: Cleup, 1985: 153-9.
  128. Takeshita A, Mark AL, Eckberg DL, Abboud FM. Effect of central venous pressure on baroreflex control of heart rate. *Am J Physiol* 1979; 236: H42-H47.
  129. Mancia G, Frattola A, Gropelli A, et al. Blood pressure reduction and end-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1994; 12 (Suppl 8): S35-S42.

130. Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13 (Suppl 4): S27-S34.
131. Omboni S, Parati G, Zanchetti A, Mancia G. Calculation of trough:peak ratio of antihypertensive treatment from ambulatory blood pressure: methodological aspects. *J Hypertens* 1995; 13: 1105-12.
132. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: a new reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction by treatment in hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1685-91.
133. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Mancia G. Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985; 7: 597-601.
134. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. *Hypertension* 1983; 5: 264-9.
135. Omboni S, Parati G, Frattola A, et al. Spectral and sequence analysis of finger blood pressure variability: comparison with analysis of intra-arterial recordings. *Hypertension* 1993; 22: 26-33.
136. Castiglioni P, Parati G, Omboni S, et al. Broad-band spectral analysis of 24-hour continuous finger blood pressure: comparison with ambulatory intra-arterial recordings. *Clin Sci* 1999; 97: 129-39.