

White Coat Hypertension

T. Estlinbaum, B. Martina, E. Battegay

Zusammenfassung

Bei 10–30% der Allgemeinbevölkerung findet man eine Weisskittelhypertonie (WCH). Darunter versteht man eine beim Arztbesuch persistierende Blutdruckerhöhung, die sich ausserhalb der Arztpraxis nicht zeigt. Trotz der beträchtlichen Prävalenz wird diesem Phänomen in der heutigen Praxis zu wenig Beachtung geschenkt, so dass möglicherweise zahlreiche Patienten unnötigerweise medikamentös behandelt werden. Zur Diagnose und Verlaufsbeobachtung eignen sich sowohl die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung (24-Stunden-ABDM) als auch die etwas kostengünstigere Heimblutdruckmessung. Bis heute liegen keine wissenschaftlich verbindlichen, oberen Grenzwerte der ausserhalb der Arztpraxis gemessenen Blutdruckwerte vor. Dennoch ist bereits bei Durchschnittswerten über 130/80 mm Hg mit der Entwicklung von Endorganschäden zu rechnen, insbesondere beim Vorhandensein von weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder diesbezüglich positiver Familienanamnese. Engmaschige Blutdruckkontrollen, klinisches Monitoring und die günstige Beeinflussung von Ernährung, Bewegung sowie Rauchen sind bei einer Weisskittelhypertonie gefragt.

Einleitung

Zahlreiche Patienten haben beim Arztbesuch einen erhöhten arteriellen Blutdruck, ohne dass eine permanente Erhöhung des Blutdrucks vorliegt. Eine beim Arzt persistierende Blutdruckerhöhung, die sich ausserhalb der Arztpraxis nicht findet, wird als «white coat hypertension» (WCH), auch «office hypertension» oder «isolated clinic hypertension» bezeichnet [1–3]. Zur Evaluation einer vermuteten WCH und auch zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos wird heute die Durchführung einer ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung (24-Stunden-ABDM) [4, 5] oder einer Heimblutdruckmessung [6] empfohlen. Aufgrund der ausgesprochen grossen Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der Bevölkerung von etwa 20–50% je nach Volksgruppe und Alter sollte aus präventivmedizinischen Gründen bei jedem Arztbesuch eine Blutdruckmessung durchgeführt werden [7]. Die traditionelle Blutdruckmessung beim Hausarzt («clinic»

oder «office»-Methode) ist einfach und kostengünstig, aber in der Aussagekraft durch die zirkadianen Blutdruckschwankungen und einen allfälligen Weisskitteleffekt limitiert. Häufig kommt es wegen einer nicht bewusst ablaufenden Reaktion des Patienten zu einer Erhöhung der Blutdruckwerte in Anwesenheit des Arztes. Als Erklärung dafür wird gemeinhin eine sympathische Aktivierung angenommen. Dagegen sprechen jedoch Resultate der Syst-Eur-Studie, welche keinen Unterschied zwischen der klinisch und ambulant gemessenen Herzfrequenz aufzeigen konnte [8]. Crippa et al. fanden bei einem Vergleich von Patienten mit WCH versus normotensiver Kontrollgruppe gesundheitsbedingte Ängste (healthcare-related fears) und emotionale Instabilität, jedoch keine grundsätzlich vermehrte Ängstlichkeit [9].

Ein Weisskitteleffekt lässt sich oft auch durch wiederholte ärztliche Messungen innert einer kürzeren Zeitspanne nicht vermeiden. Die in den ersten Minuten des Arztbesuchs auftretende Blutdruckerhöhung (gemessen als Abweichung von der arteriellen Dauermessung) betrug im Durchschnitt systolisch 22 mm Hg und diastolisch 13 mm Hg [10]. Vor allem beim erstmaligen Arzt/Patienten-Kontakt werden oft leicht erhöhte Werte gemessen, die sich erst in den nachfolgenden Konsultationen normalisieren [11, 12]. Des öfteren können erst nach sechs Konsultationen stabile Werte erzielt werden [13]. Weniger stark ausgeprägt ist der Weisskitteleffekt, wenn der Blutdruck durch eine Krankenschwester, Praxishilfe oder in der Apotheke gemessen wird.

24 Stunden ambulante Blutdruckmessung (24-Stunden-ABDM)

Die wohl wichtigsten Instrumente zur Entlarvung eines Weisskitteleffekts oder einer WCH sind die 24-Stunden-ABDM und die Blutdruckeigenmessung. Das zur 24-Stunden-ABDM verwendete portable Messsystem besteht aus einem Registriergerät in der Grösse eines Walkman und einer damit verbundenen Manschette (cuff), welche den aufblasbaren Ballon enthält. Sowohl tags als auch nachts kann damit automatisch in regelmässigen und vorprogrammierten Intervallen der Blutdruck in der gewohnten Umgebung unter Alltagsbedingungen

Medizinische Universitäts-Poliklinik, Kantonsspital, Basel

Korrespondenz:
PD Dr. med. Edouard Battegay
Medizinische Universitäts-Poliklinik
Kantonsspital
Petersgraben 4
CH-4031 BASEL

ebattegay@uhbs.ch

registriert werden und somit Auskunft über sämtliche Tages- und Nachtschwankungen gewonnen werden. Die 24-Stunden-ABDM oder 12-Stunden-Tagesmessung korreliert besser mit dem Risiko von hypertoniebedingten, kardiovaskulären Komplikationen als die beim Arzt gemessenen Blutdruckwerte [14–19]. Dies gilt insbesondere, wenn nur wenige beim Arzt gemessene Resultate verfügbar sind [20]. Auch der Rückgang von Endorganschäden, wie z.B. der linksventrikulären Hypertrophie, korreliert besser mit der 24-Stunden-ABDM als mit den beim Arzt gemessenen Blutdruckwerten [21]. Bei Patienten ohne Endorganschäden, bei welchen beim Hausarzt erhöhte, zu Hause oder bei der Arbeit aber normale Werte gemessen werden, sollte eine 24-Stunden-ABD-Registrierung durchgeführt werden, um eine arterielle Hypertonie verlässlich zu diagnostizieren.

Heimblutdruckmessung

Die Heimblutdruckmessung ist zur Aufdeckung eines Weisskittelleffekts ebenfalls geeignet, auch wenn sie bezüglich der Verlässlichkeit (Reliabilität) der 24-Stunden-ABDM unterlegen ist [22]. Die vom Patienten selbst gemessenen Blutdruckwerte sind grösstenteils verlässlich und die Differenz des gemittelten systolischen und diastolischen Blutdruckes bei der Patientenselbstmessung im Vergleich zur 24-Stunden-ABDM ist selten [23–25]. Zudem kann die Heimblutdruckmessung zur Therapiekontrolle beitragen und durch die verstärkte Patienteneinbindung zu einer Verbesserung der Compliance führen [6, 26]. Nicht zuletzt aber auch aufgrund der prognostischen Bedeutung hinsichtlich Endorganschäden und kardiovaskulärer Mortalität können regelmässige Blutdruckmessungen zu Hause empfohlen werden [27–29]. Heimwerte korrelieren besser mit den 24-Stunden-ABDM, als mit den in der Arztpraxis bestimmten Werten [30]. Die Heimblutdruckmessung kann als eine kosteneffektive Alternative zur 24-Stunden-ABDM betrachtet werden [6, 28, 29]. Voraussetzung für eine akurate Blutdruckerfassung ist die Wahl eines geeigneten Geräts [31], die Messart [31, 32] und die Messcompliance des Patienten [23, 25]. Der Patient sollte ferner unbedingt über den korrekten Gebrauch des jeweiligen Messapparates instruiert werden. Allfällige Abweichungen zum Standardmesssystem des Hausarztes (vorzugsweise einem Quecksilbersphygmomanometer) sollten anlässlich mehrerer Konsultationen überprüft werden. Informationen und Empfehlungen zu validierten Heimblutdruckmessgeräten sind im «Kompodium Blutdruckgeräte Schweiz» oder in einem kürzlich erschienenen Review der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie verfügbar [33, 34].

Der Blutdruck wird durch alltägliche Faktoren, wie z.B. körperliche Aktivität, Nahrungsaufnahme, Schlaf-Wachzustand und Stress beeinflusst und hat somit tageszeitliche Schwankungen zur Folge [35]. Bei der Einnahme von Antihypertensiva mit eher kürzerer Wirkdauer, wie Enalapril, Captopril oder Atenolol, empfiehlt es sich, die Blutdruckmessungen ca. 30 bis 60 min vor der nächsten Medikamentendosierung anzuberaumen, um einen allfälligen Wirkungsverlust mit entsprechender Blutdruckerhöhung nachweisen zu können. Aus den genannten Gründen sollte darauf geachtet werden, dass die Blutdruckmessungen mehrmals und über den Tag verteilt erfolgen.

24-Stunden-Blutdruckmessungen in der Normalbevölkerung

Verschiedene Studien verwenden unterschiedliche, auf die 24-Stunden-ABDM gestützte Definitionen einer Weisskittelhypertonie. Einige Definitionen stützen sich auf die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte [2, 36–38], andere nur auf die diastolischen Werte [39–41]. Einige Studien verwenden den 24-Stunden-Durchschnitt [2, 38, 39, 41], andere brauchen die Differenz zwischen den klinischen Blutdruckmessungen und den 24-Stunden-ABDM [37, 40]. Eine Metaanalyse von 23 verschiedenen Querschnittsstudien, die Personen mit einem normalen klinischen Blutdruck einschlossen, ergab einen 24-Stunden-Durchschnittswert von 118/72 mm Hg und einen Tagesmittelwert von 123/76 mm Hg [42], wobei erstere Werte aufgrund der normalen Blutdruckabsenkung im Schlaf niedriger ausfallen. Bei Personen, die für die Durchschnittsbevölkerung repräsentativ waren, lagen sowohl die systolischen als auch die diastolischen 24-Stunden-Blutdruckwerte durchschnittlich unter deren klinischen Blutdruckwerten [43–48]. Dabei traten bei den Blutdruckresultaten der 24-Stunden-ABDM zwischen den einzelnen Studien keine grossen Differenzen auf (Bereich systolisch 118–123 mm Hg, diastolisch 71–74 mm Hg). Unter Verwendung der Ergebnisse der PAMELA-Studie konnten die oberen Normwerte von ausserhalb der Arztpraxis bestimmten Blutdruckwerten, aufgrund von 24-Stunden-ABDM, Heimblutdruckmessungen und der klinischen Blutdruckwerte annähernd errechnet werden [44, 46]. Die mit dem allgemein anerkannten klinischen Blutdrucknormwert von 140/90 mm Hg korrespondierenden Werte lagen bei 125/79 mm Hg für die 24-Stunden-Blutdruckmittelwerte (131/85 mm Hg für die Tagesmittelwerte, 116/70 mm Hg für die Nachtdurchschnittswerte) und 132/83 mm Hg für Heimblutdruckmessungen (Durchschnitt von morgens und abends gemessenen Werten)

[49]. Diese Normwerte gelten nur für den Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung, während bei Individuen ein klinischer Blutdruckwert von 140/90 mm Hg entweder von höheren oder tieferen 24-Stunden-ABDM oder Heimblutdruckwerten begleitet sein kann.

Prävalenz und Prognose der White Coat Hypertension (WCH)

Die Prävalenz der WCH hängt naturgemäss von der Festsetzung der oberen 24-Stunden-Blutdrucklimiten ab. Wird diese Limite angehoben, werden Personen mit einem erhöhten klinischen Blutdruck in der 24-Stunden-ABDM als normotensiv eingestuft und somit eine Weisskittelhypertonie diagnostiziert. Umgekehrt werden bei zu tiefen 24-Stunden-Blutdruckwertlimiten vermehrt Personen als hypertensiv betrachtet und eventuell unnötigerweise einer medikamentösen Behandlung unterzogen.

Pickering et al. fanden unter 292 Personen mit «Grenzwerthypertonie» bei 21% eine WCH [2], dies unter Verwendung der Werte der neunziger Perzentile der im Wachzustand abgeleiteten 24-Stunden-Messungen, d.h. einer Limite von 134/90 mm Hg. Verdecchia et al. [36] erhielten je nach Grenzwertstandard folgende Prävalenzen: 12% unter Bezug des eigenen Standards von 136/87 mm Hg bei der 24-Stunden-ABDM, 16,5% bei Verwendung der Grenzwerte von Pickering von 134/90 mm Hg [2], 28,9% bei Gebrauch der Limiten von Staessen von 146/91 mm Hg [42] bis zu 53% bei alters- und geschlechtsbezogenen Grenzwerten von O'Brien von systolisch 131–177 mm Hg und diastolisch 83–103 mm Hg [50]. Khattar et al. diagnostizierten mittels intraarterieller Dauermessung (bei einer Population mit klinischen BD-Werten systolisch zwischen 140–180 mm Hg), bei 26% der Personen Blutdruckwerte unter 140/90 mm Hg und damit eine WCH [50]. Muscholl et al. definierten die WCH nicht mittels 24-Stunden-ABDM, sondern mit durch den Arzt (<160/95 mm Hg) oder durch technische Assistenten (<140/90 mm Hg) gemessenen Werten und fanden eine Prävalenz von 10% [52]. Aufgrund der Datenlage kann also von einer Prävalenz einer WCH in der Durchschnittsbevölkerung von 10–30% ausgegangen werden.

Die Definition der oberen Grenzwerte einer normalen 24-Stunden-Blutdruck-Messung im Hinblick auf eine Identifizierung von potentiellen Endorganschäden wird kontrovers diskutiert. Die gewählten Grenzwerte sollten jenen Bereich repräsentieren, oberhalb welchem der Benefit einer antihypertensiven Behandlung das blutdruckbedingte Risiko übersteigt. Es ist entscheidend für die Definition der 24-Stunden-Blutdrucklimiten Studien über die Wertigkeit der 24-Stunden-ABDM zu verwenden.

Epidemiologische Studien, die den Zusammenhang einer kardiovaskulären Morbidität und Mortalität von in 24-Stunden-Messungen bestimmten Blutdruckwerten untersuchen, sind rar. Ohkubo et al. führten die erste prospektive Studie mit dem Ziel durch, Referenzwerte von 24-Stunden-BD-Messungen unter einem prognostischen Gesichtspunkt zu erarbeiten [53]. Die beste Prognose bezüglich kardiovaskulären Risiken (in einem grösseren Kollektiv mit einem Follow-up von durchschnittlich 6 Jahren) hatten jene Personen mit systolischen Werten von 120–133 mm Hg und diastolischen Werten von 65–78 mm Hg. 24-Stunden-Blutdruckwerte über 134/79 mm Hg waren mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert, unterhalb von 119/64 mm Hg mit einem erhöhten nichtkardiovaskulären Risiko. Eine prospektive Studie (PIUMA) von Verdecchia et al. mit 1187 Hypertensiven und 205 Gesunden über einen durchschnittlichen Zeitraum von 3,2 Jahren (maximal 7,5 Jahre) ergab keinen Unterschied zwischen der Morbidität der normotensiven Gruppe und der WCH-Gruppe (obere Limite des ambulant gemessenen Tagesdurchschnittswertes für Frauen <131/86 mm Hg, Männer <136/86 mm Hg) [14]. In einer erweiterten Analyse der gleichen Datenbasis (PIUMA) wurde die Subgruppe mit einer Weisskittelhypertonie in eine Gruppe mit einem ambulanten Tagesblutdruckdurchschnitt von <130/80 mm Hg und in eine Gruppe mit Werten zwischen 130/80 mm Hg und 131/86 mm Hg bei Frauen und 136/87 mm Hg bei Männern geteilt. Während die Unterschiede hinsichtlich der ereignisfreien Überlebensraten zwischen der normotensiven Gruppe und der restriktiv definierten WCH-Gruppe nicht statistisch signifikant waren, imponierte zwischen der normotensiven Gruppe und der weniger restriktiv definierten WCH-Gruppe eine höhere Morbidität [54]. Aufgrund dieser Arbeit wäre eine obere ambulante Tagesdurchschnitts-Blutdruck-Limite von 130/80 mm Hg zu postulieren, unter welcher Personen mit einer WCH mit einem niedrigen Risiko identifiziert werden könnten. Khattar et al. beobachteten 479 Personen mit einer essentiellen Hypertonie während einer Follow-up-Periode von 9 Jahren. Mittels intraarteriell durchgeführten Blutdruckmessungen konnte gezeigt werden, dass die WCH-Gruppe gegenüber der hypertensiven Gruppe ein tieferes kardiovaskuläres Risiko aufwies («rate of cardiovascular morbid events» in der WCH-Gruppe 1,32, in der hypertensiven Gruppe 2,56 pro 100 Patientenjahre) [51].

Verdecchia et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Tagesdurchschnitts-Blutdruck und durch Echokardiographie bestimmte linksventrikulärer Hypertrophie bei über 2000 Personen mit unbehandelter, essentieller Hypertonie [55]. Während Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie bei Werten unter 120 mm

Hg selten waren und bei Werten bis 130 mm Hg lediglich zu 6% bestanden, betrug die Prävalenz bei 140 mm Hg 10,5%. Bereits eine moderate Veränderung der oberen, vermeintlich normalen 24-Stunden-Blutdrucklimite führt also zu einer bemerkenswerten Änderung der Prävalenz der linksventrikulären Hypertrophie. Diese wiederum ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und dadurch mit einer ungünstigen Prognose behaftet [14, 56, 57]. Eine kürzlich von Sega et al. veröffentlichte Studie, basierend auf Daten der PAMELA-Studie, stellte bei Erwachsenen mit einer isolierten klinischen Hypertonie im Vergleich zu Normotensiven (mit normalen klinischen, 24-Stunden- und Heimblutdruckwerten) einen vergrößerten linksventrikulären Mas-

senindex und eine vergrößerte Wanddicke fest [58]. Zudem konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass das gegenteilige Phänomen (= white coat normotension), welches durch normale klinische Blutdruckwerte bei jedoch erhöhten ambulanten Blutdruckwerten gekennzeichnet ist, ebenfalls zu einer stärkeren Beeinträchtigung des linken Ventrikels führt (linksventrikulärer Massenindex, Wanddicke und Hypertrophie) als bei Personen mit normalen Blutdruckwerten innerhalb und ausserhalb der Arztpraxis [58].

Fazit für die Praxis

Obwohl die Weisskittelhypertonie in der Normalbevölkerung eine beachtliche Prävalenz aufweist, ist ihre klinische Bedeutung noch unklar. Sowohl die publizierten Longitudinalstudien (Längsschnittuntersuchungen) mit dem Ziel, die kardiovaskulären Risiken zu bestimmen, als auch vorliegende Querschnittstudien zur Evaluation von Endorganschäden und metabolischen Störungen haben zu kontroversen Ergebnissen geführt. Einerseits können die unterschiedlich gewählten Normlimiten für die 24-Stunden-ABDM oder Heimblutdruckmessungen, andererseits unterschiedliche Charakteristika der eingeschlossenen Patienten und Selektionsbias dafür verantwortlich gemacht werden [59, 60]. Die resultierende Unsicherheit widerspiegelt sich in den entsprechend vorsichtig formulierten Richtlinien der einschlägigen Fachgesellschaften. Während das Amerikanische Komitee für die Entdeckung und Behandlung des hohen Blutdrucks einen oberen, ambulant gemessenen 24-Stundendurchschnittswert von 135/85 mmHg angibt [6], erwähnt die WHO (World Health Organization) in Anlehnung an die Ergebnisse der PAMELA-Studie [44] eine 24-Stunden-Blutdrucklimite von 125/80 mm Hg [61], wobei der 24-Stundendurchschnitt des Blutdrucks aufgrund der nächtlichen, physiologischen Blutdruckabnahme grundsätzlich tiefer liegt.

Auch wenn zum jetzigen Zeitpunkt wissenschaftlich keine scharfen Kriterien zur Definition der WCH zur Verfügung stehen, können dennoch mit dem klinischen (vom Arzt bestimmten) Referenzwert von 140/90 mm Hg folgende Normwerte für die ausserhalb der Arztpraxis bestimmten Blutdruckwerte angegeben werden:

Als «sicher» gelten 24-Stunden-ABDM unterhalb folgenden Limiten (Durchschnittswerte):

≤ 125/78 mm Hg in der 24-Stunden-Blutdruckmessung (tags- und nachtsüber)

≤ 130/85 mm Hg in der ambulanten Tagesmessung (tagsüber)

≤ 130/83 mm Hg in der Heimblutdruckmessung (Durchschnitt Morgen/Abendwerte)

Tabelle 1.
Kardiovaskuläre (CV) Hauptrisikofaktoren.

Rauchen
Dyslipidämie
Diabetes mellitus
Männer >45 Jahre, Frauen >55 Jahre
CV-Erkrankungen in der Familienanamnese: Frauen >65 Jahre, Männer >55 Jahre
Homocysteinämie, Homocystinämie
Illegale Drogen (z.B. Kokain, Anabolika)
Psychosoziale Faktoren
Endorganschäden
LVH (Linksventrikuläre Hypertrophie)
Angina pectoris, Myokardinfarkt
Frühere koronare Revaskularisation
Herzinsuffizienz
TIA oder complete stroke
Vaskuläre Demenz
Nephropathie
PAVK
Retinopathie

Tabelle 2. Nicht medikamentöse Therapien (Lifestyle modifications).

Gewichtsreduktion (BMI >27 korreliert eng mit erhöhten Blutdruckwerten)
Ausgewogene Ernährung (reich an Gemüse und Früchten, arm an gesättigten Fettsäuren)
Mässiger Alkoholkonsum Ziel: Männer <30 g/Tag, entsprechend <7,2 dL Bier, <3 dL Wein, <60 mL Whiskey Frauen <20 g/Tag, entsprechend <4,8 dL Bier, <2 dL Wein, <40 mL Whiskey
Reduktion der Kochsalzzufuhr (Ziel: <6g/Tag, Nahrung nicht zu salzen)
Vermehrte körperliche Aktivität (Ziel: Mindestens 3×30 min/Woche aerobe, eher intensive und zum Schwitzen führende Aktivität)
Nikotinabstinenz
Reduktion NSAR

Somit sollten ausserhalb der ärztlichen Praxis gemessene 24-Stunden-Blutdruckwerte über 130/80 mm Hg zur Vorsicht mahnen. Wir empfehlen davon betroffene Patienten mit negativer Familienanamnese und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren (Tab. 1) alle 6 Monate nachzu kontrollieren und gleichzeitig nicht medikamentöse Massnahmen (Tab. 2) zur Vermeidung potentiell blutdruckerhöhenden Verhaltens

einzuweisen. Haben diese Patienten eine positive Familienanamnese und/oder kardiovaskuläre Risikofaktoren, sollten zusätzlich zu den beschriebenen Massnahmen bereits bestehende Endorganschäden (Tab. 1) aktiv gesucht werden, um bei deren Vorhandensein eine akkurate antihypertensive Therapie einleiten zu können.

Literatur

- Sokolow M, Werdegar S, Kain H, Hinman AT. A relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966;34:279-98.
- Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-8.
- Guidelines subcommittee. World Health Organisation-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension* 1999; 17:151-83.
- Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000;35:844-51.
- Zanchetti A. The role of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Am J Hypertens* 1997; 10:1069-80.
- Pickering T. Recommendations for the use of home(self) and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. *Am J Hypertens* 1996;9:1-11.
- U.S. Preventive Services task Force. Guide to Clinical Preventive Services, 2nd ed. Baltimore; Williams & Wilkins: 1996.
- Parati G, Omboni S, Staessen J, Thijs L, Fagard R, Ulian L, Mancia G. Limitations of the difference between clinic and daytime blood pressure as a surrogate measure of the 'white-coat' effect. Syst-Eur investigators. *J Hypertens* 1998; 16:232-9.
- Crippa G, Bertolotti P, Bettinardi O, Calandra G, Carrara GC. Psychological constructs associated with emotional blood pressure response in white coat hypertension. *Ann Ital Med Int* 2000;15:250-4.
- Mancia G, Parati G, Pomodossi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987; 9:209-15.
- Hartley RM, Velez R, Morris RW, D'Souza MF, Heller RF. Confirming the diagnosis of mild hypertension. *BMJ* 1983;286:287-9.
- La Batide-Alanore A, Chatellier G, Bobrie G, Fofol I, Plouin PF. Comparison of nurse- and physician-determined clinic blood pressure levels in patients referred to a hypertension clinic: Implications for subsequent management. *J Hypertension* 2000;18:391-8.
- Watson RD, Lumb R, Young MA, Stallard TJ, Davies P, Littler WA. Variation in cuff blood pressure in untreated outpatients with mild hypertension - implications for initiating antihypertensive treatment. *J Hypertension* 1987;5:207-11.
- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
- Appel LJ, Stason WB. Ambulatory blood pressure monitoring and blood pressure self-measurement in the diagnosis and management of hypertension. *Ann Intern Med* 1993;118:867-882.
- Millar JA, Isles CG, Lever AF. Blood pressure, 'white coat' pressor responses and cardiovascular risk in placebo-group patients of the MRC Mild Hypertension trial. *J Hypertension* 1995;13:175-83.
- Perloff D, Sokolov M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in treated hypertensive patients. *J Hypertension Suppl* 1991;9:S33-40.
- Mancia G, Di Renzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension* 1993;21:510-24.
- Zanchetti A, Bond MG, Henning M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al., on behalf of the ELSA Investigators. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998;16:949-61.
- Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997;29:22-9.
- Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al. for the SAMPLE Study Group. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95:1464-70.
- Mengden T, Hernandez Medina RM, Beltran B, Alvarez E, Kraft K, Vetter H. Reliability of reporting self-measured blood pressure values by hypertensive patients. *Am J Hypertension* 1998;11:1413-7.
- Nordmann A, Frach B, Walker T, Martina B, Battegay E. Reliability of patients measuring blood pressure at home: prospective observational study. *BMJ* 1999;319:1172.
- Johnson KA, Partsch DJ, Rippole LL, McVey DM. Reliability of self-reported blood pressure measurements. *Arch Intern Med* 1999; 159:2689-93.
- Nordmann A, Frach B, Walker T, Martina B, Battegay E. Comparison of self-reported home blood pressure measurements with automatically stored values and ambulatory blood pressure. *Blood Pressure* 2000;9:200-5.
- Pyorala K, Graham I, Mancia G, Poole-Wilson P, Wood D, on behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* (in press).
- Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kikuchi N, Nishiyama A, et al. Home blood pressure measurement has stronger predictive mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertension* 1998;16:971-5.
- Kleinert HD, Harshfield GA, Pickering TG, Devereux RB, Sullivan PA, Marion RM et al. What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension? *Hypertension* 1984;6:574-8.
- Julius S, Meija A, Jones K, Krause L, Schork N, van de Ven C, et al. 'White coat' versus 'sustained' borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension* 1990; 16:617-23.
- Campbell NRC, Bass M, Chockalingam A, Lebel M, Milkovich L for the Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control. Self measurement of blood pressure: benefits, risks and interpretation of readings. *Can J Cardiol* 1995;11 Suppl H:18-22.
- Ramsay LE, Williams B, MacGregor G, Poston L, Potter JF, Poulter NR, Russell G. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: Summary. *BMJ* 1999;319:630-5.

- 32 Dieterle T, Battagay E, Bucheli B, Martina B. Accuracy and 'range of uncertainty' of oscillometric blood pressure monitors around the upper arm and the wrist. *Blood Press Monitoring* 1998;3:3393-46.
- 33 Brauchli P, Martina B, Muggli F, Waeber B. *Kompodium Blutdruckmessgeräte in der Schweiz*. 1998, Editions Roche, F. Hoffmann-La Roche AG 4070 Basel, Schweiz.
- 34 O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. *BMJ* 2001; 322:531-6.
- 35 Pickering TG. The influence of daily activity on ambulatory blood pressure. *Am Heart J* 1988;116:1141-5.
- 36 Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Zampi I, Porcellati C. Variability between current definitions of 'normal' ambulatory blood pressure. Implications in the assessment of white coat hypertension. *Hypertension* 1992;20:555-62.
- 37 Staessen J, O'Brien E, Atkins N, Amery A. Short report: ambulatory blood pressure in normotensive compared with hypertensive subjects. *J Hypertension*. 1993; 11:1289-97.
- 38 Cerasola G, Cottone S, Nardi E, D'Ignoto G, Volpe V, Mule G, Carollo C. White-coat hypertension and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Risk* 1995;2:545-9.
- 39 Glen SK, Elliot HL, Curzio JL, Lees KR, Reid JL. White-coat hypertension as a cause of cardiovascular dysfunction. *Lancet*. 1996; 348:654-7.
- 40 Weber MA, Neutel JM, Smith DHG, Graettinger WF. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation*. 1994;90:2291-8.
- 41 Hoegholm A, Kristensen KS, Bang LE, Nielsen JW, Nielsen WB, Madsen NH. Left ventricular mass and geometry in patients with established hypertension and white-coat hypertension. *Am J Hypertens*. 1993;6:282-6.
- 42 Staessen JA, Fagard RH, Linjen PJ, Thijs L, Van Hof R, Amery AK. Mean range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991;67:723-7.
- 43 Imai Y, Naai K, Sakuma H, Nakatsuka H, Satoh H, Minami N, et al. Ambulatory blood pressure of adults in Ohasama, Japan. *Hypertension* 1993; 22:900-912.
- 44 Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertension* 1995;13:1377-90.
- 45 Staessen JA, Bienaszewski L, O'Brien ET, Imai Y, Fagard R. An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian Population Study. *Blood Press Monitoring* 1996;1:13-26.
- 46 Sega R, Cesana G, Milesi C, Grassi G, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory and home blood pressure normality in the elderly: data from PAMELA population. *Hypertension* 1997;30:1-6.
- 47 Rasmussen SL, Torp-Pedersen C, Borsch-Johnsen K, Ibsen H. Normal values for ambulatory blood pressure and differences between casual blood pressure and ambulatory blood pressure: results from a Danish population survey. *J Hypertension* 1998;16:1415-24.
- 48 Schettini C, Bianchi M, Nieto F, Sandoya E, Senra H. Ambulatory blood pressure. Normality and comparison with other measurements. *Hypertension* 1999; 34:818-25.
- 49 Mancia G, Sega R, Grassi G, Cesana GC, Zanchetti A. Defining ambulatory and home blood pressure normality: further considerations based on data from the PAMELA study. *J Hypertension* 2001; 19:995-9.
- 50 O'Brien E, Murphy J, Tyndall A, Atkins N, Mee F, McCarthy, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: The Allied Irish Bank Study. *J Hypertension* 1991; 9:355-60.
- 51 Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow up study. *Circulation* 1998;98:1982-7.
- 52 Muscholl MW, Hense HW, Brockel U, Doring A, Riegger GA, Schunkert H. Changes in left ventricular structure and function in patients with white coat hypertension. *BMJ* 1998; 317:565-70.
- 53 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion. The OHASAMA Study. *Hypertension* 1998;32:255-9.
- 54 Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. White coat hypertension. *Lancet*. 1996; 348:1444-5.
- 55 Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. White-coat hypertension: not guilty when correctly defined. *Blood Press Monitoring*. 1998;3:147-52.
- 56 Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic Significance of Serial Change in Left Ventricular Mass in Essential Hypertension. *Circulation*. 1998;97:48-54.
- 57 Koren MJ, Ulin RJ, Laragh JH, Devereux RB. Reduction of left ventricular mass during treatment of essential hypertension is associated with improved prognosis. *Am J Hypertens* 1991;4:IA. Abstract.
- 58 Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension. *Circulation* 2001;104:1385.
- 59 Mancia G, Zanchetti A. Editor's Corner: White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996; 14:1049-52.
- 60 Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999;4:333-41
- 61 1999 WHO-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines subcommittee. *J Hypertension* 1999;17:151-83.