

EMODINAMICA DELL'INVECCHIAMENTO

G. GERMANO' – L. SPERDUTI

Dipartimento di Scienza dell'Invecchiamento – Università "La Sapienza" - Roma

INTRODUZIONE

Oggi si vive molto più a lungo che nel recente passato. L'aspettativa di vita a tutte le età è aumentata enormemente. Dai 2 milioni di ultrasessantacinquenni dell'inizio del XX secolo si è passati ai circa 11 milioni attuali ed ai 14,2 milioni prevedibili tra 30 anni: quasi un anziano ogni 3 abitanti nel 2030. Confrontando le differenze di mortalità tra gli anni '80, '90 e 2000 gli anziani oltre ai 65 anni di età hanno guadagnato 14 anni di vita in media. Ancora oggi però le cardiopatie rappresentano la prima causa di morte nei pazienti anziani e sono al terzo posto tra le malattie croniche che portano alla disabilità, quindi conoscere i meccanismi che sono alla base dell'invecchiamento del sistema cardiovascolare è molto importante anche nell'ottica di produrre interventi sempre più efficaci per la prevenzione, la diagnosi precoce e l'adeguato trattamento per migliorare la qualità della vita degli anziani e nello stesso tempo controllare i costi della spesa sanitaria. (Fig.1)

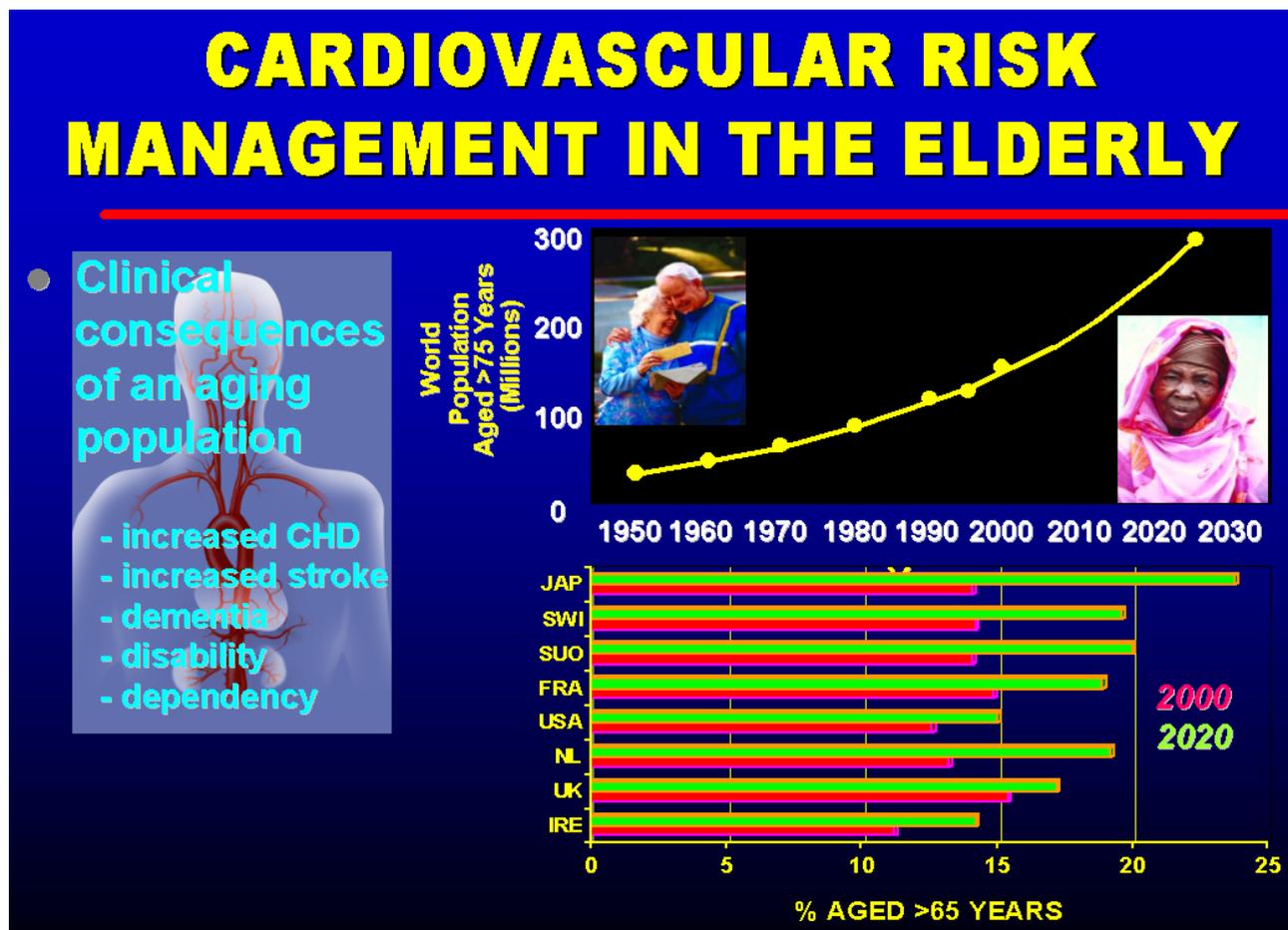


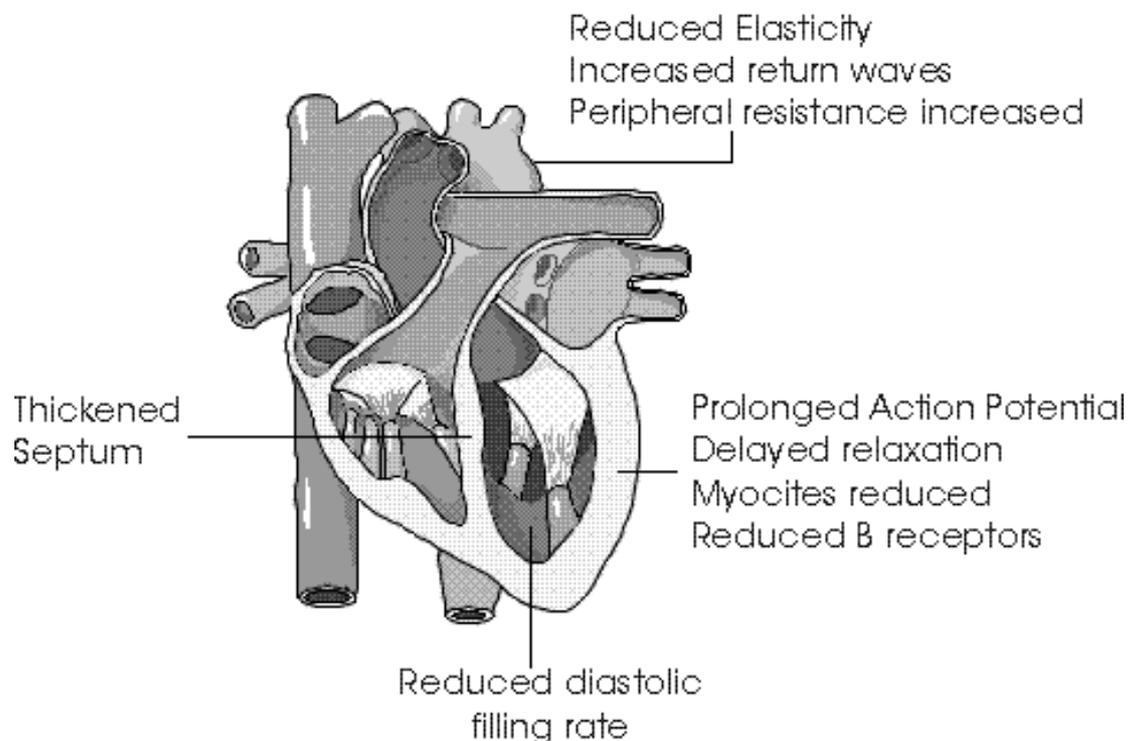
Fig.1

I principali effetti dell'invecchiamento sulla struttura e sulla funzione cardiaca possono essere così riassunti¹:

- Aumento della "rigidità" vascolare, dell'impedenza all'eiezione e della velocità dell'onda sfigmica

- Riduzione del rilasciamento diastolico precoce del ventricolo sinistro e della compliance meso- e telediastolica
- Ridotta responsività agli stimoli neuroumorali, specialmente allo stimolo adrenergico β_1 e β_2
- Alterato metabolismo energetico cardiaco e ridotta capacità di produzione mitocondriale di ATP
- Ridotto numero di cellule pacemaker del nodo del seno e ridotta funzione di quelle del nodo seno-atriale
- Disfunzione endoteliale e disregolazione del tono vasomotorio (Fig.2)

The Aging Heart



Fig,2

INVECCHIAMENTO ED AUMENTO DELLA RIGIDITA'VASCOLARE

L'invecchiamento vascolare si caratterizza per delle modificazioni strutturali delle pareti arteriose, aumento del deposito e dei cross-linking del collagene e degenerazione delle fibre di elastina, che portano ad un aumento della rigidità arteriosa.

L'aumentata rigidità vascolare determina un incremento della velocità dell'onda sfigmica arteriosa e quindi precoce ritorno dell'onda sfigmica verso il cuore. L'onda sfigmica di ritorno raggiunge il cuore durante la telesistole ostacolando così la gittata sistolica. (Fig.3)

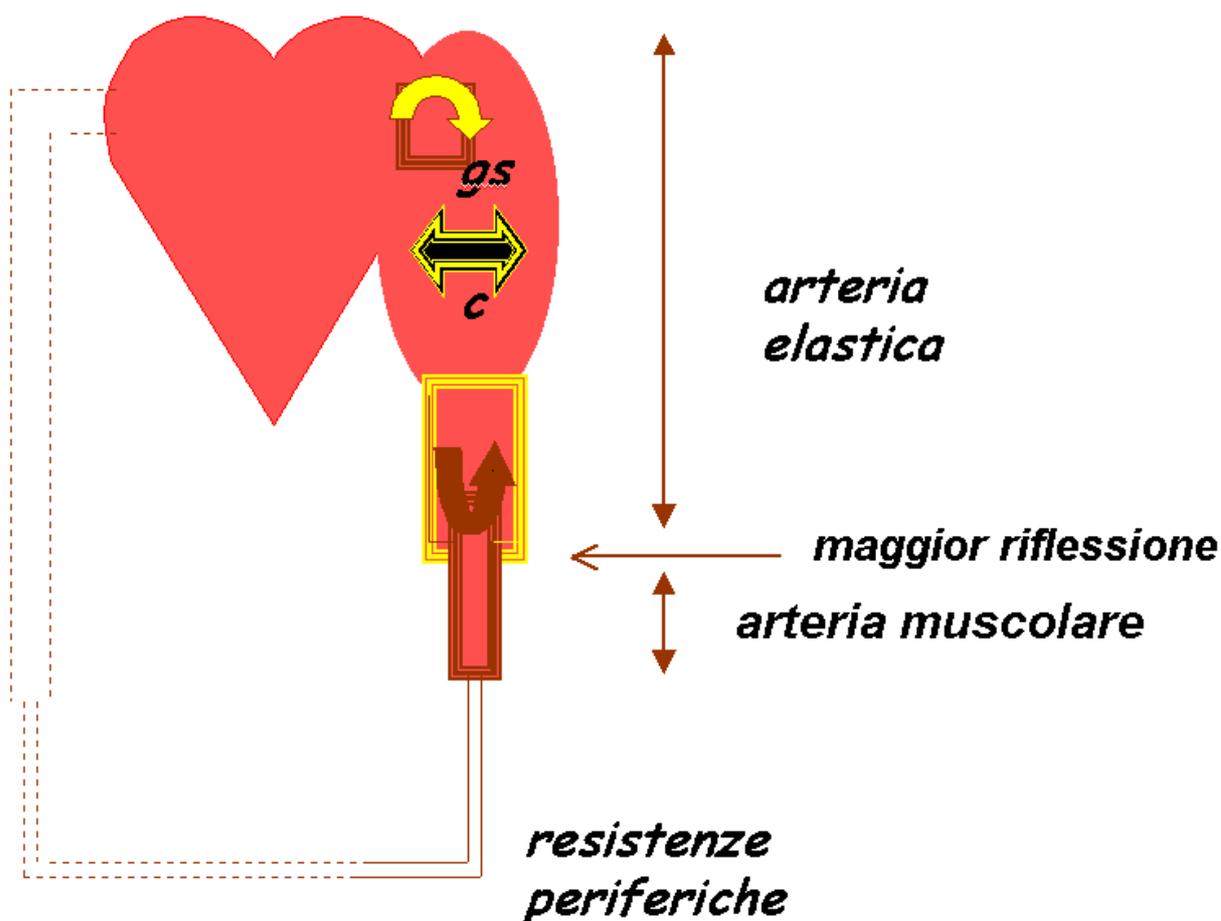


Fig.3

Il polso arterioso consiste in un aumento e una diminuzione di volume indotti da un'analoga oscillazione della pressione trasmurale, causata a sua volta da una variazione intermittente del flusso. Al momento dell'eiezione ventricolare, il volume sistolico induce un'onda d'urto sulla parete aortica che si propaga lungo il sistema arterioso ad una certa velocità. Arrivata all'estremità del sistema arterioso, l'onda di pressione viene riflessa e ritorna così verso il cuore con un livello di ammortizzamento più o meno marcato.

L'onda sfingica arteriosa incomincia all'inizio dell'eiezione ventricolare sinistra con l'apertura della valvola aortica. In fase protosistolica la pressione aortica si incrementa rapidamente poiché la gittata ventricolare sistolica sinistra entra nell'aorta più velocemente di quanto il sangue non fuoriesca verso la periferia. La componente di ascesa rapida dell'onda sfingica arteriosa è stata denominata branca anacrota dal termine greco che significa "battere in alto". Il picco di velocità del flusso nell'aorta prossimale compare poco prima del picco pressorio. Superato il picco, la pressione aortica diminuisce parallelamente al rallentamento dell'eiezione ventricolare. Nella fase di rilasciamento isovolumetrico, un'inversione transitoria del flusso delle arterie centrali verso il ventricolo, poco prima della chiusura della valvola aortica, è associata ad un'incisura (incisura dicrota) sulla branca discendente (branca catacrota) della pulsazione pressoria aortica. La successiva onda positiva secondaria (dicrota), di ampiezza più ridotta, attribuita un tempo a retrazione elastica dell'aorta e della valvola aortica, è parzialmente dovuta a onde riflesse provenienti da arterie più periferiche. Successivamente la pressione aortica si riduce a mano a mano che, durante la diastole, si verifica un ulteriore deflusso ematico nel circolo periferico.(Fig.4)

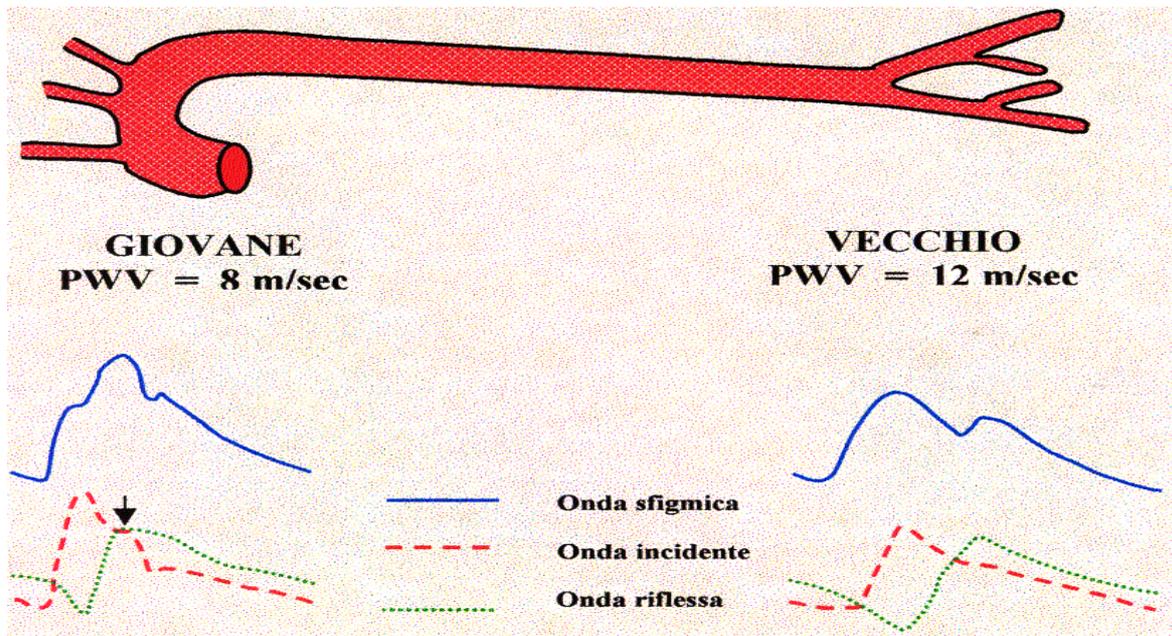
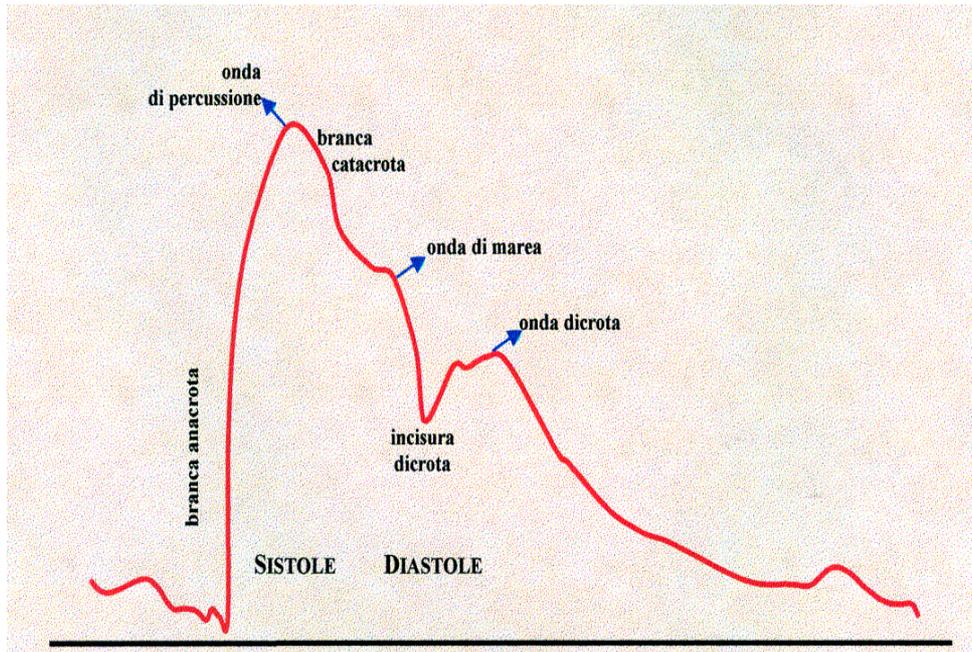


Fig.4

METODI DI VALUTAZIONE DELLE ALTERAZIONI STRUTTURALI VASCOLARI

Negli ultimi anni nuove metodiche hanno permesso di studiare e utilizzare la misurazione della velocità della propagazione dell'onda arteriosa come indice di rigidità vascolare e dello stato delle arterie. La velocità dell'onda di polso arteriosa, specialmente dell'aorta, è emersa come un importante fattore predittivo indipendente di eventi cardiovascolari. Esistono diversi metodi di misurare la PWV e generalmente sono di semplice esecuzione. (Fig.5)

Metodi di misurazione della rigidità arteriosa

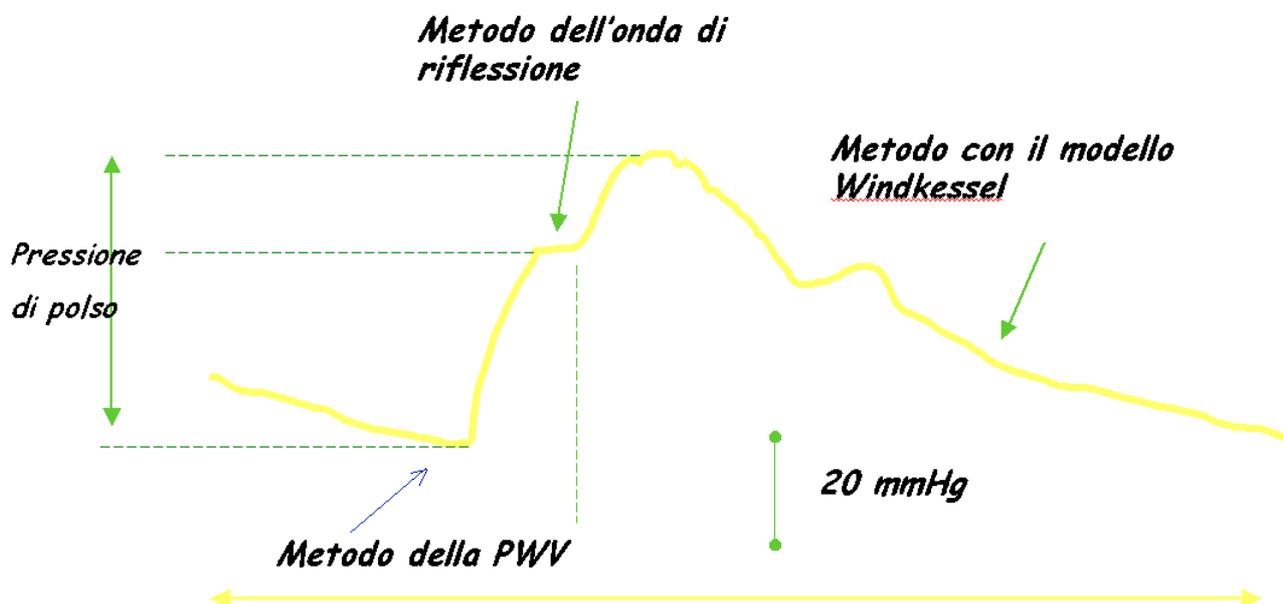


Fig.5

Tra le apparecchiature che misurano la velocità dell'onda di polso il sistema "Complior ®" (validato nel 1995² ed aggiornato nel 1999 -Complior II ®- per facilitare l'acquisizione dei dati da parte dell'operatore) ha dimostrato una buona correlazione con i risultati ottenuti con un metodo manuale e una buona riproducibilità tra misurazioni eseguite dallo stesso operatore e tra operatori. Questo sistema utilizza due trasduttori cutanei di pressione, piezoelettrici, applicati contemporaneamente in corrispondenza del punto di repere di due arterie e un programma informatico di registrazione ed analisi che consente il calcolo automatico e istantaneo della velocità di propagazione dell'onda durante dieci sistole consecutive, corrispondenti ad un ciclo respiratorio. La velocità dell'onda di polso è data dal rapporto tra lo spazio percorso (D) ed il tempo di propagazione (t) tra le due sedi di registrazione secondo la formula:

$$PWV = D / t \text{ (m/sec)}$$

Il tempo di propagazione è determinato dal ritardo tra il piede dell'onda di polso prossimale e quello dell'onda distale. La distanza (D) percorsa dall'onda sfigmica è ottenuta dalla misura della distanza tra i due trasduttori (A e B) I dati ottenuti consentono di calcolare la PWV relativa a diversi distretti: arti superiori (braccio-radiale), arti inferiori (femoro-tibiale) ed aorta (carotido-femorale)

E' anche possibile valutare il profilo dell'onda di polso attraverso la tonometria arteriosa (introdotta nel 1963 per registrare non invasivamente la pressione nelle arterie superficiali con sufficiente supporto osseo, come l'arteria radiale)³. Dalla iniziale tecnica invasiva sviluppata da Cohn J N e FinKelstein SM⁴ nei primi anni '80 per misurare l'elasticità sia delle grandi che delle piccole arterie, il CV-Profilor® System-HDITM ⁵ è un nuovo tipo di apparecchiatura che, attraverso la pulse contour analysis, consente di misurare in maniera non invasiva diversi parametri emodinamici rapidamente, accuratamente e relativamente a basso costo.

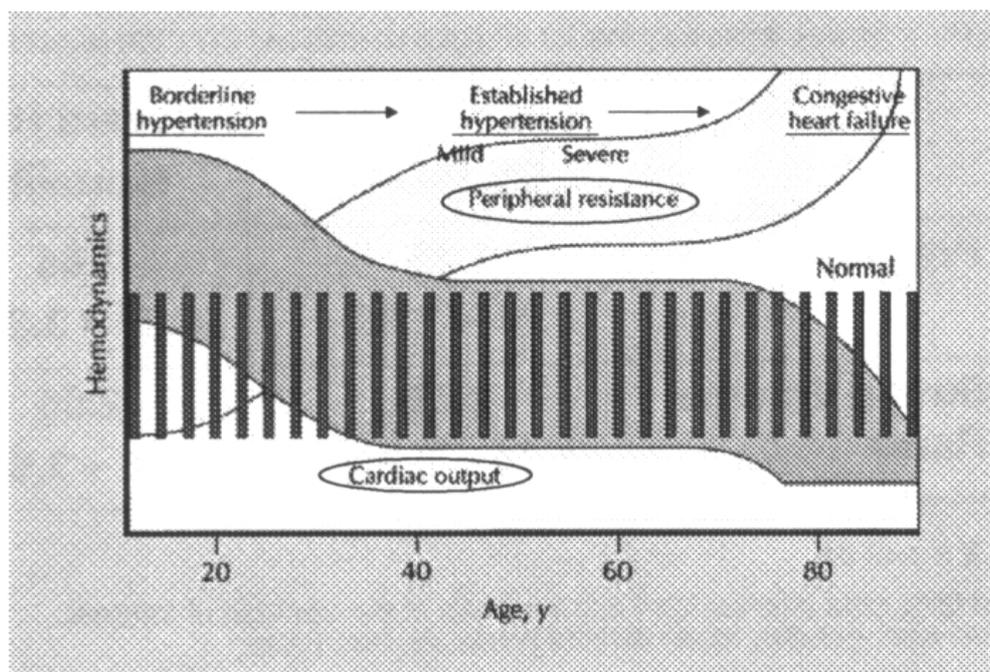
La forma dell'onda pressoria viene analizzata con un modello Windkessel modificato. Nel 1899 Frank ha definito l'aorta e le grandi arterie come un sistema di vasi di capacità disposto in serie con un sistema di vasi di resistenza (assegnando al primo la funzione "Windkessel", di riserva transitoria di sangue). Il sangue immagazzinato è restituito al circolo dal ritorno elastico delle pareti arteriose, durante la fase diastolica, contribuendo a trasformare in continuo il flusso nei vasi di resistenza. Fig Secondo il modello Windkessel il sistema vascolare è un sistema chiuso durante la

diastole attraverso la valvola aortica. Durante la diastole, in assenza di insufficienza aortica, il sistema vascolare è separato dal cuore dalla valvola aortica chiusa e la forma del profilo diastolico del polso può essere visto come la risposta passiva dei vasi al carico arterioso durante la sistole.

INVECCHIAMENTO E MODIFICAZIONI DEI PARAMETRI EMODINAMICI

Molti studi epidemiologici hanno dimostrato un aumento della pressione arteriosa con l'età. Fino all'età media si osserva un aumento sia della pressione sistolica che diastolica, a partire dai 60 anni circa la pressione arteriosa sistolica continua ad aumentare mentre la pressione diastolica raggiunge un plateau o diminuisce in maniera progressiva. (Fig 6)

Changes In The Hemodynamic Profile With Age



Adapted from Messerli.

Fig.6

La pressione arteriosa è determinata dal rapporto tra portata cardiaca e il complesso dei fenomeni che compongono l'impedenza del sistema arterioso (Fig.7).

Aortic Blood Flow Changes Impedance

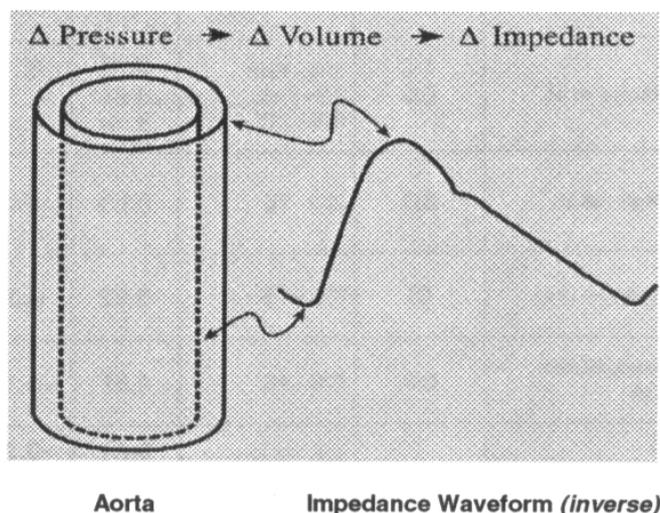


Fig. 7

La pressione arteriosa media si può definire in base ai suoi due determinanti principali: la capacitanza del sistema arterioso e il volume medio di sangue presente nel sistema arterioso. Quest'ultimo è dato dal rapporto tra la quantità di sangue che entra nel sistema (o portata cardiaca) e la quantità di sangue che esce dal sistema e passa dalle arterie ai capillari: se il flusso in entrata è maggiore di quello in uscita la pressione arteriosa media cresce e viceversa, quindi la pressione arteriosa media è uguale non alla media aritmetica della pressione arteriosa sistolica e distolica, ma, all'incirca, alla pressione diastolica più un terzo della differenza tra pressione sistolica e diastolica, perché è uguale all'integrazione del valore di pressione nel tempo, e quindi corrisponde all'area sottostante la curva del polso arterioso di pressione, divisa per la durata della sistole.

Invece la pressione differenziale o pressione del polso è la differenza tra pressione arteriosa sistolica e diastolica, che corrisponde alla variazione di volume delle arterie, e quindi dipende dalla capacitanza arteriosa e dal volume della gittata sistolica. In condizioni normali l'incremento di volume del sistema arterioso è uguale all'80% della gittata sistolica.

La pressione sistolica è raggiunta quando l'arteria assume il massimo volume, cioè alla fine dell'eiezione rapida. Se la gittata sistolica si mantiene costante, la pressione del polso varia solo in base alla capacitanza arteriosa.

Eta' anni	PA diastolica	PA sistolica	PA media	"Pulse pressure"	
30-49	↑	↑	↑	→ ↑	R > S
50-59	→	↑	→	↑ ↑	R = S
> 60	↓	↑	↓ →	↑ ↑ ↑ ↑	S > R

R = Piccole arterie di resistenza

S = Rigidita' dei vasi di calibro maggiore

La diminuzione della distensibilità arteriosa ha come conseguenza un aumento della pressione arteriosa sistolica senza un concomitante aumento della pressione arteriosa diastolica, all'origine dell'aumento della pressione differenziale.

La pressione differenziale rappresenta quindi un marker clinico della rigidità arteriosa, adatto alla valutazione del rischio cardiovascolare, in particolare nel soggetto anziano. Ancora oggi resta da definire il valore "soglia" della pressione differenziale. Un valore maggiore di 70 mmHg sembra corrispondere ad un aumento anormale della pressione differenziale nei soggetti anziani, mentre valori <55mmHg sembrano definire soggetti a minor rischio cardiovascolare.

Uno studio longitudinale⁶ su 9431 soggetti inizialmente dai 65 ai 102 anni di età seguiti per 10 anni, ha osservato che la sopravvivenza era maggiore quando la PAS era <130mmHg e la PAD era 80-89mmHg. La mortalità era più elevata quando la PAS era >160 mmHg e la PAD <70mmHg. La pressione differenziale, anche se fortemente correlata al valore prognostico della PAS, mostrava tuttavia un effetto predittivo superiore per la mortalità cardiovascolare e totale con un valore di 77 mmHg come soglia di aumento netto del rischio (Tab.I).

Pressione arteriosa (mmHg)	Mortalità totale (IC 95%)	Mortalità cardiovascolare
Pressione differenziale		
< 53	1,00	1,00
≥ 77	1,34(1,23-1,46)	1,57(1,39-1,77)
Pressione sistolica		
< 130	1,00	1,00
≥ 160	1,25(1,15-1,37)	1,41 (1,25-1,59)
Pressione diastolica		
< 70	1,16(1,07-1,26)	1,20(1,07-1,35)
80-89	1,00	1,00
≥ 90	1,11(1,00-1,22)	1,24(1,08-1,42)
Pressione media		
<90	1,00	1,00
≥ 106	1,02(0,94-1,11)	1,14(1,01-1,28)

Tab.I

La prevalenza dell'ipertensione sistolica isolata (ISH) nella popolazione generale aumenta con l'età, è più elevata nelle femmine e nei soggetti di razza nera. Si stima che la prevalenza di ISH sia dello 0.1% a 40 anni, 0.8% a 50 anni, 5% a 60 anni, 12.6% a 70 anni e 23.6% a 80 anni. In media la prevalenza è due volte maggiore nelle femmine rispetto ai maschi. Secondo i livelli soglia di ipertensione arteriosa, più del 60% dei maschi e del 74% delle femmine ultra80enni sono ipertesi ed il 75% di questi ipertesi hanno ISH.(Tab.II)

DETERMINANTI EMODINAMICI DELL'IPERTENSIONE SISTOLICA

- **Eiezione ventricolare sinistra ++**
- **Rigidità delle arterie +++**
- **Onde riflesse ++**
- **Resistenze periferiche +**

Tab.II

Uno studio prospettico⁷ su 2152 ultra65enni soggetti non affetti da patologie cardiovascolari, seguiti per 10 anni, ha rilevato 328 eventi coronarici e 224 episodi di insufficienza cardiaca. Dopo aggiustamento per i principali fattori di rischio cardiovascolare un aumento della pressione differenziale di 10 mmHg era associato ad un aumento del 12% del rischio di eventi coronarici, del 14% del rischio di insufficienza cardiaca e del 6% della mortalità totale.

Una metanalisi⁸ basata sui dati di 7929 pazienti inclusi in 3 trial terapeutici su soggetti di oltre 60 anni di età (EWPHE⁹, SYST EUR¹⁰, SYST CHINA) ha permesso di valutare che un aumento della pressione differenziale di 10 mmHg aumenta significativamente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori del 13%, di stroke del 17% e di mortalità cardiovascolare del 22% . mentre la pressione media non predicava in modo significativo gli eventi coronarici e cerebrovascolari dopo aggiustamento per la pressione differenziale. Infine il rischio cardiovascolare a 2 anni aumentava con l'aumento della PAS ed anche con la riduzione della PAD suggerendo il ruolo deleterio della pressione differenziale elevata.(Fig.8)

PP (pressione differenziale) Rischio di eventi CV in 3 studi combinati

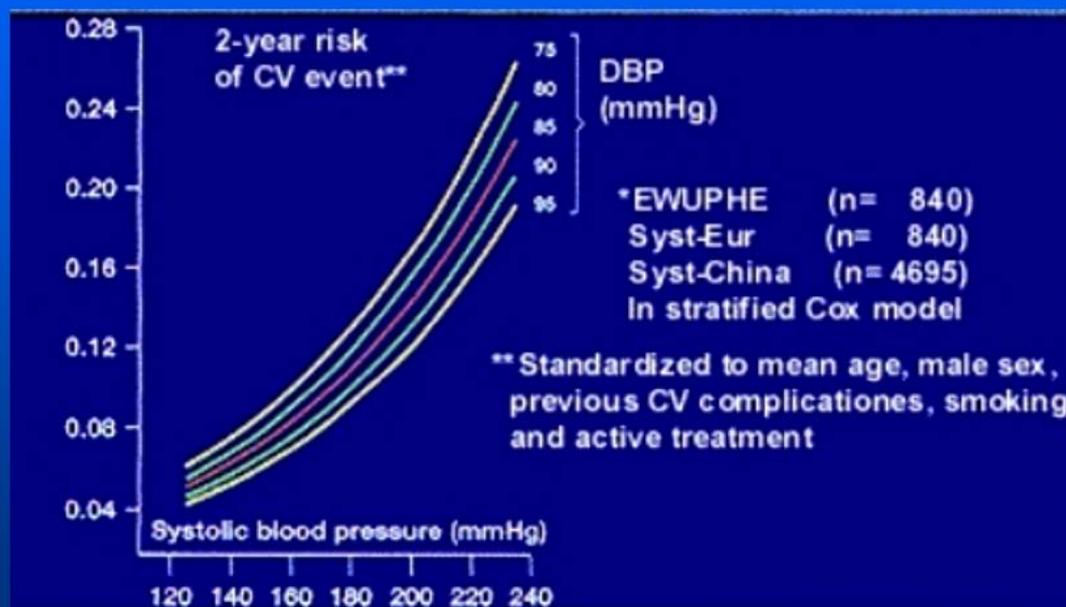


Fig.8

Le linee-guida europee sottolineano come la pressione differenziale sia da ritenere un marker indipendente valido per la stima del rischio vascolare.

Tuttavia una importante meta-analisi realizzata su 61 studi e su circa 1 milione di pazienti si evidenzia come la pressione sistolica o la diastolica restino più potenti nella determinazione del rischio, benché la stessa precisi l'importanza della pressione differenziale al di sopra dei 55 anni¹¹.

INVECCHIAMENTO E FUNZIONE VENTRICOLARE

L'invecchiamento ha anche effetti importanti sui ventricoli, con conseguenti alterazioni della funzione diastolica ventricolare e con uno spostamento verso l'alto e a sinistra della curva pressione-volume del ventricolo sinistro. (Figg. 9-10)

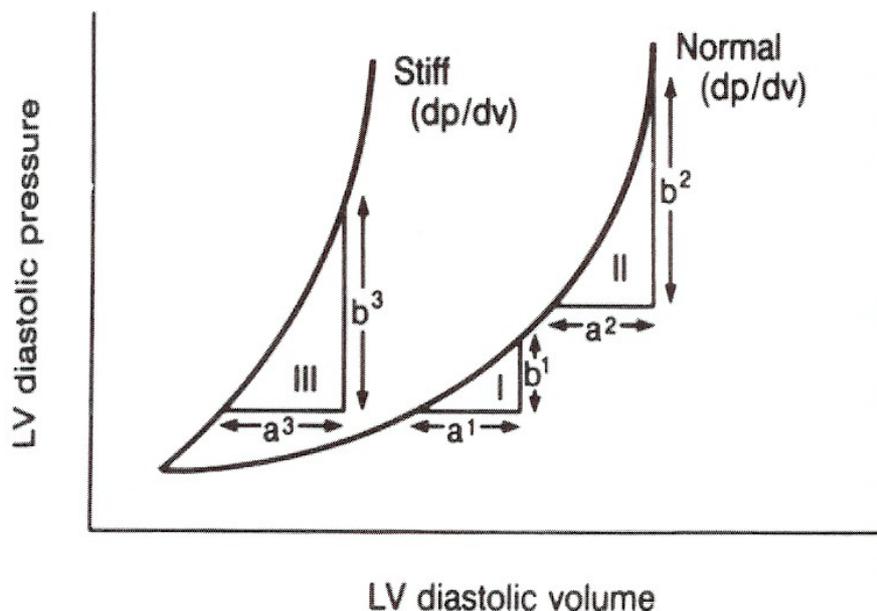


Fig.9

Arterial Compliance Association to LV Geometry

Variable	Normal Geometry (n=158)	Concentric Remodeling (n=37)	Eccentric Hypertrophy (n=47)	Concentric Hypertrophy (n=52)
Systolic BP	151±20	152±19	158 ±22	161±26 ¹
Diastolic BP	94 ±10	98±13	99±10 ¹	100±15 ¹
Pulse pressure	57±17	54±15	59±17	61±20
SV / PP	1.46 ±0.47	1.27±0.45 ¹	1.69±0.45 ¹	1.32±0.59 ¹
SI / PP	0.77±0.23	0.67±0.23 ¹	0.89 ±0.32 ¹	0.67±0.25 ¹
% Predicted SV / PP	87 ±25	76±24 ¹	101±38 ¹	75±28 ¹

¹ <0.05 compared with normal geometry.

SV / PP, SI / PP, % pred SV / PP strongly associated with abnormal LV geometry

de Simone G. *Hypertension*. 1999 Mar;33(3):800-5.

Fig.10

L'invecchiamento è associato ad effetti deleteri sia sul rilasciamento attivo che sulla compliance miocardica, compromettendo la funzione diastolica.

Per compensare l'incremento della resistenza al riempimento ventricolare ed ottimizzare il volume telediastolico, gli atri si ipertrofizzano e si contraggono più energicamente durante la fase finale della diastole.

Di conseguenza la maggior parte del riempimento ventricolare si verifica nella fase tardiva della diastole ed i soggetti anziani necessitano maggiormente della contrazione atriale per mantenere il volume telediastolico ventricolare (30-40% negli anziani vs 10-20% nei giovani)

Un parametro emodinamico che oggi può essere studiato facilmente in maniera incruenta è il dp/dt . Il dp/dt è la prima derivata della pressione ventricolare che definisce l'entità di variazione della pressione in funzione del tempo. Il suo valore massimo, misurato nella prima parte della sistole, costituisce il Dp/dt massimo, espresso in mmHg. Il dp/dt del ventricolo sinistro è compreso tra 841 e 1696 mmHg, quello del ventricolo destro tra 223 e 296 mmHg, mentre quello a livello dell'arteria brachiale è pari a 811 ± 185 mmHg.

Il valore massimo del dp/dt costituisce un valido indice di funzione miocardica, in quanto risulta ben correlato allo stato di contrattilità: aumenta in condizioni di aumentato inotropismo e diminuisce in caso di depressione della contrattilità miocardica, pertanto attraverso il suo valore possiamo indirettamente conoscere lo stato della funzionalità miocardica nei nostri pazienti, anche anziani.

Attualmente con un apparecchio per il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (DynaPulse®) è possibile calcolare il dp/dt massimo dall'analisi dell'onda sfigmica di ogni misurazione e dal 2001 collegandosi via internet con il DynaPulse Analysis Center è possibile ottenere, inviando il monitoraggio pressorio con i dati del paziente (età, sesso, peso, altezza, dimensioni del bracciale), in meno di 24 ore oltre a questo parametro il profilo emodinamico del paziente. Per ogni misurazione dal profilo dell'onda di polso vengono elaborati i valori dei parametri emodinamici: cardiaci [*tempo di eiezione VS (sec)*, *dP/dt Max VS (mmHg/sec)*, *contrattilità VS (l/s)*, *gittata cardiaca (L/min)*, *indice cardiaco (L/min/m²)*, *Stroke Volume (mL)*, *Stroke Vol Index (mL/m²)*] , vascolari sistemici [*Compliance (mL/mmHg)* e *resistenza (dynes/sec/cm⁵)*] e dell'arteria brachiale [*compliance*, *distensibilità (%/mmHg)* e *resistenza*] ed è possibile confrontare i dati del con i valori di "normalità" (I range di normalità sono stati ottenuti attraverso i dati di 916 soggetti di sesso maschile, normotesi, di età compresa tra i 18-80 anni. Il range è stato definito come $media \pm 2DS$. (Am. J. Hypertension 2000; vol 13, No 4, Part 2, pp 197)

INVECCHIAMENTO ED ESERCIZIO FISICO

Nell'invecchiamento si verifica una diminuita risposta alla stimolazione neuromorale, in particolare quella β adrenergica. Tale effetto si può evidenziare studiando le variazioni della frequenza cardiaca. La massima frequenza cardiaca (MHR) da ritmo sinusale si riduce di circa 1 battito/minuto/anno (10 b/m/decade). Dato che la portata cardiaca (CO) è il prodotto della frequenza cardiaca (HR) per la gittata sistolica (SV) $CO = HR \times SV$ per qualsiasi valore di gittata sistolica, la portata cardiaca in risposta allo sforzo si riduce con l'età.

La ridotta risposta alla stimolazione β 1A comporta anche una riduzione della riserva contrattile.

Inoltre la riduzione della capacità fisica può anche essere attribuito alla ridotta risposta alla stimolazione β 2A che normalmente comporta una vasodilatazione periferica e quindi un aumentato flusso di sangue muscolare durante l'esercizio.

Un altro effetto importante dell'invecchiamento sulla riduzione della riserva contrattile è quello determinato dalla riduzione del metabolismo energetico mitocondriale.

Anche se il numero di mitocondri cardiaci si riduce con l'età, negli anziani sani il numero di mitocondri è sufficiente a soddisfare le riserve energetiche del cuore a riposo, tuttavia la capacità di adeguamento della produzione di ATP mitocondriale in risposta allo stress.

INVECCHIAMENTO E DISFUNZIONE ENDOTELIALE

Solo fino a pochi anni fa l'endotelio era considerato una semplice barriera tra il sangue circolante e la parete vascolare muscolare e si riteneva che esplicasse funzioni di trasporto, metaboliche e coagulative. Oggi sappiamo che l'endotelio svolge un ruolo di primaria importanza non solo nella modulazione del tono vascolare, ma, più in generale, di tutti che intervengono nella patogenesi della

trombosi e dell'aterosclerosi¹². L'azione vascolare fisiologica dell'endotelio si esplica attraverso la produzione di varie sostanze che inducono rilascio e, in misura minore, di fattori che causano vasocostrizione.

Dati ottenuti nell'animale da esperimento indicano che l'invecchiamento altera la vaso-dilatazione endotelio-dipendente nelle grandi arterie e nei vasi di resistenza di ratto.¹³

Nell'uomo, il primo dato a favore dell'associazione tra età ed alterata vasodilatazione endotelio-dipendente è stato ottenuto nel circolo coronarico, studiando la risposta vasomotoria delle arterie epicardiche all'infusione intracoronarica di acetilcolina in pazienti anziani con arterie coronariche angiograficamente indenni¹⁴. Fondamentale è stato poi lo studio di Zeiher et al che ha dimostrato che l'invecchiamento contribuisce in modo specifico ad alterare la risposta all'acetilcolina nel microcircolo coronarico¹⁵. Pertanto nell'invecchiamento la disfunzione endoteliale età-correlata e la conseguente disregolazione vasomotoria, limitando la riserva coronaria, contribuiscono allo sviluppo e alla progressione della cardiopatia ischemica.

INVECCHIAMENTO E DISTURBI DEL RITMO CARDIACO

L'invecchiamento determina un declino irreversibile nel numero e nella qualità di cellule funzionanti del nodo del seno. Dai 75 anni in poi il 90 % delle 5000 cellule del nodo del seno presenti alla nascita degenera (cioè perdono la capacità di depolarizzarsi spontaneamente e generare un impulso cardiaco) e la funzione di molte delle restanti risulta danneggiata. Alterazioni della funzione seno-atriale contribuiscono alla riduzione età-associata della riserva cronotropa. Inoltre l'invecchiamento è associato ad un rallentamento della conduzione atrio-ventricolare.

Tutte queste modificazioni possono portare alla tipica "sick-sinus sindrome", la più frequente indicazione all'impianto di pace-maker nell'anziano.

BIBLIOGRAFIA

1. Rengo F., Chiariello M., Losco D., Rich M.W. *Lo scompenso cardiaco dai meccanismi molecolari al razionale delle nuove strategie di approccio clinico-terapeutico*. Critical Medicine Publishing 2004
2. Asmar R., Benetos A., Topouchian J., Laurent P., Pannier B., Brisac A.M., Target R., Levy B.I.: *Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement*. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-490.
3. Drzewiecki GM et al. 1983. *Arterial tonometry: Review and analysis*. *J Biomech* 16:141
4. Finkelstein SH, Cohn JN, Collins VR, Carlyle W, Riendl S.: *Vascular impedance in health, hypertension, heart failure*. In Proceedings of the 36th ACEMB, 1983, p 202.
5. Cohn, J.N.; Finkelstein, S.M.; McVeigh, G.; Morgan, D.; LeMay, L.; Robinson, J.; and Mock, J. "Noninvasive Pulse Wave Analysis for the Early Detection of Vascular Disease." *Hypertension* 26 (3): 503-508, September 1995
6. Glynn RJ, Chae CU, Guralnik JM et al. *Pulse pressure and mortality in older people*. *Arch Intern Med* 2000; 160:2765-72
7. Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM. *Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:130-8
8. Blacher J, Staessen JA, Girerd X et al. *Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients*. *Arch Int Med* 2000; 160:1085-9
9. Amery A, Birkenhäger W, Brixko P et al. *Morbidity and mortality results from the European Working Party on High Blood pressure in the Elderly Trial*. *Lancet* 1985; 1: 1349-54
10. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L et al. *Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators*. *Circulation* 2000; 102:1139-44
11. Prospective Studies Collaboration. *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. *Lancet* 2002; 360:1903–1913
12. Luscher TF, Vanhoutte PM. *The endothelium: modulator of cardiovascular function*. Boca Raton: CRC Press 1990
13. Mayhan WG, Faraci FM, Baumbach GL, et al. *Effects of aging on responses of cerebral arterioles*. *Am J Physiol* 1990; 258 (4 Pt 2): H1138-1143
14. Yashue H, Matsuyama K, Okumura K, et al. *Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. Possible role of early coronary atherosclerosis*. *Circulation* 1990; 81:491-497
15. Zeiher AM, Drexler H, Saubier B, et al. *Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension*. *J Clin Invest* 1993; 92:652-662