

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Κεντρικές αρτηριακές πιέσεις Μέθοδοι και τεχνολογίες για τη μη επεμβατική εκτίμησή τους

Η υπέρταση αποτελεί έναν από τους βασικότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και προσδιορίζεται παραδοσιακά με τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) στη βραχιόνιο αρτηρία. Παρ' όλο που μια τέτοια μέτρηση πιθανόν να εκτιμά με ακρίβεια την ΑΠ στη βραχιόνιο αρτηρία, εν τούτοις δεν αντανακλά με ακρίβεια την κεντρική συστολική πίεση. Αυτό αποδίδεται κυρίως στο γεγονός ότι το σφυγμικό κύμα παραμορφώνεται κατά την πορεία της διάδοσής του από την καρδιά προς τις περιφερικές αρτηρίες, λόγω της ανάκλασης των κυμάτων πίεσης και της μεταβολής των γεωμετρικών και των μηχανικών χαρακτηριστικών των αρτηριών. Εξ αιτίας αυτής της παραμόρφωσης, η μέτρηση της ΑΠ στη βραχιόνιο αρτηρία μέσω σφυγγομανομέτρησης παρέχει μια ανακριβή μέτρηση της κεντρικής (π.χ. αορτικής ή καρωτιδικής) συστολικής και διαφορικής πίεσης. Παρ' όλα αυτά, η κεντρική συστολική ΑΠ αποτελεί σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την καρδιακή λειτουργία και το έργο της αριστερής κοιλίας, ενώ η αορτική διαστολική ΑΠ μπορεί να επηρεάζει τη στεφανιαία ροή. Συνεπώς, οι κεντρικές ΑΠ σχετίζονται περισσότερο, από παθοφυσιολογικής πλευράς, απ' ό,τι οι περιφερικές πιέσεις, με τη λειτουργία και την αιμάτωση οργάνων όπως η καρδιά και ο εγκέφαλος. Γ' αυτόν το λόγο, η ακριβής, μη επεμβατική, εκτίμησή τους αποτελεί μια ιδιαίτερη τεχνολογική πρόκληση και ταυτόχρονα σύγχρονη κλινική ανάγκη. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η παρουσίαση μεθόδων και τεχνικών που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση των κεντρικών πιέσεων, καθώς και η περιγραφή θεμάτων που αφορούν στη μεθοδολογία, στην επαναληψιμότητα, στην αξιοπιστία και στους περιορισμούς των εν λόγω τεχνολογιών. Πρωτίστως, παρουσιάζονται δεδομένα τα οποία αναδεικνύουν την κλινική και την προγνωστική αξία των κεντρικών αρτηριακών πιέσεων, που σε αρκετές περιπτώσεις υπερέρχουν αυτής των περιφερικών πιέσεων.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) αποτελεί έναν από τους βασικότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές (ΚΑ), νεφρικές και πνευμονικές νόσους.¹ Επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το 30–40% του συνόλου του ελληνικού πληθυσμού έχει αυξημένη αρτηριακή πίεση, ενώ στους ηλικιωμένους το ποσοστό των υπερτασικών ατόμων φθάνει σχεδόν το 70%.^{2–4}

Η ΑΠ είναι θεμελιώδες ζωτικό μέγεθος, το οποίο για πολλά χρόνια μετράται στην περιφέρεια και ειδικότερα στο άνω άκρο (π.χ. στη βραχιόνιο αρτηρία), κυρίως μέσω σφυγγομανόμετρου με αεροθάλαμο. Όμως, υπάρχουν αρκετά δεδομένα που τεκμηριώνουν ότι η εκτίμηση του ΚΑ κινδύνου που σχετίζεται με την αυξημένη πίεση δεν

είναι ακριβής όταν πραγματοποιείται με την υπάρχουσα τεχνική καταγραφής της πίεσης στο άνω άκρο.^{5,6} Πιθανή αιτία γι' αυτό αποτελεί το γεγονός ότι η ΑΠ των περιφερικών αρτηριών δεν αντανακλά με ακρίβεια το επίπεδο της πίεσης του αίματος εγγύς της καρδιάς, όπως στην ανιούσα αορτή και στις καρωτιδες. Η κεντρική ΑΠ είναι από παθοφυσιολογικής πλευράς πιο άμεσα σχετιζόμενη με την αιμοδυναμική σύζευξη της αριστερής κοιλίας με τις αρτηρίες (*ventricular-arterial coupling*), απ' ό,τι η περιφερική ΑΠ. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί ότι οι κεντρικές πιέσεις αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίζεται με τη δομή και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας.^{7–10} Μια αύξηση στην κεντρική συστολική ΑΠ μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, ενώ η κεντρική διαστολική ΑΠ μπορεί να επηρεάσει τη

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(3):351–364
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(3):351–364

Θ. Παπαϊωάννου,¹
Δ. Μώρης,¹
Α. Πρωτογέρου,²
Χ. Στεφανάδης¹

¹Μονάδα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, Α' Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
²Ιατρείο Υπέρτασης, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Central blood pressure: Non-invasive methods and technology for its estimation

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Ανακλώμενα κύματα πίεσης
Ανάλυση σφυγμικού κύματος
Αρτηριακή σκληρία
Συναρτήσεις μετασχηματισμού
Τονομετρία

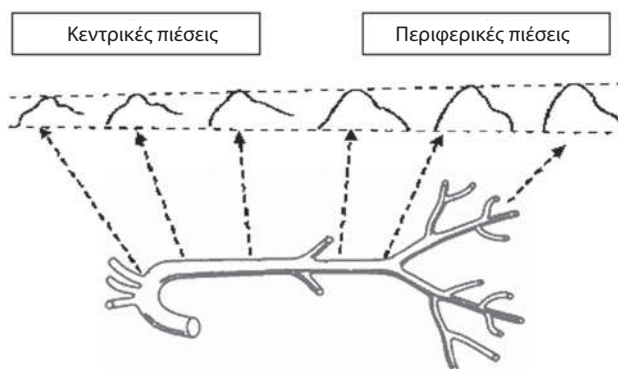
Υποβλήθηκε 7.9.2010
Εγκρίθηκε 2.10.2010

ροή του αίματος στο στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο.^{11,12} Κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών δεκαετιών, οι κεντρικές αρτηριακές πιέσεις προσέλκυσαν μεγάλο κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον, το οποίο ωθήθηκε από την ανάπτυξη μη επεμβατικών τεχνικών που επέτρεψαν τον αναίμακτο προσδιορισμό τους.

Ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παροχή τεχνολογικών και μεθοδολογικών πληροφοριών σχετικά με το μη επεμβατικό προσδιορισμό της κεντρικής αρτηριακής πίεσης. Επίσης, παρέχονται στοιχεία σχετικά με την επαναληψιμότητα, την ακρίβεια και τους περιορισμούς των συγκεκριμένων τεχνικών. Όμως, πριν καλυφθούν τα προαναφερθέντα τεχνικά θέματα, είναι σημαντικό να απαντηθούν, σε συντομία, μερικά ερωτήματα που αφορούν στην κλινική και στην προγνωστική αξία, καθώς και στην αναγκαιότητα της εκτίμησης της κεντρικής αρτηριακής πίεσης.

1.1. Διαφέρουν οι κεντρικές από τις περιφερικές πιέσεις;

Είναι κοινά αποδεκτό πλέον ότι οι περιφερικές και οι κεντρικές πιέσεις διαφέρουν και ως εκ τούτου η καταγραφή της ΑΠ με τις κλασικές μεθόδους (π.χ. σφυγμομανομέτρηση βραχιονίου αρτηρίας) δεν αντανακλά με ακρίβεια την πίεση στην αορτή. Αιμοδυναμικοί παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στη διαμόρφωση της μέγιστης συστολικής ΑΠ είναι η καρδιακή εξώθηση-όγκος παλμού, η καρδιακή συχνότητα, η αρτηριακή εμπέδηση (*arterial impedance*) και η ανάκλαση των κυμάτων πίεσης (*wave reflections*). Συνεπώς, οι κυματομορφές της αρτηριακής πίεσης και κυρίως η μέγιστη συστολική πίεση –και κατά συνέπεια και η διαφορική πίεση– μεταβάλλεται κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου¹² (εικ. 1). Σε φυσιολογικές συνθήκες, η συστολική ΑΠ στο επίπεδο της βραχιονίου αρτηρίας είναι υψηλότερη από την αντίστοιχη στο επίπεδο των κεντρικών αρτηριών, ενώ η διαστολική και η μέση ΑΠ διαφέρουν ελάχιστα. Ειδικά σε υγιείς νέους, η κεντρική (αορτική) συστολική ΑΠ είναι χαμηλότερη από την περιφερική (διαφορά που μπορεί να φθάσει τα 30 mmHg ή και περισσότερο),^{13,14} φαινόμενο που ορίζεται ως «ενίσχυση διαφορικής πίεσης» (*pulse pressure amplification*). Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που προκαλούν την προαναφερθείσα διαφορά ανάμεσα στις περιφερικές και στις κεντρικές αρτηρίες περιγράφονται λεπτομερώς από άλλους ερευνητές.^{5,12,15–17} Αξίζει να σημειωθεί ότι η εν λόγω διαφορά μεταξύ των περιφερικών και των κεντρικών ΑΠ δεν είναι πάντα σταθερή. Η διαφορά περιφερικής-κεντρικής συστολικής ή διαφορικής πίεσης εξαρτάται από πολλούς φυσιολογικούς παράγοντες (π.χ. καρδιακή συχνότητα, γεωμετρία και μηχανικές ιδιότητες του αρτηριακού δικτύου, φύλο), αλλά και από παθολο-



Εικόνα 1. Διαφοροποίηση κυματομορφών πίεσης κατά μήκος του αρτηριακού δικτύου.

γικούς παράγοντες (π.χ. μεταβολικούς, φλεγμονώδεις), καθώς και από τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών. Τέλος, έχει παρατηρηθεί διαφορετική ανταπόκριση της κεντρικής από την περιφερική ΑΠ και μετά από διατροφικές παρεμβάσεις.^{18–21} Για παράδειγμα, έχει δειχθεί ότι οι κεντρικές πιέσεις αυξάνονται σημαντικά μετά από τη χορήγηση καφεΐνης, ενώ οι περιφερικές πιέσεις παραμένουν πρακτικά αμετάβλητες.¹⁸

Για τους ανωτέρω λόγους, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η διαφοροποίηση της κεντρικής από την περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση οδηγεί δυνητικά (30% των περιπτώσεων) σε υπο- ή υπερ-εκτίμηση του ΚΑ κινδύνου,^{6,22,23} καθώς και σε περιπτώσεις αναποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής που στοχεύει στη μείωση του ΚΑ κινδύνου μέσω ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης. Τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα, αδιαμφισβήτητα, αποδεικνύουν ότι οι κεντρικές αρτηριακές πιέσεις αποτελούν μια ανεξάρτητη, από τις περιφερικές ΑΠ, αιμοδυναμική οντότητα (*“biomarker”*).

1.2. Ποια η κλινική αξία και η χρησιμότητα των κεντρικών πιέσεων;

Με δεδομένο ότι αφ' ενός η κεντρική ΑΠ διαφέρει από την περιφερική –συστολική και διαφορική πίεση– και αφ' ετέρου η διαφορά τους δεν παραμένει σταθερή, είναι βασικό να διερευνηθεί η ανεξάρτητη κλινική αξία των κεντρικών πιέσεων εκτός από την περιφερική πίεση. Υπάρχει πλέον μεγάλος όγκος δεδομένων που υποστηρίζουν την ανεξάρτητη και συχνά επιπρόσθετη παθοφυσιολογική αξία της κεντρικής ΑΠ σε σχέση με την περιφερική.^{15,24–28} Πρόσφατη μετα-ανάλυση όλων των μελετών που διερεύνησαν την προγνωστική αξία των κεντρικών πιέσεων όσον αφορά στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και στη θνητότητα, ανέδειξε την ανεξάρτητη αλλά και ισχυρότερη προγνωστική αξία των κεντρικών πιέσεων έναντι των περιφερικών.^{29–31}

Επιπρόσθετα, έχει καταγραφεί διαφορετική επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μείωση της κεντρικής αορτικής πίεσης και στα συνεπαγόμενα κλινικά αποτελέσματα, σε σύγκριση με τις περιφερικές ΑΠ.^{26,32} Ενδεικτικό παράδειγμα αποτελεί η διαφορετική επίδραση δύο κλασικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (ατενολόλης και αμλοδιπίνης) που παρατηρήθηκε μεταξύ κεντρικών και περιφερικών πιέσεων σε μια υπομελέτη (CAFE study)²⁶ της μεγάλης πολυκεντρικής μελέτης ASCOT. Πιο συγκεκριμένα, ενώ και οι δύο ουσίες είχαν παρόμοια επίδραση στην περιφερική συστολική πίεση, η αμλοδιπίνη μείωσε περισσότερο την κεντρική συστολική πίεση σε σχέση με την ατενολόλη, οδηγώντας πιθανόν και στην καλύτερη πρόγνωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν την αμλοδιπίνη.²⁶

Συμπερασματικά, οι κεντρικές πιέσεις σχετίζονται περισσότερο απ' ό,τι οι περιφερικές με τις βλάβες οργάνων-στόχων (όπως καρδιά και εγκέφαλος), με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τα συμβάματα, καθώς και με τη θνητότητα, ενώ, παράλληλα, παρουσιάζουν συχνά διαφορετική φαρμακευτική απόκριση. Ως εκ τούτου, η κλινική τους αξία καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική, ενώ η ακριβής και αναίμακτη εκτίμησή τους άκρως επιτακτική.

2. ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΙΜΑΚΤΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΠΙΕΣΕΩΝ

Υπάρχουν δύο γενικά θέματα που πρέπει να διευκρινιστούν όσον αφορά στη μέτρηση των κεντρικών αρτηριακών πιέσεων. Πρώτον, οι υπάρχουσες, διαθέσιμες, μη επεμβατικές τεχνικές μπορούν να παρέχουν μόνο μια «εκτίμηση» της κεντρικής ΑΠ και όχι απ' ευθείας «μέτρηση». Δεύτερον, ο όρος «κεντρική» συνήθως χαρακτηρίζει την αρτηριακή πίεση που προσδιορίζεται σε κεντρικές αρτηρίες και μάλιστα αρτηρίες εγγύς της καρδιάς, όπως η αορτή και οι καρωτίδες. Γι' αυτόν το λόγο, η «κεντρική πίεση» ανταποκρίνεται τόσο στις καρωτίδες όσο και στην αορτή, που θεωρείται ότι παρέχουν παρόμοιες τιμές πίεσης. Όμως, πρέπει να σημειωθεί ότι οι διαθέσιμες τεχνικές για την εκτίμηση των αορτικών και των καρωτιδικών πιέσεων διαφέρουν, εξ αιτίας των ανατομικών διαφορών ανάμεσα σε αυτές τις κεντρικές αρτηρίες (η καρωτίδα έχει επιφανειακό ψηλαφητό αρτηριακό σφυγμό).

2.1. Επεμβατική μέτρηση των κεντρικών πιέσεων

Οι πρώτες επεμβατικές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης αναφέρθηκαν το 1733, όταν ο Reverend Stephen Hales εισήγαγε, μέσω τομής, ένα μακρύ γυάλινο σωλήνα

κατακόρυφα σε αρτηρία αλόγου. Η παλμική αντλητική λειτουργία της καρδιάς προκάλεσε μια δύναμη-πίεση, προκαλώντας την ανύψωση και την ταλάντωση της ελεύθερης στάθμης του αίματος στο σωλήνα. Βέβαια, αυτοί οι πρώτοι χειρισμοί ήταν επικίνδυνοι για τους ασθενείς, λόγω του κινδύνου λοίμωξης και της απώλειας αίματος. Σήμερα, απ' ευθείας επεμβατική μέτρηση των αορτικών πιέσεων μπορεί να επιτευχθεί κυρίως στο αιμοδυναμικό εργαστήριο μέσω καθετήρων πληρούμενων με υγρό (*fluid filled*) ή μέσω υψηλής απόκρισης μορφοτροπέων πίεσης (*high fidelity pressure transducers*). Οι τελευταίοι θεωρούνται ως η "gold standard" και η περισσότερο ακριβής τεχνική για τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης.

2.1.1. Καθετήρες πληρούμενοι με υγρό (*fluid-filled catheters*).

Απ' ευθείας μέτρηση της αρτηριακής ΑΠ επιτυγχάνεται συνήθως με την τοποθέτηση βελόνας σε μια αρτηρία (π.χ. κερκιδική, μηριαία, βραχιόνιος). Η βελόνα πρέπει να είναι συνδεδεμένη με ένα αποστειρωμένο, πλήρες υγρών σύστημα, το οποίο συνδέεται με ένα ηλεκτρονικό σύστημα καταγραφής. Η βασική αρχή του συνεχούς συστήματος καταγραφής της ΑΠ είναι η παροχή μιας στήλης υγρού σε άκαμπτο «σωλήνα», συνδέοντας το αρτηριακό αίμα με ένα μορφοτροπέα πίεσης (*hydraulic coupling*). Η επεμβατική αυτή τεχνική συνήθως απαιτεί τα ακόλουθα εξαρτήματα: (α) Διαρτηριακή *cannula*, (β) καθετήρες (με ενσωματωμένο σύστημα έγχυσης), (γ) μορφοτροπέα πίεσης (*pressure transducer*), (δ) μικροεπεξεργαστή και οθόνη (*monitor*), καθώς και (ε) μηχανισμό μηδενισμού και βαθμονόμησης. Η ακριβής μέτρηση των συγκεκριμένων συστημάτων απαιτεί ακριβή ρύθμιση του μορφοτροπέα, καθώς και απομάκρυνση των φυσαλίδων αέρα και του αίματος από τους καθετήρες και τις συνδέσεις. Παρ' όλα αυτά, μερικά σφάλματα μπορεί να συμβούν στη μέτρηση της ΑΠ. Είναι βασικό να επιτευχθεί ακριβής προσδιορισμός του μηδενικού σημείου αναφοράς του οργάνου, ενώ όλα τα μανόμετρα πρέπει να έχουν ως σημείο αναφοράς το ίδιο σημείο μηδέν και η θέση τους να ρυθμίζεται όταν και εφ' όσον αλλάζει η θέση του ασθενούς. Επίσης, οι μορφοτροπέες πίεσης πρέπει να βαθμονομούνται συχνά, κατά προτίμηση πριν από τη χρήση τους.

2.1.2. Υψηλής ακρίβειας καθετήρες με μικρομορφοτροπέα πίεσης (*micro-tip catheter pressure transducers*). Οι μικρομορφοτροπέες υψηλής ακρίβειας αποτελούνται από ένα μικροσκοπικό μορφοτροπέα τοποθετημένο στο άπω άκρο ενός ενδαγγειακού καθετήρα. Αυτά τα συστήματα παρέχουν μη παραμορφωμένο, υψηλής ακρίβειας σήμα καταγράφοντας κυματομορφές πίεσης που επιτρέπουν την ακριβή μέτρηση των παραμέτρων της ΑΠ. Επίσης, παρέχεται η δυνατότητα υπολογισμού και άλλων αιμοδυναμικών παραμέτρων, όπως η κλίση της αύξησης της

πίεσης (dp/dt), τα σημεία καμψής (*inflection points*) και οι δείκτες οι σχετικοί με τα ανακλώμενα κύματα πίεσης. Το πλεονέκτημα του παρόντος συστήματος είναι ότι η πίεση καταγράφεται συνεχώς, σε κάθε παλμό, επιτρέποντας την ακριβή καταγραφή της κυματομορφής της πίεσης. Υψηλής ακρίβειας μανόμετρα ενδείκνυνται για τον υπολογισμό δεικτών μέσω ανάλυσης του σφυγμικού κύματος (*pulse wave analysis*) τόσο στο πεδίο του χρόνου (*time domain*) όσο και στο πεδίο των συχνοτήτων (*frequency domain*).

Όμως, οι υψηλής ακρίβειας καθετήρες είναι αρκετά δαπανηροί, ενώ η χρήση τους είναι περιορισμένη σε ένα μικρό αριθμό ασθενών στα αιμοδυναμικά εργαστήρια. Πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η ενδαρτηριακή πίεση –με καθετήρες υγρού– πιθανόν να είναι λιγότερο ακριβής υπό συγκεκριμένες συνθήκες. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αναπόφευκτη παραμόρφωση του σήματος που σχετίζεται με τα χαρακτηριστικά του εκάστοτε καθετήρα υγρού και του μορφοτροπέα πίεσης. Προσπατούμενα για τη βέλτιστη και ακριβή καταγραφή με τους καθετήρες υγρού ή τους καθετήρες υψηλής ακρίβειας με μικρομανόμετρο είναι ο έλεγχος του συστήματος μορφοτροπέα-σωλήνωση-καθετήρα, η αποφυγή παραμόρφωσης του καταγραφόμενου σήματος (*over- ή under-damping*), ο μηδενισμός και η σωστή βαθμονόμηση του μορφοτροπέα.³³

2.2. Μη επεμβατική εκτίμηση των κεντρικών πιέσεων

Η μη επεμβατική εκτίμηση της κεντρικής ΑΠ μπορεί να επιτευχθεί (α) είτε χρησιμοποιώντας στατιστικές μεθόδους που συσχετίζουν τη βραχιόνιο με την κεντρική ΑΠ, (β) είτε μέσω καταγραφής ή προσδιορισμού της κυματομορφής της πίεσης στις κεντρικές αρτηρίες. Στην τελευταία περίπτωση, οι πιέσεις στην κεντρική αορτή προσδιορίζονται είτε *έμμεσα*, από την κυματομορφή της κερκιδικής πίεσης χρησιμοποιώντας μαθηματικές συναρτήσεις μεταφοράς-μετασχηματισμού (*transfer functions, TFs*), είτε *απ' ευθείας* με τη βαθμονόμηση της κυματομορφής της πίεσης στην κοινή καρωτίδα. Γενικά, η καταγραφή των κυμάτων πίεσης επιτυγχάνεται με τη χρήση αρκετών τεχνικών όπως η τονομετρία (*applanation tonometry*), η υπερηχογραφία (*echo-tracking*), η πληθυσμογραφία (*plethysmography*) και η ταλαντωσιμετρική μέθοδος (*oscillometric techniques*).

3. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΩΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΩΝ ΣΦΥΓΜΙΚΩΝ ΚΥΜΑΤΩΝ

3.1. Τονομετρία – Applanation tonometry

Το τονόμετρο είναι ένα όργανο που χρησιμοποιείται για την καταγραφή του σφυγμικού κύματος πίεσης. Αυτό επιτυγχάνεται πιέζοντας ένα «αντικείμενο» πλήρες υγρού

(π.χ. αρτηρία ή οφθαλμικό βολβό) ενάντια σε ένα σκληρό «αντικείμενο» (π.χ. οστό). Το τονόμετρο μετρά τη δύναμη που απαιτείται για την παραμόρφωση του «αντικειμένου». Για την περίπτωση της αρτηριακής τονομετρίας, η εξωτερική δύναμη που καταγράφει το τονόμετρο είναι ανάλογη της εσωτερικής πίεσης της αρτηρίας ακολουθώντας τον τρίτο νόμο του Νεύτωνα. Τα αρτηριακά τονόμετρα βασίζονται στην ικανότητα να «αισθάνονται» δυνάμεις και μετατοπίσεις επιφανειακών αρτηριών μέσω ενός μορφομετατροπέα-αισθητήρα, ο οποίος μετατρέπει τις μηχανικές δυνάμεις σε ηλεκτρικό σήμα. Το 1963, οι Pressman και Newgard κατασκεύασαν το πρώτο αρτηριακό τονόμετρο εμπνευσθέντες από το οφθαλμικό τονόμετρο που χρησιμοποιείτο για τη διάγνωση οφθαλμικών νοσημάτων.³⁴ Η ακρίβεια των πρώτων τονομέτρων παρέμεινε πτωχή έως την έλευση νεότερων τεχνικών κατασκευής νέων αισθητήρων (όπως μικρο-αισθητήρες ή στοιχεία αισθητήρων, π.χ. πιεζοηλεκτρικά, κατασκευασμένα από σιλικόνη). Υπάρχουν δύο βασικοί τύποι τονομέτρων: Αυτά με απλό (μονό) αισθητήρα (πρωτοεισήχθησαν από τον Huntly Millar), παρόμοιο με αυτόν που χρησιμοποιείται στους καθετήρες πίεσης με αισθητήρα υψηλής απόκρισης,³⁵ και τονόμετρα απαρτιζόμενα από συστοιχία αισθητήρων.^{36,37} Σήμερα, η πλέον δημοφιλής και ευρέως διαδεδομένη τονομετρική συσκευή είναι η Millar SPT-301 (Millar Instruments Inc, Houston, USA), η οποία είναι μια συσκευή χειρός με μορφή ενός στυλό, όπου στο άκρο του φέρει αισθητήρα πάχους απλού σύρματος (πιεζοηλεκτρικό στοιχείο). Άλλοι τύποι τονομέτρων χειρός είναι επίσης διαθέσιμοι στο εμπόριο για συνεχή καταγραφή των κυματομορφών πίεσης, όπως περιγράφηκε από άλλους ερευνητές.³⁸ Οι συσκευές αυτές χρησιμοποιούνται κυρίως για την καταγραφή των κυματομορφών της πίεσης στην κερκιδική αρτηρία ή στην καρωτίδα. Μια άλλη τονομετρική συσκευή, που δεν κατασκευάζεται πλέον, είναι η Colin Jentow® (Colin Corp, Tokyo, Japan), η οποία διαθέτει μια συστοιχία από 30 πιεζοηλεκτρικούς αισθητήρες ανά 0,2 mm. Το τονόμετρο είναι προσαρμοσμένο σε κάλυμμα που τοποθετείται στον καρπό. Η εφαρμοζόμενη δύναμη ελέγχεται από έναν ηλεκτρικό μικροκινητήρα. Το ιδανικό στοιχείο του μορφομετατροπέα που προσφέρει τη βέλτιστη καταγραφή του κύματος πίεσης επιλέγεται με κριτήριο τη μεγαλύτερη σε πλάτος καταγεγραμμένη κυματομορφή. Το τονόμετρο Colin υπερτερεί έναντι του τονομέτρου χειρός κυρίως σε μεσοπρόθεσμες καταγραφές (min), λόγω της σταθερότητάς του και της μη παρεμβολής του χειριστή στη μέτρηση. Λιγότερο συχνά χρησιμοποιείται το χαμηλής ανάλυσης τονόμετρο που προτάθηκε από τους Drzewiecki et al, αποτελούμενο από ένα εύκαμπτο διάφραγμα το οποίο προσκολλάται στο δέρμα επί της σφύζουσας αρτηρίας.³⁹ Η σύγχρονη τάση στην αρτηριακή τονομετρία είναι η κατασκευή συσκευών που μπορούν να φορεθούν

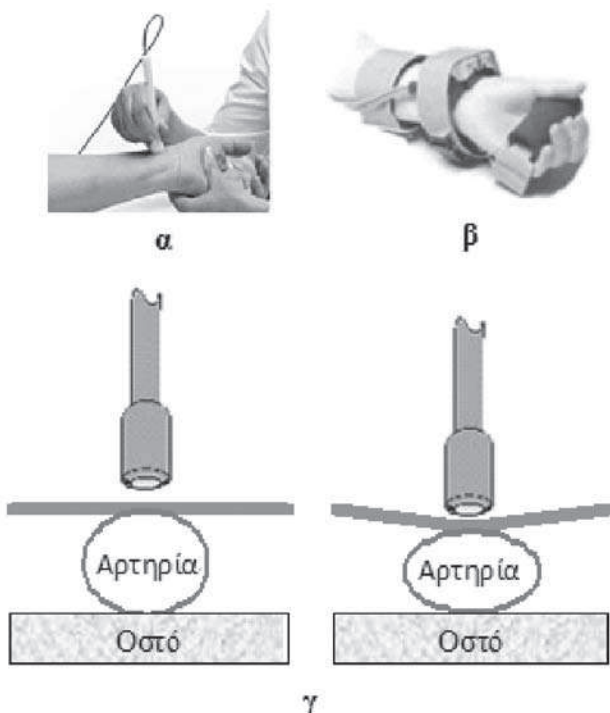
(wearable devices), όπως υπό μορφή ρολογιού χειρός, με πολλά υποσχόμενα χαρακτηριστικά.⁴⁰

Η εφαρμογή της τονομετρίας διεξάγεται σε επιφανειακές αρτηρίες, αρχικά εστιάζοντας στην επιφάνεια πίεσης του αισθητήρα πάνω στο αγγείο (εικ. 2). Αυτό επιτυγχάνεται πρακτικά –για τα τονόμετρα χειρός– μέσω επανατοποθέτησης της συσκευής μέχρι τον εντοπισμό του παλμού με το ευρύτερο πλάτος. Για συστοιχία αισθητήρων, αυτό επιτυγχάνεται ηλεκτρονικά. Τα ηλεκτρονικά συστήματα έχουν το πλεονέκτημα της αυτόματης (servo-controlled) εφαρμογής πίεσης του τονόμετρου προς το τοίχωμα της αρτηρίας, όπως προτάθηκε αρχικά από τους Bahr και Petzke.⁴¹ Στην περίπτωση των τονόμετρων χειρός απλού αισθητήρα (τα οποία χρησιμοποιούνται συχνότερα), ιδανική καταγραφή μπορεί να επιτευχθεί αν ο καρπός είναι κυρτός προς τα έξω, στην άπω κεκαμμένη θέση, έτσι ώστε να ωθείται η αρτηρία προς την επιφάνεια και να καθίσταται ευκολότερη η πρόσβασή της. Έχει προταθεί να υποστηρίζεται ο καρπός από ένα μικρό μαξιλάρι ή το χέρι του χειριστή. Το τονόμετρο πρέπει να πιέζεται απαλά και σταθερά χωρίς να προκαλεί απόφραξη της αρτηρίας. Συχνά, συνηθίζεται να εντοπίζεται το ιδανικότερο σημείο καταγραφής του σφυγμικού κύματος πριν από την τονομετρία μέσω του δείκτη της χειρός του χειριστή. Για να επιτευχθεί ιδανική καταγραφή, ο χρήστης μπορεί επίσης να προσαρμόσει το τονόμετρο

ελαφρά προς τα πίσω και εμπρός κατά μήκος της αρτηρίας. Κατά την καταγραφή των σφυγμικών κυμάτων, πρέπει να αποφεύγονται μικρές κινήσεις στο χέρι του ασθενούς και στο κράτημα του χεριού από το χειριστή, γιατί προκαλούν «θόρυβο» και εξωγενείς αλλοιώσεις στην καταγραφή των κυμάτων πίεσης. Όταν επιτευχθούν οι ιδανικές προσαρμογές-συνθήκες στη θέση του τονόμετρου και στην ασκούμενη πίεση προς την αρτηρία, τότε η αρτηριακή πίεση στην κορυφή του κέντρου της επιπεδωμένης αρτηρίας από το τονόμετρο ισούται με την ασκούμενη από το τονόμετρο εξωτερική πίεση, επιτρέποντας την καταγραφή του σφυγμικού κύματος πίεσης.

Ο ποιοτικός έλεγχος και η ανάλυση των κερκιδικών ή των καρωτιδικών κυματομορφών είναι διαθέσιμα σε μερικά εμπορικά συστήματα.⁴² Υπό ιδανικές συνθήκες τονομέτρησης, ένας έμπειρος χειριστής οφείλει να καταγράψει κερκιδικές –ή καρωτιδικές– κυματομορφές με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά, αλλιώς η τονομετρία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μέχρι την επίτευξη, κατά το δυνατόν, αυτών των κριτηρίων: (α) Εύρος παλμού κατά το δυνατόν υψηλότερο, (β) οξύαιχμη άνοδος του καταγραφόμενου σφυγμικού κύματος από τη διαστολική κατώτερη τιμή, (γ) οξύαιχμη εντομή (incisura), που υποδηλώνει τη σύγκλιση της αορτικής βαλβίδας, (δ) μια σχεδόν εκθετική μείωση των διαστολικών πιέσεων, ειδικότερα στο τέλος της διαστολικής φάσης και (ε) η διακύμανση του μήκους (χρονική περίοδος κύματος), καθώς και η διακύμανση του διαστολικού μέρους των διαδοχικών καταγραφόμενων κυμάτων, πρέπει να είναι κατά το δυνατόν χαμηλότερες.

Η ακρίβεια της αρτηριακής τονομετρίας έχει εκτιμηθεί μέσω επεμβατικών μεθόδων. Έχει αναφερθεί ότι οι τονομετρικές κυματομορφές πίεσης είναι παρόμοιες με αυτές που καταγράφονται ενδαρτηριακά μέσω υψηλής ακρίβειας καθετήρων πίεσης.^{43–46} Η ακρίβεια του τονόμετρου Millar έχει επιβεβαιωθεί σε μια σειρά από 62 ασθενείς με αρτηριακά μανομετρικά συστήματα, με επαρκή και γνωστή συχνότητα απόκρισης (frequency response).⁴⁷ Αυτό το τονόμετρο παρέχει μια ικανή, υψηλής απόκρισης (high fidelity) καταγραφική μέθοδο για τα σημαντικά χαρακτηριστικά της κερκιδικής κυματομορφής, όπως για παράδειγμα οι 8 πρώτες αρμονικές της κυματομορφής πίεσης με σφάλμα <0,4 mmHg.⁴⁷ Για το πολλαπλών αισθητήρων τονόμετρο Colin έχει αναφερθεί ακρίβεια της τάξης των 2,24±8,7 mmHg και 0,26±8,88 mmHg σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς, αντίστοιχα.⁴⁸ Παρ' όλα αυτά, αρκετοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την ακρίβεια των βαθμονομημένων κυματομορφών πίεσης που καταγράφονται μέσω της τονομετρίας, όπως αποκλίσεις στη βαθμονόμηση, artifacts κατά την κίνηση, μη γραμμικότητες κ.ά. Για να ελαχιστοποιηθούν τα σχετιζόμενα με τη βαθμονόμηση λάθη, επαναλαμβανόμενες βαθμονομήσεις



Εικόνα 2. Τονομετρία της κερκιδικής αρτηρίας: (α) Τονόμετρο χειρός (απλού αισθητήρα), (β) σταθερό τονόμετρο καρπού, (γ) σχηματική αναπαράσταση τονομετρίας (applanation tonometry).

κατά τη διάρκεια της τονομετρίας (π.χ. πριν και μετά από την τονομετρία) θα ήταν χρήσιμες, ενώ πρέπει να είναι εξασφαλισμένη η κατάλληλη σφυγμομανομέτρηση ακολουθώντας πιστά τις κατευθυντήριες οδηγίες.⁴⁹ Μολαταύτα, υπάρχουν ακόμη ζητήματα που αφορούν στην κατάλληλη βαθμονόμηση και χρήζουν περισσότερης μελέτης, όπως η αξιοπιστία των συσκευών μέτρησης της βραχιονίου ΑΠ, ο αριθμός και η σειρά των μετρήσεων της βραχιονίου ΑΠ σε σχέση με την τονομετρική καταγραφή των κυμάτων πίεσης, η θέση του εξεταζόμενου (καθιστή ή πρηνής). Επίσης, θα πρέπει να επισημανθεί το γεγονός ότι οι τιμές της ΑΠ (π.χ. συστολική, διαστολική, διαφορική) μπορεί να υπο- ή υπερεκτιμηθούν κατά την τονομετρία και οι απόλυτες τιμές τους ενδέχεται να είναι αναξιόπιστες, αν οι συνθήκες της τονομετρίας δεν είναι ιδανικές ή ο χειριστής δεν είναι κατάλληλα εκπαιδευμένος.⁴³ Από την άλλη πλευρά, άλλοι δείκτες προερχόμενοι από την ανάλυση της καμπύλης του σφυγμικού κύματος (*pulse wave analysis*), όπως ο δείκτης ενίσχυσης της αορτικής πίεσης λόγω των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης (*augmentation index*), είναι ανεξάρτητοι από τα λάθη βαθμονόμησης και συνεπώς υπολογίζονται με ακρίβεια.^{43,50}

3.1.1. Τονομετρία της καρωτίδας και της κερκιδικής αρτηρίας. Η αρτηριακή τονομετρία εφαρμόζεται με σκοπό την εκτίμηση των κεντρικών αρτηριακών πιέσεων με δύο διαφορετικούς τρόπους: (α) Καταγραφή κεντρικών κυμάτων πίεσης (π.χ. απ' ευθείας από την καρωτίδα) και κατάλληλη βαθμονόμηση των καταγεγραμμένων κυμάτων. (β) Καταγραφή περιφερικών κυματομορφών πίεσης (π.χ. στην κερκιδική αρτηρία) και χρήση συναρτήσεων μετασχηματισμού (*transfer functions*) ή άλλων μαθηματικών αλγορίθμων, ώστε να «προβλεφθεί» η αντίστοιχη κυματομορφή της αορτικής πίεσης. Και στις δύο περιπτώσεις απαιτείται κατάλληλη βαθμονόμηση των καταγραφόμενων κυμάτων πίεσης, προκειμένου να μετατραπεί το καταγραφόμενο σήμα του τονομέτρου από mVolts σε mmHg. Υπάρχουν μερικά πλεονεκτήματα της κερκιδικής έναντι της καρωτιδικής τονομέτρησης. Η τονομετρία στην καρωτίδα μπορεί να ενεργοποιήσει τους τασεοϋποδοχείς λόγω της ασκούμενης πίεσης, ενώ ο πιθανός κίνδυνος για αποκόλληση καρωτιδικών πλακών δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς. Επίσης, η βαθμονόμηση των σφυγμομανομετρικών συστολικών και διαστολικών πιέσεων που μετρώνται μέσω αεροθαλάμου είναι καταλληλότερη για τονομέτρηση στα άνω άκρα, όπως στην κερκιδική αρτηρία, απ' ό,τι στην καρωτίδα, εξ αιτίας του φαινομένου της ενίσχυσης της ΑΠ κατά μήκος του αρτηριακού δικτύου (*pulse pressure amplification*). Μολονότι οι καρωτιδικές κυματομορφές σχετίζονται στενά με τις αορτικές πιέσεις, οι κερκιδικές κυματομορφές πρέπει να μετατραπούν μαθηματικά ώστε να παρέχουν κυματο-

μορφές σχετιζόμενες με τις αντίστοιχες κεντρικές. Τέλος, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι οστέινες δομές κάτω από την κερκιδική αρτηρία είναι το βασικό πλεονέκτημα της κερκιδικής σε σχέση με την καρωτιδική τονομετρία, με δεδομένο ότι αυτό είναι σημαντικό προαπαιτούμενο για εύκολη και ιδανική τονομετρία.

3.2. Υπερηχογραφική καταγραφή της μεταβολής της αρτηριακής διαμέτρου (*echo-tracking*)

Το 1960, οι Lysle et al παρατήρησαν, σε πειραματική μελέτη με πειραματόζωα, ότι οι κυματομορφές της μεταβολής της αρτηριακής διαμέτρου (*vascular diameter pulse waveforms*) συμφωνούν/ταυτίζονται με τις κυματομορφές ενδαγγειακής πίεσης.⁵¹ Η σχέση μεταξύ της πίεσης και της διαμέτρου του αγγείου έχει επιβεβαιωθεί και σε ανθρώπους.⁵² Με δεδομένο ότι η διακύμανση της ενδαγγειακής πίεσης είναι ανάλογη της αρτηριακής διάτασης, η καταγραφή της τελευταίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση των κυματομορφών της ΑΠ. Η πλέον δημοφιλής τεχνική για την καταγραφή της διάτασης του αρτηριακού τοιχώματος σε συνάρτηση με το χρόνο είναι η τεχνική *echo-tracking*. Σε αντίθεση με την τονομετρία, η οποία εφαρμόζεται μόνο σε περιορισμένο αριθμό επιφανειακών αρτηριών (με ψηλαφητό σφυγμό), τα κύματα της αρτηριακής διάτασης προσδιορίζονται από τις συσκευές *echo-tracking* μπορεί να καταγραφούν με ακρίβεια σε ποικίλα σημεία των αρτηριών, καθώς και στην πλειοψηφία των παχύσαρκων ασθενών όπου η τονομετρία είναι λιγότερο ακριβής ή μη εφαρμόσιμη. Παρ' όλο που η εκτίμηση των κυματομορφών της ΑΠ, βασιζόμενη στα βαθμονομημένα κύματα της αρτηριακής διάτασης, επιχειρείται από τη δεκαετία του 1970,⁵³ αυτές οι πρώτες προσπάθειες απέτυχαν λόγω της μη ακριβούς καταγραφής της αρτηριακής διάτασης που οφείλονταν σε περιορισμούς στον εξοπλισμό (*hardware*) και στο λογισμικό επεξεργασίας των εικόνων. Σήμερα, οι τεχνολογικές εξελίξεις στις συσκευές *echo-tracking* προσφέρουν μεγαλύτερη ακρίβεια, παρέχοντας μετρήσεις της αρτηριακής διαμέτρου με σφάλμα <5 μm.⁵⁴

Το *echo-tracking* εφαρμόζεται για τη συνεχή καταγραφή της εσωτερικής διαμέτρου μιας αρτηρίας με τη χρήση υψηλής ακρίβειας ειδικής συσκευής *echo-tracking* συνοδευόμενης από σύστημα *Doppler*. Ένας στοχευμένος μορφοτροπέας τοποθετείται επί της αρτηρίας Α (π.χ. καρωτίδα για την εκτίμηση των κεντρικών πιέσεων). Ο φορέας (*probe*) του μορφοτροπέα τοποθετείται κάθετα προς τον επιμήκη άξονα της αρτηρίας (χειροκίνητα ή με τη χρήση στερεοτακτικού βραχίονα για τη σταθεροποίηση του *probe*), ενώ η κατάλληλη θέση προσαρμόζεται με *B-mode* καθοδήγηση. Ηλεκτρονικοί ανιχνευτές (*trackers*) χρησιμοποιούνται επιτρέποντας τη

συνεχή καταγραφή της εσωτερικής διαμέτρου της αρτηρίας. Η προκύπτουσα γραμμή ραδιοσυχνότητας οπτικοποιείται σε οθόνη υπολογιστή και ο χειριστής επιλέγει τα μέγιστα που ανταποκρίνονται στις διεπιφάνειες. Τελικά, η ακριβής θέση εκάστου μεγίστου ορίζεται μέσω της τεχνικής της παρεμβολής. Περισσότερες λεπτομέρειες για τη μέθοδο *echo-tracking* έχουν περιγραφεί προγενέστερα.^{55,56} Οι αλλαγές στη διάμετρο μπορούν να καταγραφούν είτε στην κερκιδική αρτηρία,⁵⁷ είτε σε μεγαλύτερες αρτηρίες όπως η κοινή καρωτίδα, αλλά και στην κοιλιακή αορτή.⁵⁴ Μερικές υπερηχογραφικές τεχνικές και συσκευές έχουν χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό του αρτηριακού τοιχώματος σε συνδυασμό με μαθηματικές τεχνικές για τη διόρθωση των καταγεγραμμένων κυμάτων διάτασης του αγγείου.⁵⁸

3.3. Πληθυσμογραφικές τεχνικές

Η ψηφιακή πληθυσμογραφία δακτύλου (*digital plethysmography*), η πληθυσμογραφία εμπέδησης και η φωτοπληθυσμογραφική παλμική οξυμετρία αποτελούν εναλλακτικές τεχνικές, οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί για τη συνεχή καταγραφή των κυματομορφών της αρτηριακής «πίεσης».^{59,60} Το σήμα της φωτοπληθυσμογραφικής παλμικής οξυμετρίας ομοιάζει με την κυματομορφή των περιφερικών αρτηριακών πιέσεων και γι' αυτόν το λόγο έχει προταθεί ότι μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο στη μη επεμβατική παρακολούθηση των *διακυμάνσεων* της ΑΠ.^{33,61} Περιορισμός της συγκεκριμένης τεχνικής είναι η αδυναμία βαθμονόμησης των μεταβολών του σήματος σε σχέση με τις τιμές της ΑΠ (σε mmHg). Παρ' όλο που απαιτείται περαιτέρω τεχνολογική πρόοδος και αποσαφηνίσεις σχετικά με την εκτίμηση των ακριβών τιμών ΑΠ, η τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό άλλων παραμέτρων (π.χ. εκτίμηση των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης μέσω του δείκτη προσαύξησης της πίεσης *augmentation index*) και για την ανάλυση των ποσοστιαίων αλλαγών της ΑΠ (και όχι των απόλυτων αλλαγών σε mmHg).

3.4. Εκτίμηση κεντρικών πιέσεων με χρήση ταλαντωσιμετρικών σφυγγομανομέτρων

Πολύ πρόσφατα, μια νέα τεχνική εκτίμησης της κεντρικής πίεσης βασίζεται στην κλασική μέθοδο της ταλαντωσιμετρικής καταγραφής της πίεσης στη βραχιόνιο αρτηρία.⁶² Η εν λόγω μέθοδος είναι απλή, πλήρως αυτοματοποιημένη και πολύ ταχεία. Στηρίζεται στην καταγραφή της κυματομορφής της πίεσης στη βραχιόνιο αρτηρία και στη χρήση μαθηματικών εξισώσεων –η ακριβής διατύπωση των οποίων παραμένει άγνωστη– για τον υπολογισμό της αορτικής κυματομορφής. Τα πρώτα δεδομένα αναφορικά με την αξιοπιστία της μεθόδου είναι ενθαρρυντικά και εάν επιβεβαιωθούν μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό άλμα προόδου.

4. ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΑΤΑΓΕΓΡΑΜΜΕΝΩΝ ΚΥΜΑΤΟΜΟΡΦΩΝ ΠΙΕΣΗΣ-ΔΙΑΜΕΤΡΟΥ

Οι μέθοδοι ανίχνευσης των σφυγμικών κυμάτων –περιλαμβανομένης και της τονομετρίας– δεν παρέχουν βαθμονομημένες κυματομορφές πίεσης (σε mmHg). Η βαθμονόμηση των καταγεγραμμένων κυμάτων είναι αναγκαία διαδικασία, αλλά αποτελεί και την «Αχίλλειο πτέρνα» για την ακρίβεια των μεθόδων μη επεμβατικού προσδιορισμού της ΑΠ. Η βαθμονόμηση των τονομετρικών κυματομορφών λαμβάνει χώρα έμμεσα (μη επεμβατικά) με τη χρήση δεδομένων που προέρχονται από τις κλασικές μεθόδους καταγραφής της πίεσης στο άνω άκρο (σφυγγομανόμετρο). Κατά τη διαδικασία της βαθμονόμησης εφαρμόζονται μερικές απλουστευτικές παραδοχές (εν μέρει υπεύθυνες για την εισαγωγή των σφαλμάτων στην εκτίμηση της κεντρικής ΑΠ): (α) Η «γραμμική» συμπεριφορά του μορφοτροπέα πίεσης είναι υποθετική, δηλαδή γραμμική σχέση μεταξύ πίεσης (mmHg) και απόκρισης σε mVolts για όλες τις συνθήκες καταγραφής, (β) η συστολική και η διαστολική ΑΠ στη βραχιόνιο αρτηρία θεωρούνται παρεμφερείς με τις αντίστοιχες στην κερκιδική που καταγράφονται με την τονομετρία και (γ) η διαστολική ΑΠ είναι παρόμοια ανάμεσα στη βραχιόνιο αρτηρία και την καρωτίδα (μια υπόθεση που γίνεται κατά τη βαθμονόμηση των καρωτιδικών κυμάτων πίεσης).

Υπάρχουν δύο κύριες μέθοδοι για τη βαθμονόμηση των καταγραφόμενων κυματομορφών πίεσης, όπως περιγράφεται ακολούθως.

4.1. Πρώτη μέθοδος βαθμονόμησης

Η πιο απλή μέθοδος για τη βαθμονόμηση των καταγεγραμμένων κυματομορφών πίεσης είναι η χρήση της μέγιστης (συστολικής) και της ελάχιστης (διαστολικής) ΑΠ, μετρούμενες στη βραχιόνιο αρτηρία. Πρέπει να επισημανθεί ότι η συγκεκριμένη τεχνική βαθμονόμησης είναι εφαρμόσιμη μόνο για την περίπτωση της τονομετρίας της κερκιδικής αρτηρίας, ενώ βασίζεται στην υπόθεση ότι η συστολική και η διαστολική ΑΠ είναι παρόμοιες μεταξύ της κερκιδικής και της βραχιονίου αρτηρίας. Όμως, μια πιθανή ενίσχυση της ΑΠ (*amplification*) από την κερκιδική προς τη βραχιόνιο αρτηρία πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ως μια πιθανή πηγή σφάλματος.⁶³

4.2. Δεύτερη μέθοδος βαθμονόμησης

Μια εναλλακτική μέθοδος βαθμονόμησης των κερκιδικών κυμάτων που καταγράφονται μέσω τονομετρίας έχει προταθεί από τους Kelly και Fitchett.⁶⁴ Αυτή είναι η κύρια μέθοδος για τη βαθμονόμηση των καρωτιδικών κυμάτων.

Αρχικά, καταγράφονται τα σφυγμικά κύματα στην περιφέρεια (κερκιδική αρτηρία). Στη συνέχεια, μετράται η συστολική και η διαστολική ΑΠ στη βραχιόνιο με σφυγμομανόμετρο, οι οποίες χρησιμοποιούνται για τη βαθμονόμηση των κερκιδικών σφυγμικών κυμάτων. Ακολούθως, υπολογίζεται η μέση ΑΠ μέσω ολοκλήρωσης του βαθμονομημένου κύματος (π.χ. πλανημέτρηση). Τελικά, το κεντρικό κύμα πίεσης στην καρωτίδα βαθμονομείται πάλι, χρησιμοποιώντας την ίδια μέση και διαστολική πίεση. Η εν λόγω διαδικασία βαθμονόμησης βασίζεται στην παρατήρηση/παραδοχή ότι η μέση και η διαστολική ΑΠ δεν μεταβάλλονται σημαντικά κατά μήκος του αγγειακού δικτύου.^{12,65} Έχει αναφερθεί ότι η διαφορά μεταξύ της μέσης και της διαστολικής πίεσης είναι μόνο 0,2 mmHg μεγαλύτερη στην κερκιδική αρτηρία απ' ό,τι στην ανιούσα αορτή.⁶⁵

5. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΠΙΕΣΕΩΝ ΜΕΣΩ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΩΝ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ

Υπάρχουν κάποιοι εγγενείς περιορισμοί της τονομετρίας, καθιστώντας την μη εφαρμόσιμη σε όλους τους ασθενείς και σε όλες τις αρτηρίες. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η τονομέτρηση απαιτεί μια σκληρή ή οστέινη δομή για την επιπέδωση του αρτηριακού τοιχώματος και ένα «κυρτό» δέρμα ώστε να αποφευχθεί η εξασθένηση του παλμού πίεσης. Σε παχύσαρκα ή και σε άλλα άτομα, η τονομετρία της καρωτίδας είναι συχνά ανακριβής και για το λόγο αυτό η κερκιδική αρτηρία είναι το πλέον κατάλληλο σημείο για την τονομετρία. Προκειμένου να προσπεραστούν οι συγκεκριμένοι περιορισμοί της ανακριβούς τονομετρίας στην καρωτίδα, έχει προταθεί η χρήση των συναρτήσεων μετασχηματισμού (*transfer function, TF*). Αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν αναπτύξει μαθηματικές συναρτήσεις με σκοπό να μετατρέψουν τις περιφερικές κυματομορφές (δεδομένα εισόδου, *input*) στις αντίστοιχες αορτικές κυματομορφές πίεσης (δεδομένα εξόδου, *output*). Οι συναρτήσεις μετασχηματισμού προκύπτουν από την εφαρμογή διαφόρων μαθηματικών τεχνικών, όπως μαθηματικές αναλύσεις στο πεδίο του χρόνου (*time domain analysis*) ή ανάλυση συχνοτήτων (*frequency domain analysis*, όπως ανάλυση Fourier). Οι Karamanoglu et al δημιούργησαν μια γενικευμένη μαθηματική συνάρτηση που συνδέει την κεντρική αορτική με την κερκιδική πίεση από καταγραφές πίεσης σε 14 ασθενείς.⁶⁶ Οι σχετικές συναρτήσεις αποτέλεσαν και τη βάση του εμπορικά διαθέσιμου και εγκεκριμένου από τον FDA συστήματος Sphygmocor™ (Atcor, Sydney, Australia). Παρομοίως, άλλοι ερευνητές ανέπτυξαν δικές τους TFs.⁶⁷⁻⁷¹ Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα όσον αφορά στην αξιοπιστία των TFs σε προοπτική βάση. Οι Pauca et al μελέτησαν προοπτικά τις διαθέσιμες στο εμπόριο TFs που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση των κεντρικών

ΑΠ.⁷² Πρέπει να υπογραμμιστεί ότι στη συγκεκριμένη μελέτη⁷² οι κερκιδικές κυματομορφές πίεσης βαθμονομήθηκαν από επεμβατική καταγραφή της πίεσης. Παρ' όλο που τα αναφερόμενα δεδομένα⁷² δεν ταυτίζονται με την κλινική πράξη (όπου η περιφερική ΑΠ καταγράφεται με μη επεμβατικό τρόπο), παρέχουν σημαντικά στοιχεία που αφορούν στην ακρίβεια των TFs αυτών καθ' αυτών. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη των Pauca et al, το μέσο σφάλμα για τις συστολικές, τις διαστολικές, τις μέσες πιέσεις, καθώς και την πίεση παλμού ήταν <1 mmHg (SD <4,5).⁷² Οι αναφερόμενες διαφορές –προερχόμενες από τη σύγκριση της αορτικής πίεσης της εξαγόμενης από TF έναντι των ενδαρτηριακών καταγραφών– κυμαίνονταν μεταξύ των ορίων που προτείνει ο Οργανισμός για την Εξέλιξη του Ιατρικού Εξοπλισμού (Association for the Advancement of Medical Instrumentation, AAMI). Παρ' όλο που η ακρίβεια της εκτίμησης της κεντρικής πίεσης μέσω TF βρίσκεται υπό διερεύνηση,⁷³⁻⁷⁵ είναι πλέον αποδεκτό ότι όταν η κερκιδική κυματομορφή, λαμβανόμενη μέσω τονομετρίας, βαθμονομείται με τη χρήση άμεσων ενδαρτηριακών πιέσεων, οι προερχόμενες από τις TF κεντρικές ΑΠ είναι ακριβείς.^{72,76} Από την άλλη πλευρά, η ακρίβεια των προερχόμενων από τις TF κεντρικές ΑΠ μειώνεται όταν τα κερκιδικά σφυγμικά κύματα βαθμονομούνται με βάση «ανακριβείς» πιέσεις που μετρώνται από το σφυγμομανόμετρο αεροθαλάμου.⁷⁷ Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα σφάλματα στις μετρήσεις της βραχιονίου ΑΠ μεταφέρονται στις προερχόμενες από τις TF αορτικές πιέσεις.⁵⁰ Αξίζει να σημειωθεί ότι το ποσοστό του σφάλματος βαθμονόμησης που «μεταφέρεται» από τις TFs στην εκτίμηση των κεντρικών ΑΠ δεν είναι πάντα σταθερό και εξαρτάται από αιμοδυναμικούς παράγοντες, όπως η καρδιακή συχνότητα και τα επίπεδα της ΑΠ, τα οποία πρέπει να συνεκτιμώνται κατά την εφαρμογή των TFs σε πληθυσμούς με διαφορετικές αιμοδυναμικές συνθήκες.⁵⁰

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι η εκτίμηση της αορτικής πίεσης παλμού ή η διαφορική πίεση (*pulse pressure*) μέσω τονομετρίας και εφαρμογής TFs αποδίδει μια συστηματική υποεκτίμηση της τάξης των 9,7±4,6 mmHg σε σύγκριση με την καρωτιδική πίεση σφυγμού που εκτιμάται άμεσα από βαθμονομημένα τονομετρικά κύματα πίεσης χωρίς τη χρήση των TFs.⁶³ Ο χρυσός κανόνας για την εκτίμηση της κεντρικής διαφορικής πίεσης είναι ακόμη υπό διερεύνηση, καθώς άλλες μελέτες παρουσιάζουν σημαντικές αποκλίσεις.^{78,79}

5.1. Επαναληψιμότητα

Η επαναληψιμότητα των παραμέτρων της κεντρικής ΑΠ που εκτιμώνται μέσω τονομετρίας και εφαρμογής TFs έχει μελετηθεί ενδελεχώς.⁸⁰⁻⁸⁷ Γενικά, η επαναληψιμότητα της

εκτίμησης της κεντρικής συστολικής πίεσης έχει βρεθεί να είναι παρόμοια με εκείνη της περιφερικής συστολικής ΑΠ.⁸¹ Οι διαφορές μεταξύ δύο διαδοχικών μετρήσεων της κεντρικής συστολικής και της διαστολικής πίεσης ήταν $4,9 \pm 4,7\%$ και $2,7 \pm 3,7\%$, αντίστοιχα.⁸¹ Σε υγιείς, η μέση διαφορά ανάμεσα στις μετρήσεις δύο χειριστών (*inter-observer reproducibility*) ήταν $0,1 \pm 1,7$ mmHg για την κεντρική συστολική ΑΠ και $0,1 \pm 0,7$ mmHg για την εκτιμώμενη διαστολική αορτική πίεση.⁸⁵ Όμως, πρέπει να επισημανθεί ότι τα δημοσιευμένα δεδομένα που αφορούν στην επαναληψιμότητα της εκτίμησης των κεντρικών πιέσεων μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τον υπό μελέτη πληθυσμό και τις συνθήκες της μέτρησης, καθώς και από τον αριθμό των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων/καταγραφών.⁸⁷ Επίσης, διαφορές στην επαναληψιμότητα των μετρήσεων ενδέχεται να προκύψουν ανάλογα και με τη χρονική διάρκεια που μεσολαβεί μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (π.χ. λεπτά, ώρες, ημέρες ή εβδομάδες). Έτσι, κάθε εργαστήριο και ερευνητική ομάδα οφείλει να αναφέρει και να αξιολογεί τη δική της επαναληψιμότητα στην εκτίμηση-μέτρηση δεδομένων που σχετίζονται με τα κεντρικά σφυγμικά κύματα και τις κεντρικές ΑΠ.

6. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΠΙΕΣΕΩΝ ΜΕΣΩ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΙΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ ΠΙΕΣΕΙΣ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών, όλο και μεγαλύτερο επιστημονικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στη σχέση που συνδέει τις περιφερικές με τις κεντρικές αρτηριακές πιέσεις.^{88,89} Μια ισχυρή γραμμική συσχέτιση μεταξύ της βραχιονίου και της αορτικής ΑΠ έχει ήδη αναφερθεί και έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της αορτικής πίεσης με εφαρμογή γραμμικών μαθηματικών εξισώσεων. Οι Borow et al⁸⁸ κατέγραψαν ότι η συστολική πίεση στη βραχιόνιο αρτηρία και στην αορτή σχετίζονται στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,001$), με συντελεστή συσχέτισης ίσο με 0,984. Αντίστοιχα, ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ των βραχιονίων και των αορτικών διαστολικών πιέσεων ήταν 0,969 ($p < 0,002$). Σε αυτή τη μελέτη,⁸⁸ η βραχιόνιος ΑΠ μετρήθηκε με ταλαντωσιμετρική συσκευή, ενώ η αορτική ΑΠ μέσω υψηλής ακρίβειας ενδαρτηριακού μετατροπέα πίεσης (*catheter-tip manometer*). Εξίσου σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στην αορτική και στη βραχιόνιο ΑΠ έχουν παρατηρηθεί και από άλλους ερευνητές.⁷⁴ Όμως, πρέπει να επισημανθεί ότι μεταξύ των ασθενών ή των υγιών ατόμων, η διαφορά ανάμεσα στις περιφερικές και τις αορτικές πιέσεις (*pulse pressure amplification*) μπορεί να ποικίλλει σημαντικά είτε εξ αιτίας της επίδρασης αγγειοδραστικών ουσιών³² είτε με την ηλικία⁹⁰ και την καρδιακή συχνότητα.^{91,92} Αυτό συχνά καθιστά τη συσχέτιση μεταξύ της

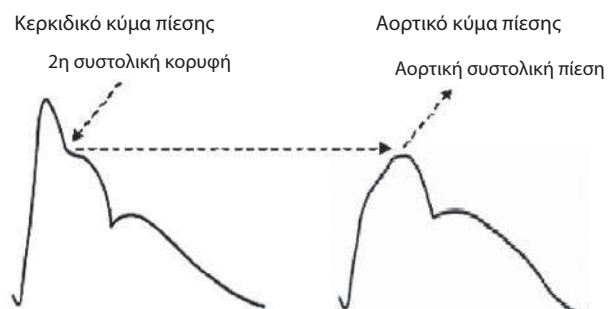
περιφερικής και της κεντρικής ΑΠ μη γραμμική και πολλές φορές ανακριβή. Για το λόγο αυτόν, οι γραμμικές εξισώσεις (π.χ. μέσω γραμμικής παλινδρόμησης), ενώ μπορούν να εφαρμοστούν για πληθυσμιακές μελέτες,⁹³ δεν μπορούν να εκτιμήσουν με ακρίβεια τις κεντρικές ΑΠ σε άτομα υπό φαρμακευτική αγωγή ή σε μελέτες με παρεμβάσεις και επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.⁹⁴

7. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΠΙΕΣΕΩΝ ΜΕ ΑΠΛΗ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΚΕΡΚΙΔΙΚΗΣ ΚΥΜΑΤΟΜΟΡΦΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Προγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι η απλή επισκόπηση-παρατήρηση της κυματομορφής πίεσης στην κερκιδική αρτηρία μπορεί να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για την εκτίμηση της αορτικής συστολικής πίεσης και της διαφορικής πίεσης.⁹⁵ Οι Pauca et al παρατήρησαν ότι η δεύτερη συστολική κορυφή του κερκιδικού κύματος, όταν είναι ορατή, είναι γραμμικά σχετιζόμενη με τη μέγιστη αορτική συστολική πίεση και ότι η κερκιδική και η αορτική διαστολική πίεση ταυτίζονται σε υπερτασικούς και ηλικιωμένους ασθενείς⁹⁶ (εικ. 3). Η συγκεκριμένη μέθοδος απαιτεί συνεχή καταγραφή του κερκιδικού κύματος πίεσης (π.χ. τονομετρία ή *echo-tracking*). Όμως, η εφαρμογή της εν λόγω τεχνικής είναι περιορισμένη μόνο σε ασθενείς με προσδιορίσιμη δεύτερη συστολική κορυφή (εμφανές σημείο καμπής στην κυματομορφή). Επί πλέον, οι αλλαγές στην καρδιακή συχνότητα ή στον όγκο παλμού μπορεί να επηρεάσουν διαφορετικά την κεντρική συστολική ΑΠ και τη δεύτερη κορυφή του περιφερικού κύματος πίεσης. Αυτό οφείλεται κυρίως στη διαφορετική επίδραση των ανακλώμενων κυμάτων στη διαμόρφωση του κεντρικού και του περιφερικού κύματος πίεσης.

8. ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΟΥ ΣΦΥΓΜΙΚΟΥ ΚΥΜΑΤΟΣ

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί όσον αφορά στις



Εικόνα 3. Εκτίμηση της αορτικής συστολικής πίεσης μέσω αντιστοίχισης της δεύτερης συστολικής κορυφής (σημείου καμπής) του κερκιδικού σφυγμικού κύματος σύμφωνα με τους Pauca et al.⁹⁶

συνθήκες καταγραφής των σφυγμικών κυμάτων. Παρ' όλο που δεν υπάρχουν ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες που να αφορούν στη μη επεμβατική εκτίμηση των κεντρικών αρτηριακών πιέσεων, έχουν ήδη προταθεί μερικές συστάσεις.⁹⁷ Οι μετρήσεις πρέπει να διενεργούνται σε συνθήκες ελεγχόμενου και ήσυχου περιβάλλοντος (η θερμοκρασία δωματίου πρέπει να διατηρείται στους 22 ± 2 °C περίπου). Οι ασθενείς πρέπει να αναπαύονται το λιγότερο για 10 min πριν από την εξέταση. Οι μετρήσεις πρέπει να εκτελούνται την ίδια ώρα της ημέρας, ιδίως σε μελέτες με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, αφού οι κεντρικές αιμοδυναμικές παράμετροι ενδέχεται να εμφανίσουν κιρκάδια διακύμανση.⁹⁸ Οι εξεταζόμενοι πρέπει να απέχουν από την κατανάλωση ποτών που περιέχουν καφεΐνη για τουλάχιστον 3 ώρες και από το οινόπνευμα για 10 ώρες κατ' ελάχιστο πριν από τη μέτρηση. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, πρέπει να παρέχονται οδηγίες ώστε οι εξεταζόμενοι να μην ομιλούν και να μην κοιμηθούν. Οι μετρήσεις μπορούν να διενεργηθούν είτε σε καθιστή είτε σε πρηνή θέση. Τέλος, η πιθανή επίδραση της «λευκής μπλούζας» (*white-coat effect*) στην αρτηριακή πίεση πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη.

9. ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ

Προς το παρόν, λίγες εύχρηστες μη επεμβατικές τεχνικές είναι διαθέσιμες για την εκτίμηση της κεντρικής ΑΠ και των ανακλόμενων κυμάτων πίεσης στην αορτή. Οι μελέτες που ερευνούν την εγκυρότητα, την ακρίβεια και την επαναληψιμότητα των σχετικών μη επεμβατικών τεχνικών παρέχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, τα οποία συνάδουν με τα κριτήρια για τη μέτρηση της περιφερικής ΑΠ που έχουν προταθεί από διεθνείς οργανισμούς και επιτροπές. Ωστόσο, είναι σαφές ότι απαιτούνται περαιτέρω τεχνολογικές και μεθοδολογικές βελτιώσεις. Επί πλέον, επειδή η περιφερική ΑΠ, έως σήμερα, είναι ίσως ο καλύτερα θεμελιωμένος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, το ερώτημα αν η κεντρική ΑΠ παρέχει επιπρόσθετη αξία εκτός από την περιφερική ΑΠ, παραμένει καίριο. Πρόσφατα, η μελέτη CAFE παρουσίασε τα πρώτα τυχαίοποιημένα προοπτικά δεδομένα, υποδεικνύοντας ότι η κεντρική ΑΠ μπορεί να είναι χρήσιμος οδηγός για τη θεραπευτική στρατηγική.²⁶ Φυσικά, περισσότερες μελέτες οφείλουν να αποσαφηνίσουν το μελλοντικό κλινικό όφελος που θα προκύψει από την τροποποίηση της κεντρικής ΑΠ. Επιπρόσθετα, πριν από την εισαγωγή της εκτίμησης της κεντρικής ΑΠ στην κλινική πράξη, ο καθορισμός των φυσιολογικών τιμών για την κεντρική ΑΠ είναι επιβεβλημένη. Πρόσφατα δεδομένα από την Anglo-Cardiff Collaborative Trial⁹⁹ και το ευρωπαϊκό πρόγραμμα για το ρόλο των γονιδίων στην υπέρταση (European Project on Genes in Hypertension), καθώς και τις τρέχουσες μελέτες από το ευρωπαϊκό δίκτυο για το μη επεμβατικό έλεγχο των μεγάλων αρτηριών (European

Network for Noninvasive Determination of Large Arteries, National Institute of Aging, and Framingham), αναμένεται να συμβάλουν αρκετά στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της αρτηριακής σκληρίας και των κεντρικών αρτηριακών πιέσεων.⁹⁹ Όσον αφορά στη βαθμονόμηση των μη επεμβατικά καταγεγραμμένων κυμάτων πίεσης και την ακρίβειά τους, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στη χρήση κατάλληλων και αξιόπιστων συσκευών για τη μέτρηση της ΑΠ, τηρώντας αυστηρά τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη σωστή μέτρησή της,^{49,100,101} με στόχο την ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων βαθμονόμησης με ή χωρίς τη χρήση των TFs. Ταυτόχρονα, οι ερευνητές οφείλουν να είναι σε εγρήγορση για τα πιθανά σφάλματα, περιλαμβανομένων και αυτών που προέρχονται από τις TFs και από την επαναληψιμότητά τους, όταν πρόκειται για την αξιολόγηση στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων. Τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας επηρεάζονται από συστηματικά ή τυχαία σφάλματα, οδηγώντας συχνά σε ψευδώς θετικά ή αρνητικά συμπεράσματα που αφορούν στο μετρούμενο μέγεθος. Όσον αφορά στην αξιοπιστία των νέων συσκευών και τεχνικών μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, οι περισσότεροι ερευνητές βασίζονται στα κριτήρια του Οργανισμού για την Εξέλιξη του Ιατρικού Εξοπλισμού (Association for the Advancement of Medical Instrumentation, AAMI), ο οποίος έθεσε τα αποδεκτά όρια. Τα όρια αυτά αφορούν σε συγκρίσεις μεταξύ της μέτρησης που προκύπτει από τη χρήση μιας νέας συσκευής καταγραφής της πίεσης και από την αντίστοιχη μέτρηση με μια συσκευή αναφοράς ή μέτρηση αναφοράς. Έτσι λοιπόν, τα προτεινόμενα αποδεκτά όρια για τις περιφερικές ΑΠ συνίστανται σε <5 mmHg σφάλμα (μέση διαφορά των μετρήσεων) και <8 mmHg ακρίβεια (σταθερή απόκλιση του σφάλματος).¹⁰²

Η τεράστια πρόοδος στην επιστήμη των υπολογιστών και της βιοϊατρικής τεχνολογίας έχει συμβάλει στην ανάπτυξη νέων τεχνικών και συσκευών για τη μη επεμβατική εκτίμηση των κεντρικών πιέσεων. Ενώ αυτές οι τεχνικές παρουσιάζουν όλο και αυξανόμενη εφαρμογή, η περαιτέρω πρόοδος και τεκμηρίωσή τους είναι επιβεβλημένη με σκοπό την προσπέλαση των υπάρχοντων περιορισμών. Επίσης, περαιτέρω τεχνολογικές και μεθοδολογικές εξελίξεις απαιτούνται για τη μεγιστοποίηση της ακρίβειας των μετρήσεων, την απλούστευση των μεθοδολογιών-τεχνικών καταγραφής και την ελαχιστοποίηση του κόστους των διαθέσιμων συσκευών, το οποίο έως σήμερα υπερβαίνει κατά υπερβολικό βαθμό το κόστος ενός απλού σφυγμομανόμετρου. Φαίνεται ότι με τη βοήθεια της τεχνολογίας αλλάζει η οπτική γωνία με την οποία «βλέπουμε» σήμερα την αρτηριακή πίεση, μεταφέροντας το βλέμμα μας από την περιφέρεια στην αορτή.

«Το πραγματικό ταξίδι της ανακάλυψης δεν είναι να ψάχνεις νέους τόπους, είναι να έχεις καινούργια μάτια» (Marcel Proust).

ABSTRACT

Central blood pressure: Non-invasive methods and technology for its estimation

T.G. PAPAIOANNOU,¹ D. MORIS,¹ A. PROTOGEROU,² C. STEFANADIS¹

¹Biomedical Engineering Unit, First Department of Cardiology, "Hippokraton" General Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ²Division of Hypertension, First Department of Propedeutic and Internal Medicine, "Laikon" General Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(3):351–364

Hypertension is a major risk factor for most cardiovascular diseases. Typically, it is identified by measuring blood pressure (BP) at the brachial artery, usually by cuff-sphygmomanometry. Although such a measurement may accurately determine brachial BP, it does not reflect central systolic BP or pulse pressure. This is mainly because the BP waveform is distorted as it travels outwards from the heart, due to the presence of wave reflections from the peripheral arteries and the spatial variation of geometrical and mechanical arterial properties. Due to this distortion, brachial BP provides an inaccurate measure of central aortic systolic pressure and pulse pressure. Central systolic BP is an essential factor in determining the cardiac function and work, while central diastolic BP may determine coronary flow to a greater degree than peripheral systolic and diastolic BP respectively. Accordingly, central (i.e. aortic or carotid) pressures are pathophysiologically more relevant than peripheral pressures and their accurate estimation by non-invasive techniques is clinically necessary, but challenging. This review presents the technology and the currently available methods that are used for the estimation of central BP, and discusses issues related to the methodological procedures, reproducibility, validity and limitations. Recent data supporting the independent clinical and prognostic value of central pressures are briefly discussed.

Key words: Applanation tonometry, Arterial stiffness, Pulse pressure amplification, Pulse wave analysis, Wave reflections

Βιβλιογραφία

1. ROSAMOND W, FLEGAL K, FURIE K, GO A, GREENLUND K, HAASE N ET AL. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008, 117:e25–e146
2. PSALTOPOULOU T, ORFANOS P, NASKA A, LENAS D, TRICHOPOULOS D, TRICHOPOULOU A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol* 2004, 33:1345–1352
3. SARAFIDIS PA, LASARIDIS A, GOUSOPOULOS S, ZEBEKAKIS P, NIKOLAIDIS P, TZIOLAS I ET AL. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: The Naoussa study. *J Hum Hypertens* 2004, 18:623–629
4. STERGIIOU GS, THOMOPOULOU GC, SKEVA II, MOUNTOKALAKIS TD. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Greece: The Didima study. *Am J Hypertens* 1999, 12:959–965
5. AVOLIO AP, VAN BORTEL LM, BOUTOUYRIE P, COCKCROFT JR, McENIERY CM, PROTOGEROU AD ET AL. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: Experts' opinion and review of the data. *Hypertension* 2009, 54:375–383
6. McENIERY CM, YASMIN, McDONNELL B, MUNNERY M, WALLACE SM, ROWE CV ET AL. Central pressure: Variability and impact of cardiovascular risk factors. The Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension* 2008, 51:1476–1482
7. MARCHAIS SJ, GUERIN AP, PANNIER BM, LEVY BI, SAFAR ME, LONDON GM. Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia. Influence of body size. *Hypertension* 1993, 22:876–883
8. SABA PS, ROMAN MJ, PINI R, SPITZER M, GANAU A, DEVEREUX RB. Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 1993, 22:1873–1880
9. YANO M, KOHNO M, KOBAYASHI S, OBAYASHI M, SEKI K, OHKUSA T ET AL. Influence of timing and magnitude of arterial wave reflection on left ventricular relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001, 280:H1846–H1852
10. LEKAKIS JP, ZAKOPOULOS NA, PROTOGEROU AD, KOTSIS VT, PAPAIOANNOU TG, STAMATELOPOULOS KS ET AL. Cardiac hypertrophy in hypertension: Relation to 24-h blood pressure profile and arterial stiffness. *Int J Cardiol* 2004, 97:29–33
11. BELLAMY RF. Diastolic coronary artery pressure-flow relations in the dog. *Circ Res* 1978, 43:92–101
12. NICHOLS WW, O'ROURKE MF. *McDonald's blood flow in arteries: Theoretical, experimental and clinical principles*. 5th ed. Hodder-Arnold, London, 2005
13. KROEKER EJ, WOOD EH. Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man. *Circ Res* 1955, 3:623–632

14. LATHAM RD, WESTERHOF N, SIPKEMA P, RUBAL BJ, REUDERINK P, MURGO JP. Regional wave travel and reflections along the human aorta: A study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985, 72:1257–1269
15. PROTOGEROU AD, PAPAIOANNOU TG, BLACHER J, PAPAMICHAEL CM, LEKAKIS JP, SAFAR ME. Central blood pressures: Do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens* 2007, 25:265–272
16. VLACHOPOULOS C, O'ROURKE M. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. *Curr Probl Cardiol* 2000, 25:303–367
17. PROTOGEROU AD, PAPAIOANNOU TG, LEKAKIS JP, BLACHER J, SAFAR ME. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part I: (Patho)-physiology, rationale and perspective on pulse pressure amplification. *Curr Pharm Des* 2009, 15:267–271
18. PAPAIOANNOU TG, KARATZI K, KARATZIS E, PAPAMICHAEL C, LEKAKIS JP. Acute effects of caffeine on arterial stiffness, wave reflections, and central aortic pressures. *Am J Hypertens* 2005, 18:129–136
19. VLACHOPOULOS C, HIRATA K, O'ROURKE MF. Pressure-altering agents affect central aortic pressures more than is apparent from upper limb measurements in hypertensive patients: The role of arterial wave reflections. *Hypertension* 2001, 38:1456–1460
20. PAPAMICHAEL CM, KARATZI KN, PAPAIOANNOU TG, KARATZIS EN, KATSICHTI P, SIDERIS V ET AL. Acute combined effects of olive oil and wine on pressure wave reflections: Another beneficial influence of the Mediterranean diet antioxidants? *J Hypertens* 2008, 26:223–229
21. KARATZI K, PAPAIOANNOU TG, PAPAMICHAEL C, LEKAKIS J, STEFANADIS C, ZAMPELAS A. Red wine, arterial stiffness and central hemodynamics. *Curr Pharm Des* 2009, 15:321–328
22. SAFAR ME, BLACHER J, PROTOGEROU A, ACHIMASTOS A. Arterial stiffness and central hemodynamics in treated hypertensive subjects according to brachial blood pressure classification. *J Hypertens* 2008, 26:130–137
23. VERGNAUD AC, PROTOGEROU AD, BLACHER J, SAFAR ME. From “optimal” to “borderline” blood pressure in subjects under chronic antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2008, 26:138–144
24. SAFAR ME, BLACHER J, PANNIER B, GUERIN AP, MARCHAIS SJ, GUYON-VARC'H PM ET AL. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002, 39:735–738
25. ROMAN MJ, DEVEREUX RB, KIZER JR, LEE ET, GALLOWAY JM, ALI T ET AL. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: The Strong Heart Study. *Hypertension* 2007, 50:197–203
26. WILLIAMS B, LACY PS, THOM SM, CRUICKSHANK K, STANTON A, COLLIER D ET AL. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006, 113:1213–1225
27. CHIRINOS JA, ZAMBRANO JP, CHAKKO S, VEERANI A, SCHOB A, PEREZ G ET AL. Relation between ascending aortic pressures and outcomes in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005, 96:645–648
28. SABOVIC M, SAFAR ME, BLACHER J. Is there any additional prognostic value of central blood pressure wave forms beyond peripheral blood pressure? *Curr Pharm Des* 2009, 15:254–266
29. VLACHOPOULOS C, AZNAOURIDIS K, O'ROURKE MF, SAFAR ME, BAOU K, STEFANADIS C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010, 31:1865–1871
30. PROTOGEROU AD, PAPADOGIANNIS D, BLACHER J. “Central pulse pressure versus peripheral pulse pressure”: Case still open? *Eur Heart J* 2010 (available at: [issue:http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2010/03/02/eurheartj.ehq2024.short/reply](http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2010/03/02/eurheartj.ehq2024.short/reply))
31. VLACHOPOULOS C, AZNAOURIDIS K, O'ROURKE MF, SAFAR ME, STEFANADIS C. Towards the final verdict. Re: “Central pulse pressure versus peripheral pulse pressure: case still open?”. *Eur Heart J* 2010 (available at: [issue:http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2010/03/02/eurheartj.ehq2024.short/reply](http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2010/03/02/eurheartj.ehq2024.short/reply))
32. PROTOGEROU AD, STERGIUO GS, VLACHOPOULOS C, BLACHER J, ACHIMASTOS A. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: Evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des* 2009, 15:272–289
33. CHEMLA D, TEBOUL JL, RICHARD C. Noninvasive assessment of arterial pressure. *Curr Opin Crit Care* 2008, 14:317–321
34. PRESSMAN GL, NEWGARD PM. A transducer for the continuous external measurement of arterial blood pressure. *IEEE Trans Biomed Eng* 1963, 10:73–81
35. MILLAR HD, BAKER LE. A stable ultraminiature catheter-tip pressure transducer. *Med Biol Eng* 1973, 11:86–89
36. KEMMOTSU O, UEDA M, OTSUKA H, YAMAMURA T, WINTER DC, ECKERLE JS. Arterial tonometry for noninvasive, continuous blood pressure monitoring during anesthesia. *Anesthesiology* 1991, 75:333–340
37. SATO T, NISHINAGA M, KAWAMOTO A, OZAWA T, TAKATSUJI H. Accuracy of a continuous blood pressure monitor based on arterial tonometry. *Hypertension* 1993, 21:866–874
38. SALVI P, LIO G, LABAT C, RICCI E, PANNIER B, BENETOS A. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: The PulsePen device. *J Hypertens* 2004, 22:2285–2293
39. DRZEWIECKI GM, MELBIN J, NOORDERGRAAF A. Arterial tonometry: Review and analysis. *J Biomech* 1983, 16:141–152
40. NG KG, TING CM, YEO JH, SIM KW, PEH WL, CHUA NH ET AL. Progress on the development of the MediWatch ambulatory blood pressure monitor and related devices. *Blood Press Monit* 2004, 9:149–165
41. BAHR DE, PETZKE JC. The automatic arterial tonometer. 26th Annual Conference on Engineering in Medicine and Biology, 1973:259
42. AtCor MEDICAL. *Software operator's guide: Pulse wave analysis system SCOR-Px*. AtCor Medical, Sydney, Australia, 2006
43. CHEN CH, TING CT, NUSSBACHER A, NEVO E, KASS DA, PAK P ET AL. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996, 27:168–175
44. STEIN PD, BLICK EF. Arterial tonometry for the atraumatic measurement of arterial blood pressure. *J Appl Physiol* 1971, 30:593–596

45. STEIN PD, BLICK EF. The potential usefulness of arterial tonometry for the measurement of instantaneous changes of arterial blood pressure. *J Assoc Adv Med Instrum* 1972, 6:272–275
46. KELLY R, HAYWARD C, AVOLIO A, O'ROURKE M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989, 80:1652–1659
47. KELLY RP, HAYWARD CS, GANIS J, DALEY JM, AVOLIO AP, O'ROURKE MF. Noninvasive registration of the arterial pulse waveform using high-fidelity applanation tonometry. *J Vasc Med Biol* 1989, 1:142–149
48. ZORN EA, WILSON MB, ANGEL JJ, ZANELLA J, ALPERT BS. Validation of an automated arterial tonometry monitor using Association for the Advancement of Medical Instrumentation standards. *Blood Press Monit* 1997, 2:185–188
49. O'BRIEN E, ASMAR R, BEILIN L, IMAI Y, MALLION JM, MANCIA G ET AL. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003, 21:821–848
50. PAPAIOANNOU TG, LEKAKIS JP, KARATZIS EN, PAPAMICHAEL CM, STAMATELOPOULOS KS, PROTOGEROU AD ET AL. Transmission of calibration errors (input) by generalized transfer functions to the aortic pressures (output) at different hemodynamic states. *Int J Cardiol* 2006, 110:46–52
51. LYSLE HP, RODERICK EJ, JOIN P. Mechanical properties of arteries *in vivo*. *Circ Res* 1960, 8:622–639
52. GREENFIELD JC Jr, PATEL DJ. Relation between pressure and diameter in the ascending aorta of man. *Circ Res* 1962, 10:778–781
53. GHISTA DN, JAYARAMAN G, SANDLER H. Analysis for the non-invasive determination of arterial properties and for the transcutaneous continuous monitoring of arterial blood pressure. *Med Biol Eng Comput* 1978, 16:715–726
54. HOEKS AP, BRANDS PJ, SMEETS FA, RENEMAN RS. Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound Med Biol* 1990, 16:121–128
55. JOANNIDES R, HAEFELI WE, LINDER L, RICHARD V, BAKKALI EH, THUILLERZ C ET AL. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries *in vivo*. *Circulation* 1995, 91:1314–1319
56. TARDY Y, HAYOZ D, MIGNOT JP, RICHARD P, BRUNNER HR, MEISTER JJ. Dynamic non-invasive measurements of arterial diameter and wall thickness. *J Hypertens Suppl* 1992, 10:S105–S109
57. TARDY Y, MEISTER JJ, PERRET F, BRUNNER HR, ARDITI M. Non-invasive estimate of the mechanical properties of peripheral arteries from ultrasonic and photoplethysmographic measurements. *Clin Phys Physiol Meas* 1991, 12:39–54
58. WATANABE H, KAWAI M, SIBATA T, HARA M, FURUHATA H, MOCHIZUKI S. Noninvasive measurement of aortic pressure waveform by ultrasound. *Heart Vessels* 1998, 13:79–86
59. JEONG IC, KO JI, HWANG SO, YOON HR. A new method to estimate arterial blood pressure using photoplethysmographic signal. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006, 1:4667–4670
60. BRILLANTE DG, O'SULLIVAN AJ, HOWES LG. Arterial stiffness indices in healthy volunteers using non-invasive digital photoplethysmography. *Blood Press* 2008, 17:116–123
61. NATALINI G, ROSANO A, TARANTO M, FAGGIAN B, VITTORIELLI E, BERNARDINI A. Arterial versus plethysmographic dynamic indices to test responsiveness for testing fluid administration in hypotensive patients: A clinical trial. *Anesth Analg* 2006, 103:1478–1484
62. WASSERTHEURER S, KROPF J, WEBER T, VAN DER GIET M, BAULMANN J, AMMER M ET AL. A new oscillometric method for pulse wave analysis: Comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens* 2010, 24:498–504
63. VERBEKE F, SEGERS P, HEIREMAN S, VANHOLDER R, VERDONCK P, VAN BORTEL LM. Noninvasive assessment of local pulse pressure: Importance of brachial-to-radial pressure amplification. *Hypertension* 2005, 46:244–248
64. KELLY R, FITCHETT D. Noninvasive determination of aortic input impedance and external left ventricular power output: A validation and repeatability study of a new technique. *J Am Coll Cardiol* 1992, 20:952–963
65. PAUCA AL, WALLEHAUPT SL, KON ND, TUCKER WY. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest* 1992, 102:1193–1198
66. KARAMANOGLU M, O'ROURKE MF, AVOLIO AP, KELLY RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J* 1993, 14:160–167
67. HOPE SA, TAY DB, MEREDITH IT, CAMERON JD. Comparison of generalized and gender-specific transfer functions for the derivation of aortic waveforms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002, 283:H1150–H1156
68. HOPE SA, TAY DB, MEREDITH IT, CAMERON JD. Use of arterial transfer functions for the derivation of central aortic waveform characteristics in subjects with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004, 27:746–751
69. HOPE SA, TAY DB, MEREDITH IT, CAMERON JD. Use of arterial transfer functions for the derivation of aortic waveform characteristics. *J Hypertens* 2003, 21:1299–1305
70. CHEN CH, NEVO E, FETICS B, PAK PH, YIN FC, MAUGHAN WL ET AL. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997, 95:1827–1836
71. FETICS B, NEVO E, CHEN CH, KASS DA. Parametric model derivation of transfer function for noninvasive estimation of aortic pressure by radial tonometry. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999, 46:698–706
72. PAUCA AL, O'ROURKE MF, KON ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001, 38:932–937
73. LEHMANN ED. Regarding the accuracy of generalized transfer functions for estimating central aortic blood pressure when calibrated non-invasively. *J Hypertens* 2000, 18:347–349; author reply 349–350
74. DAVIES JI, BAND MM, PRINGLE S, OGSTON S, STRUTHERS AD. Peripheral blood pressure measurement is as good as applanation tonometry at predicting ascending aortic blood pressure. *J Hypertens* 2003, 21:571–576
75. DAVIES JI, STRUTHERS AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: A critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens* 2003, 21:463–472

76. SHARMAN JE, LIM R, QASEM AM, COOMBES JS, BURGESS MI, FRANCO J ET AL. Validation of a generalized transfer function to non-invasively derive central blood pressure during exercise. *Hypertension* 2006, 47:1203–1208
77. SMULYAN H, SIDDIQUI DS, CARLSON RJ, LONDON GM, SAFAR ME. Clinical utility of aortic pulses and pressures calculated from applanated radial-artery pulses. *Hypertension* 2003, 42:150–155
78. CLOUD GC, RAJKUMAR C, KOONER J, COOKE J, BULPITT CJ. Estimation of central aortic pressure by SphygmoCor requires intra-arterial peripheral pressures. *Clin Sci (Lond)* 2003, 105:219–225
79. O'ROURKE M, AVOLIO A. Assessment of central arterial pressure? *J Hypertens* 2003, 21:1425–1426; author reply 1426
80. PAPAIOANNOU TG, KARATZIS EN, KARATZI KN, GIALAFOS EJ, PROTOGEROU AD, STAMATELOPOULOS KS ET AL. Hour-to-hour and week-to-week variability and reproducibility of wave reflection indices derived by aortic pulse wave analysis: Implications for studies with repeated measurements. *J Hypertens* 2007, 25:1678–1686
81. FILIPOVSKÝ J, SVOBODOVÁ V, PECEN L. Reproducibility of radial pulse wave analysis in healthy subjects. *J Hypertens* 2000, 18:1033–1040
82. MATSUI Y, KARIO K, ISHIKAWA J, EGUCHI K, HOSHIDE S, SHIMADA K. Reproducibility of arterial stiffness indices (pulse wave velocity and augmentation index) simultaneously assessed by automated pulse wave analysis and their associated risk factors in essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 2004, 27:851–857
83. PAPAIOANNOU TG, STAMATELOPOULOS KS, GIALAFOS E, VLACHOPOULOS C, KARATZIS E, NANAS J ET AL. Monitoring of arterial stiffness indices by applanation tonometry and pulse wave analysis: Reproducibility at low blood pressures. *J Clin Monit Comput* 2004, 18:137–144
84. SAVAGE MT, FERRO CJ, PINDER SJ, TOMSON CR. Reproducibility of derived central arterial waveforms in patients with chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)* 2002, 103:59–65
85. SIEBENHOFER A, KEMP C, SUTTON A, WILLIAMS B. The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *J Hum Hypertens* 1999, 13:625–629
86. WILKINSON IB, FUCHS SA, JANSEN IM, SPRATT JC, MURRAY GD, COCKCROFT JR ET AL. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998, 16:2079–2084
87. CRILLY M, COCH C, BRUCE M, CLARK H, WILLIAMS D. Repeatability of central aortic blood pressures measured non-invasively using radial artery applanation tonometry and peripheral pulse wave analysis. *Blood Press* 2007, 16:262–269
88. BOROW KM, NEWBURGER JW. Noninvasive estimation of central aortic pressure using the oscillometric method for analyzing systemic artery pulsatile blood flow: Comparative study of indirect systolic, diastolic, and mean brachial artery pressure with simultaneous direct ascending aortic pressure measurements. *Am Heart J* 1982, 103:879–886
89. VANBECK JO, WHITE RD, ABENSTEIN JP, MULLANY CJ, ORSZULAK TA. Comparison of axillary artery or brachial artery pressure with aortic pressure after cardiopulmonary bypass using a long radial artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993, 7:312–315
90. McENIERY CM, YASMIN, HALL IR, QASEM A, WILKINSON IB, COCKCROFT JR ET AL. Normal vascular aging: Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005, 46:1753–1760
91. LAURENT P, ALBALADEJO P, BLACHER J, RUDNICH A, SMULYAN H, SAFAR ME. Heart rate and pulse pressure amplification in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2003, 16:363–370
92. PAPAIOANNOU TG, PROTOGEROU A, PAPAMICHAEL C, MATHIOULAKIS D, TSANGARIS S, KARATZIS E ET AL. Experimental and clinical study of the combined effect of arterial stiffness and heart rate on pulse pressure: Differences between central and peripheral arteries. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005, 32:210–217
93. BENETOS A, THOMAS F, JOLY L, BLACHER J, PANNIER B, LABAT C ET AL. Pulse pressure amplification: a mechanical biomarker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55:1032–1037
94. PAPAIOANNOU TG, PROTOGEROU AD, STEFANADIS C. What to anticipate from pulse pressure amplification. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55:1038–1040
95. ADJI A, O'ROURKE MF. Determination of central aortic systolic and pulse pressure from the radial artery pressure waveform. *Blood Press Monit* 2004, 9:115–121
96. PAUCA AL, KON ND, O'ROURKE MF. The second peak of the radial artery pressure wave represents aortic systolic pressure in hypertensive and elderly patients. *Br J Anaesth* 2004, 92:651–657
97. LAURENT S, COCKCROFT J, VAN BORTEL L, BOUTOUYRIE P, GIANNATTASIO C, HAYOZ D ET AL. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006, 27:2588–2605
98. PAPAIOANNOU TG, KARATZIS EN, PAPAMICHAEL CM, KARATZI KN, ZAKOPOULOS NA, LEKAKIS JP ET AL. Circadian variation of arterial pressure wave reflections. *Am J Hypertens* 2006, 19:259–263
99. AGABITI-ROSEI E, MANCIA G, O'ROURKE MF, ROMAN MJ, SAFAR ME, SMULYAN H ET AL. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: A consensus document. *Hypertension* 2007, 50:154–160
100. O'BRIEN E, WAEBER B, PARATI G, STAESSEN J, MYERS MG. Blood pressure measuring devices: Recommendations of the European Society of Hypertension. *Br Med J* 2001, 322:531–536
101. PARATI G, MENDIS S, ABEGUNDE D, ASMAR R, MIEKE S, MURRAY A ET AL. Recommendations for blood pressure measuring devices for office/clinic use in low resource settings. *Blood Press Monit* 2005, 10:3–10
102. AMERICAN NATIONAL STANDARD. *Manual, electronic or automated sphygmomanometers. ANSI/AAMI SP10-2002*. Association for the Advancement of Medical Instrumentation, Arlington, Virginia, 2003

Corresponding author:

T.G. Papaioannou, 13 Iakovou Patatsou street, GR-113 63 Athens, Greece
e-mail: thepap@med.uoa.gr