

Jørgen Halgunset

Undersøkelser av forholdet mellom PTT og blodtrykk hos personer eksponert for LBNP

Hovedoppgave i Medisin
Veileder: Nils Kristian Skjærvold
Januar 2022

Jørgen Halgunset

Undersøkelser av forholdet mellom PTT og blodtrykk hos personer eksponert for LBNP

Hovedoppgave i Medisin
Veileder: Nils Kristian Skjærvold
Januar 2022

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk

Undersøkelser av forholdet mellom PTT og blodtrykk hos personer eksponert for LBNP

Introduksjon

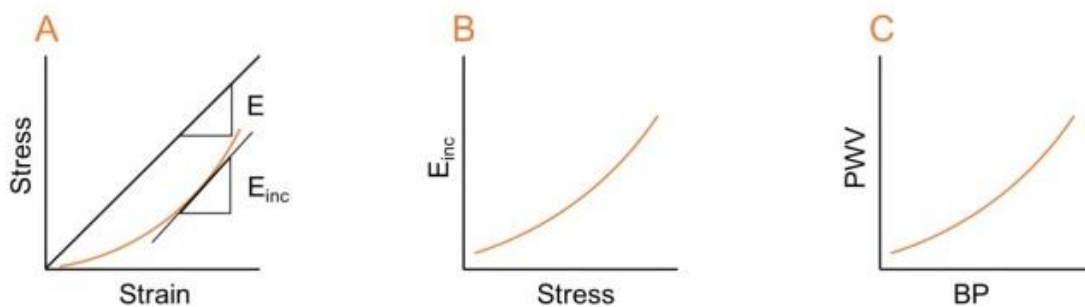
Blodtrykk er en essensiell vitalparameter som blir målt hos de fleste, om ikke alle, pasienter innlagt på sykehus. Blodtrykksmåling er en sentral del i kardiovaskulærrisiko-bedømming, behandling og oppfølging av hypertensjon, monitorering av hemodynamisk status og vurdering av alvorlighet av sykdom. Særlig detektering av akutt hypotensjon er av interesse, da alvorlige tilstander som sirkulatorisk sjokk kan være forestående. I dag er mange hospitaliserte pasienter på ordinære sengeposter ofte store deler av døgnet, særlig om natten, uobservert og umonitort av helsepersonell. Disse pasientene kan dermed oppleve at større forandringer i blodtrykk går ubemerket av leger og sykepleiere (1)(2)(3)(4). Mange studier har vist økt overlevelse og bedre langtidsprognoser ved hyppige sykepleievisitter med systematisk måling av vitale data, slik som blodtrykk (5)(6)(7). Gullstandarden for kontinuerlig blodtrykksmåling, intraarteriell blodtrykksmåling, er reservert for pasienter ved intensivavdelinger hvor denne invasive prosedyren kan rettferdiggjøres. Utfordringen med tradisjonell manuell blodtrykksmåling er merbelastning på pleiepersonalet og at det fortsatt er mulig å syke inn i tids-intervallet mellom to målinger. I tillegg innebærer automatiske, non-invasive blodtrykksmålinger alltid en mansjett som blåser seg opp rundt arma, noe som er ubehagelig og svært forstyrrende for pasientens ro og nattesøvn. Utvikling av pålitelige, enkle non-invasive metoder for kontinuerlig blodtrykksmåling er derfor ønskelig og har vært et stort forskningsområde de senere tiår (8-12, 15-18).

Arteriell Tonometri, Arterial Volume Clamp og Puls Wave Velocity (PWV) er tre primære teknikker for å måle kontinuerlig blodtrykk noninvasivt. Arteriell Tonometri innebærer at en ekstern transduser plasseres på huden over en overflatisk arterie, oftest radialisarterien, for å avflate arterien. Måleprinsippet er at man registrer hvilken kraft som er nødvendig for å avflate (applanere) et gitt areal, og blodtrykk vil deretter utregnes (8). Arterial Volume Clamp baseres på to målinger i fingeren; trykk (vha. mansjett) og blodvolum (PPG, photoplethysmografi). Ved å variere trykket i mansjetten slik at PPG-signalet, altså blodvolumet, holdes konstant, får man en trykkbølge som tilsvarer det arterielle trykket (9-12). Begge disse metodene innebærer foreløpig bruk av mansjett, er kostbare, har stor fysisk størrelse, ukomfortabel ved bruk og er tungvint å operere.

Pulse Wave Velocity (PWV)/Pulse Transit Time (PTT) er et lovende alternativ for kontinuerlig noninvasiv blodtrykksmåling. Teknikken baseres på det faktum, at hastigheten til den arterielle trykkbølgen som beveger seg bortover det arterielle systemet, vil variere med underliggende fysiologisk variabler, hvor blodtrykk er et sentralt element. Konseptet har sitt fundament i to fysiologisk-matematiske forhold: Moens-Korteweg-ligninga (13) (figur 1), og forholdet mellom elastisitet og trykk (14). Kort oppsummert gir kombinasjonen av disse to forholdene at for en elastisk tube er PWV proporsjonal med elastisiteten til tubeveggen, som igjen er proporsjonal med trykket på innsiden av tuben (figur 2).

$$PWV = \sqrt{\frac{E_{inc} \cdot h}{2r\rho}}$$

Figur 1 Moens-Korteweg-ligninga



Figur 2 Forholdet mellom trykk, elastisitet og PWV. A: Elastisitet fra stress/strain, for lineære (mørk) og biologiske (oransje) materialer B: $E_{inc}/Stress$. $Stress=BP$ C: PWV/BP forholdet er lik $E_{inc}/Stress$ i delfigur B, j.fr. figur 1. Tegning: N.K Skjærvold

Blodtrykk kan altså regnes ut fra hastigheten til pulsølgen, gitt at andre forhold er konstant. PWV(hastighet) gis av $L(\text{lengde})/PTT(\text{tid})$, der PTT referer til tiden det tar for pulsølgen å bevege seg mellom to punkter i det arterielle system. PTT kan enkelt samles inn ved å måle tiden mellom to ulike pulssignaler fra to ulike punkter i arterietreet, slik som EKG, og photoplethysmografi (PPG) et annet sted på kroppen.

Mange har undersøkt PTT sitt potensiale i blodtrykksmåling, typisk fra R-takken i EKG til PPG-signalet i fingeren. En oversiktsartikkel ble publisert av Ding og Zhang i 2019 (15). Forskere har generelt funnet en invers sammenheng mellom PTT og blodtrykk, akkurat som det teoretiske grunnlaget skulle forutsi, men, som påpekt av blant annet Ding og Zhang, er det usikkerheter rundt bidraget til PEP («Preejeksjonstid», fra R-takk i EKG til aortaklaffen åpnes) og VTT («Vaskulær Transit Tid», fra aortaklaffen til neste pulsmåling i eksempelvis fingeren). En mye brukt kilde for forskning på PTT er Medical Information Mart for Intensive Care (MIMIC) databasen. Liang m.fl. publiserte nylig (2019) et sammendrag av studiene som benytter denne databasen for evaluering av PTT-basert blodtrykksmåling (16). Generelt ser vi

at analysemetode og pasientseleksjon varierer stort mellom studier, samt at det har vært problemer med artefakter i datamaterialene. Uklare kriterier for utvelgelse av type bølgeformer, og mangel på beskrivelse av de kliniske karakteristikene hos studiepersonene, er også gjennomgående. Schaaning og Skjærvold publiserte i 2020 en studie med datamateriale fra denne databasen med klare kriterier hvor studiepersoner ble valgt inn hvis det ble registrert betydelig (fra over 120 mmHg til under 90 mmHg på under 15 min) akutt hypotensjon. Resultatene viste en moderat-sterk intra-individuell korrelasjon mellom systolisk blodtrykk og PTT (17).

Tidligere publikasjoner på PTT-blodtrykk-forholdet faller altså i to hovedkategorier: (1) studier på databasemateriale med uklare kriterier for inklusjon og mangel på beskrivelse av kliniske trekk hos studiepersonene og (2) små eksperimentelle studier av friske frivillige som er utsatt for lite eller ingen belastning. Vi mener det hovedsakelige potensialet i kontinuerlig non-invasiv blodtrykksmåling ligger i tidlig detektering av hemodynamisk ustabilitet, altså reelle blodtrykksfall. Etter vår kjennskap, finnes det kun én studie som spesifikt undersøker forholdet mellom PTT og blodtrykk i personer eksponert for Lower Body Negative Pressure (LBNP) (18). LBNP innebærer applikasjon av negativt trykk til nedre halvdel av kroppen, som dermed medfører redistribusjon av blod fra overkropp til underekstremiteter. Dette gir muligheten til å studere hemodynamiske tilpasninger til sentral hypovolemi/hypotensjon (19). Denne hovedoppgaven tar for seg undersøkelser av forholdet mellom PTT og blodtrykk hos personer utsatt for LBNP-simulert hypotensjon. Vår hypotese er at det er en individuell lineær invers korrelasjon mellom PTT og blodtrykk hos friske forskningspersoner eksponert for LBNP.

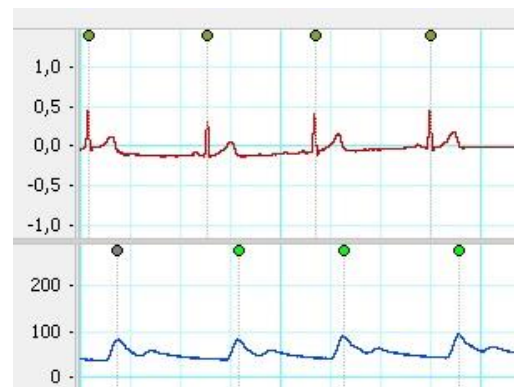
Materialer og metode

Tidligere innhentet datamateriale, bestående av EKG- og blodtrykksmålinger (målt med «Finometer»/Arterial Volume Clamp venstre langfinger), fra 20 friske frivillige (alder >18 år) eksponert for LBNP (0, 20, 40, 60 og 80 mmHg) ble brukt i denne studien. Dataene er av 414 min lengde med en samplefrekvens 300 Hz. 5 av personene ble ekskludert grunnet betydelige artefakter og andre utfordringer i datasettet slik at vi har gjort analyser fra totalt 15 personer (312 min lengde).

Uthenting av PTT fra datamaterialet

Data av hver enkelt forsøkspersonperson ble lastet inn i programmet LabChart® fra ADInstruments. EKG- og blodtrykksmålingene ble deretter grundig undersøkt etter kalibreringer og andre artefakter som kunne ha forstyrret videre analysering og fjernet. Alle eventuelle ekstrasystoler ble også identifisert og fjernet. Dette for å forsikre seg om at hver enkelt blodtrykksmåling/-kurve fulgte rett etter den foregående korresponderende R-takk i EKG. Arbeidet var essensielt for riktig PTT-utregning, da en ekstrasystole eller artefakt mellom to pulsslag ville ha gitt en feilaktig verdi

for den aktuelle, og alle påfølgende, PTT. Vi fjernet totalt 60 min, noe som reduserte datasettet fra 312 til 252 min. Alle R-takker og Systolisk Blodtrykk (SBP) ble så nøyaktig identifisert og merket ved bruk av «Peak Analysis»-modul i programmet. Denne modulen ga en visuell framstilling av alle aktuelle «peaks» (figur 3), samt en tabell med verdier for



Figur 3 Labchart (skjermbilde). EKG øverst. Blodtrykkskurve nederst.

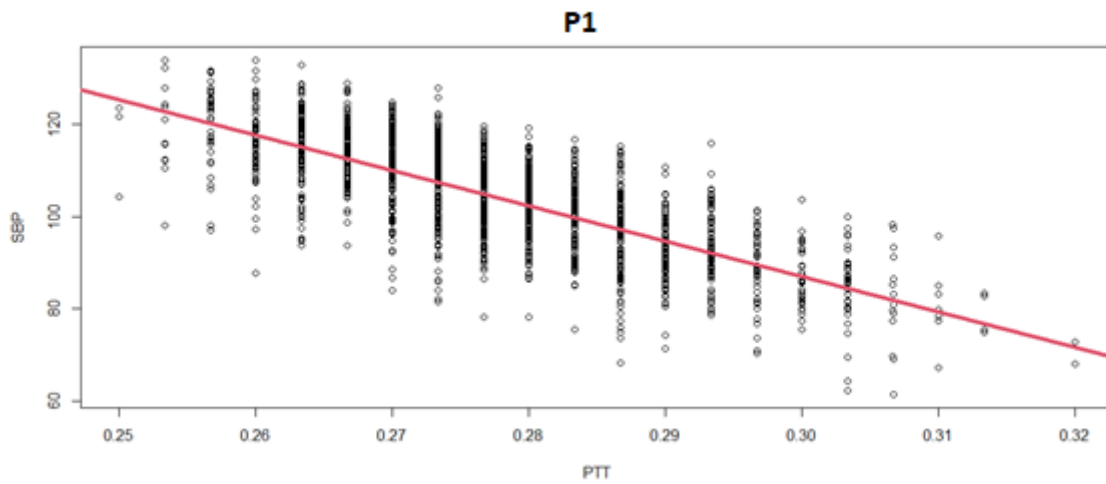
nøyaktig tidspunkt hver topp/«peak» fant sted. Vi flyttet så tabellene med henholdsvis R-takk og SBP over i én felles tabell, slik at tidspunkt R-takk sto ved siden av korresponderende tidspunkt SBP. Ved å subtrahere tidspunkt(R-takk) fra tilhørende tidspunkt(SBP), fikk man PTT (Pulse Transit Time). Totalt 20583 SBP/PTT par (hjerteslag) ble inkludert for videre analysering.

Statistiske analyseringer

Data bestående av tabeller med PTT(sek) og SBP(mmHg) ble så lastet inn i R/RStudio (programvare/programmeringsspråk) for statistiske analyseringer. Forholdet mellom PTT og SBP ble undersøkt med enkel lineær regresjon av alle data fra hver enkelt person, felles enkel lineær regresjon av alle data, samt «mixed effect» regresjon av alle data hvor person ble satt til såkalt «random effect». Analysene ble utført med statistikkprogrammet R versjon 4.0.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). R-skript er vedlagt oppgaven (Vedlegg 1).

Resultater

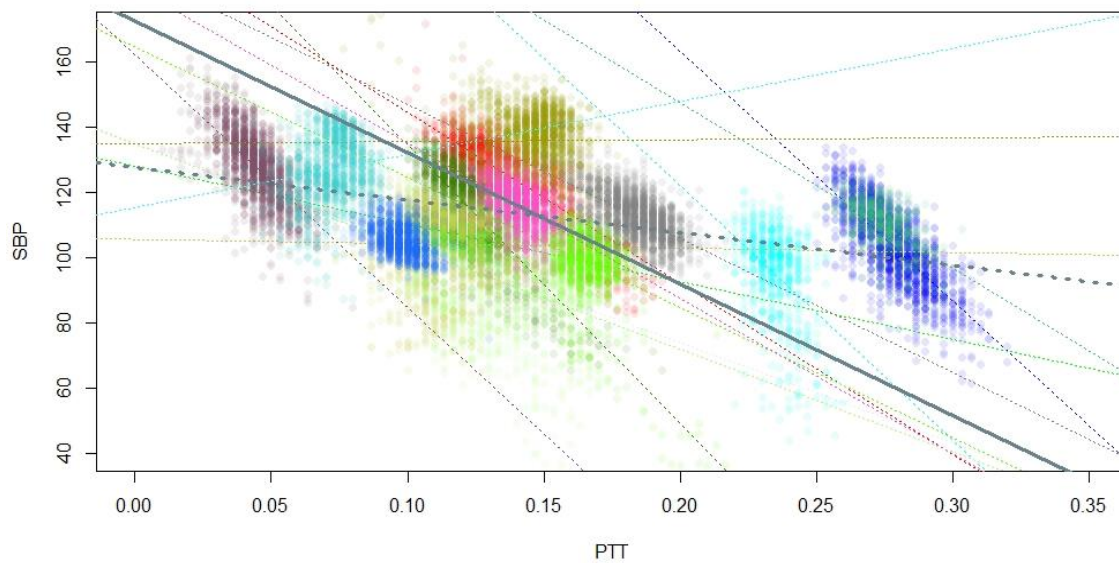
Resultater forsøksperson 1



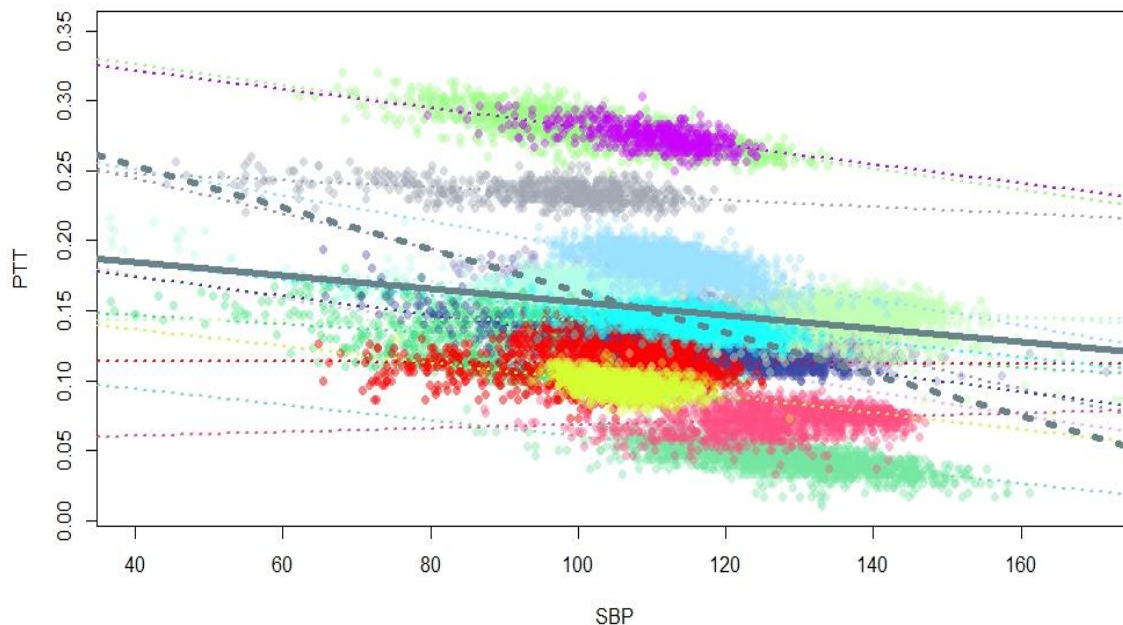
Figur 4 Enkel lineær regresjon forsøksperson 1. PTT som uavhengig variabel.

Regresjonslinje for forholdet mellom SBP og PTT viser hos forsøksperson 1 et stigningstall på $-0,7650015$ mmHg/ms.

Resultater forsøksperson 1-15



Figur 5 PTT som uavhengig variabel. Grå stiptet linje enkel lineær regresjon. Grå heltrukken linje "mixed effect" regresjon



Figur 6 SBP som uavhengig variabel. Grå stiplet linje enkel lineær regresjon. Grå heltrukken linje "mixed effect" regresjon

De 15 forsøkspersonenes (P1-P15) forhold mellom SBP og PTT lot seg undersøke med enkel lineær regresjon. I alle forsøkspersonene, bortsett fra P10 og P11, fant vi negative stigningstall i regresjonslinjen. Med andre ord; 13 av 15 studiedeltakere hadde et inverst forhold mellom PTT og SBP. Det absolutte forholdet mellom SBP og PTT var individuelt og man så stor variasjon i størrelsen på stigningstallet til regresjonslinjen til personene.

PTT endrer seg i range fra, mest negativt, $-1,251$ ms/mmHg (P3), til, mest positivt, 0.1344 ms/mmHg (P11). Det lineære forholdet mellom SBP og PTT var reelt, bortsett fra forsøksperson 10, med p-verdier 2×10^{-16} (P1-9,12-15), 6.856×10^{-8} (P11) og 0.7516 (P10).

Enkel lineær regresjon av all data P1-P15 (stiplet linje, figur 6) gav en regresjonslinje med stigningstall -1.490 ms/mmHg ($p \ 2 \times 10^{-16}$). Men regresjonsmodellene for de enkelte forsøkspersonene hadde høyst ulikt skjæringspunkt, alfa, i området 0.05489 (P11) til 0.3555 (P1). Dette er uttrykk for den individuelle sammenhengen mellom de to verdiene og gjør at man ikke uten videre kan gjøre en felles regresjonsanalyse for alle målinger av SBP og PTT.

Mixed effect modellen tar høyde for dette ved å være en såkalt «random intercept» modell. Med denne modellen (heltrukken linje, figur 6) fant man det gjennomsnittlige stigningstallet (forholdet) mellom SBP og PTT til å være -0.47301 ms/mmHg (p 0.0).

Diskusjon

Resultatene viser, med en «mixed effect» regresjonsmodell, at det gjennomsnittlige stigningstallet (forholdet) mellom SBP og PTT er -0.47301 ms/mmHg. Det vil si at en økning i PTT generelt vil indikere en nedgang i blodtrykk. Vi hypotetiserte at det er en individuell lineær invers korrelasjon mellom PTT og blodtrykk hos friske forskningspersoner eksponert for LBNP. I tidligere studier er det generelt funnet en invers sammenheng mellom PTT og SBP. Resultatene i denne oppgaven er i samsvar med tidligere forskningsresultater. Mens mange av disse studiene har undersøkt data fra store databaser med uklare inklusjonskriterier, har denne oppgaven spesifikt sett på endringer i PTT hos personer utsatt for LBNP-simulert hypotensjon. Tretten av femten studiedeltakere hadde et inverst forhold mellom PTT og SBP. Disse resultatene stemmer overens med det fysiologisk-matematiske grunnlaget til teknikken. To av de femten studiedeltakerne hadde positive stigningstall. Det kunne skyldes at andre fysiologiske (eller patologiske) faktorer enn trykk/stress på innsiden av blodåren var bestemmende på PVW/PTT (j.fr. Moens-Korteweg ligninga, figur 1), eller på grunn av målefeil ved sampling og/eller bearbeiding av data.

Generelt sett støtter resultatene i denne oppgaven holdepunktene man har for at PTT kan brukes til sanntids, non-invasiv, mansjett-fri detektering av hypotensjon hos hospitaliserte pasienter. PTT kan relativt enkelt samles inn ved å måle tiden fra R-takken i EKG til eksempelvis PPG-signal i fingeren. En økning i PTT vil generelt indikere en nedgang i blodtrykk. Etter vår kjennskap, er denne oppgaven en av to eller få studier som ser på forholdet mellom PTT og blodtrykk ved LBNP-simulert hypotensjon. Relabiliteten i å kunne detektere slike større blodtrykksfall er den viktigste kvaliteten hos PTT-basert non-invasiv kontinuerlig blodtrykksmåling hvis den skulle bli en realitet i klinikken. LBNP-simulert hypotensjon skal ifølge undersøkelser være nokså lik reelle fysiologiske/patologiske blodtrykksfall (19). Metodisk var studien også god, fordi vi hadde utarbeidet en klar problemstilling, hadde velegnet datasett til oppgavens formål, og velegnede programvare til bearbeiding av dataene. Labchart har funksjoner for å presist detektere artefakter,

ekstrasystoler og nøyaktig hvor ulike topp/peaks befinner seg, noe som minimerte sannsynligheten for feil ved utregning av PTT. Andre styrker med studien var høyt antall SBP/PTT par (hjerteslag).

Vi valgte «Lineær Mixed Effect» for å fremstille resultatene best mulig. Denne modellen er en regresjonsmodell som tar høyde for variasjonen i krysningpunkt og/eller stigningstall som eksisterer på tvers av individer. En «mixed effect»-modell inneholder både «fixed-» og «random effects». En vanlig lineær modell vil bare inneholde «fixed effects», som betyr at komponentene ikke varierer mellom individene (konstant på tvers av individene). «Random effect» er en parameter som har lov til å variere mellom individer. Individuelle absolutte forskjeller mellom variablene gjør at man ikke uten videre kan bruke en enkel lineær modell på alle datapunkt – den (feilaktige) lineære modellen (stiplet linje) overdriver forholdet mellom variablene. Med en mixed effect modell (heltrukken linje) tar man hensyn til dette; den gir et mer korrekt syn på sammenhengen (som vist i figur 5 og 6).

Det er flere svakheter ved studien. For det første var kun 15 personer inkludert. Alle ble eksponert for LBNP som gir kraftig redistribusjon av blod til nedre halvdel av kroppen, og påfølgende store blodtrykksfall – noen personer hadde så store fall som 40-50 mmHg. Man kan ikke forvente at alle pasienter i klinikken som er på vei mot sirkulasjonssjokk, vil ha fall i blodtrykk i slike størrelser – og heller ikke så fort. Det er som nevnt sterk evidens for at LBNP er en god måte for å studere kroppens tilpasninger til sentral hypovolemi/hypotensjon (19). Likevel kan det ikke garanteres at menneskekroppen reager på eksakt samme måte ved LBNP-simulert hypotensjon som i ved reelle fysiologiske/patologiske situasjoner.

Videre ble signalene samlet på 300 Hz, noe som begrenser oppløsningen til PTT. Synkroniteten mellom EKG- og blodtrykksmålingene kan ikke garanteres, og vi kan heller ikke garantere at alle artefakter og ekstrasystoler ble fjernet. En framtidig bruk av en sanntids PTT-basert teknikk for hypotensjon-detektering vil med all sannsynlighet også inneha artefakter og ekstrasystoler i dataene – hvordan disse kan håndteres kontinuerlig er ikke belyst i denne oppgaven. Vi unngikk problemstillingen ved å fjerne de aktuelle områdene med data. Man kan også sette spørsmålsteget ved valget av lineær regresjon som analysemetode. Vi antok at forholdet var lineært. Med det faktum at PTT vil gå mot uendelig når SBP går mot

null, er ikke regresjonsformlene våre representative for svært lave blodtrykk. I tillegg; studiepersonene datamaterialet kom fra ble rapportert som friske frivillige over 18 år. Det er et kjent faktum at arteriosklerose i kar øker i størrelse og omfang hvor eldre en person er. Gitt at PTT-teknikken for non-invasiv blodtrykksmåling baseres på og avhenger av elastisiteten til kar, og arteriosklerose kan forstyrre denne egenskapen, er det ikke sikkert resultatene kan overføres til eldre, sykere personer.

Basert på det vi har studert, gis følgende anbefalinger til videre forskning: (1) Resultatene våre viser stor variasjon i regresjonsparametre for ulike personer. Denne variasjonen forhindrer på nåværende tidspunkt utbredt bruk av en PTT-basert teknikk for å detektere hypotensjon hos hospitaliserte pasienter. Flere fysiologiske eller tekniske parametre må inkluderes i teknikken, og målinger må kalibreres på et vis. Senere forskning bør derfor undersøke slike ukjente eller forstyrrende faktorer som kan hjelpe til i generalisering og/eller utvelgelse av kandidater egnet for PTT-basert blodtrykksmonitorering. (2) Målingene i datasettet var på omtrent 15-20 min per forsøksperson, hvor LBNP-eksponeringen ble relativt raskt 80 mmHg (på det høyeste). Senere forskning kan undersøke PTT/SBP-forholdet når størrelsen på LBNP-eksponeringen øker langsommere over lengre tid. (3) Arytmier, ekstrasystoler og artefakter i EKG- og PPG-/blodtrykksmålinger er uunngåelige både i forskningssammenheng og ved eventuell senere klinisk bruk. Disse faktorene kan forstyrre PTT-utregning – det må derfor undersøkes hvordan *sanntids* PTT-utregning kan foregå presist og pålitelig med slike elementer i kontinuerlig data. (4) Oppgaven vår har ikke undersøkt om PTT også øker under stabilt eller økende blodtrykk. Som vist kan metoden ha god sensitivitet for å detektere hypotensjon, men vi kan altså ikke si noe om spesifisiteten. Senere forskning bør avklare dette.

Konklusjon

Denne oppgaven undersøkte forholdet mellom PTT og SBP hos personer utsatt for LBNP-simulert hypotensjon. Resultatene viste et moderat-sterkt forhold mellom PTT og SBP: generelt indikerte en økning i PTT en nedgang i blodtrykk. Det trengs fortsatt mer forskning på blant annet generalisering og spesifisiteten til teknikken, men denne oppgaven og tidligere forskning har vist at sanntids, non-invasiv PTT-basert detektering av hypotensjon har stort potensiale, og kan være gjennomførbart.

Referanser

1. Turan A, Chang C, Cohen B, Saasouh W, Essber H, Yang D, et al. Incidence, Severity, and Detection of Blood Pressure Perturbations after Abdominal Surgery: A Prospective Blinded Observational Study. *Anesthesiology*. 2019; 130:550–9.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002626>
2. Bhattacharjee P, Edelson DP, Churpek MM. Identifying Patients With Sepsis on the Hospital Wards. *Chest*. 2017 Apr;151(4):898–907.
3. Aaron B. Holley. Detecting Sepsis on the Wards [Internett]. Medscape; 30. Aug 2016 [hentet 17. Nov 2021]. Tilgjengelig fra: <http://www.medscape.com/viewarticle/867741>
4. Skjesol H. - Vi er redd for å gi for mye smertestillende [Internett]. Trondheim; adressa.no; 8. Apr 2018 [hentet 15. sept 2021]. Tilgjengelig fra:
<https://www.adressa.no/pluss/nyheter/2018/04/08/Vi-er-redd-for-%C3%A5-gi-for-mye-smertestillende-16421355.ece#:~:text=%2D%20Det%20som%20fungerer%20p%C3%A5%20en,med%20mye%20smerter%2C%20sier%20Moen>
5. Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA, Mckinley B, Sucher JF, Todd SR, et al. Validation of a Screening Tool for the Early Identification of Sepsis. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2009 Jun 1;66(6):1539–47.
6. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: Association Between Performance Metrics and Outcomes in a 7.5-year Study. *Crit Care Med*. 2015 Jan 1;43(1):3–12.
7. National Early Warning Score (NEWS) 2 [Internett]. London; RCP London; 2017 [hentet 5. Nov 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>
8. Drzewiecki GM, Melbin J, Noordergraaf A. Arterial tonometry: review and analysis. *J Biomech*. 1983; 16:141–52. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(83\)90037-4](https://doi.org/10.1016/0021-9290(83)90037-4)
9. Marey E-J. Pression et vitesse du sang. *Physiologie experimentale*. 1876; 2:307.
10. Shirer HW. Blood Pressure Measuring Methods. *IRE Transactions on Bio-Medical Electronics*. 1962; 9:116–25. <https://doi.org/10.1109/TBMEL.1962.4322975>
11. Penaz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. *Digest 10th Int. Conf Med Biol Eng*. 1973.
12. Wesseling KH. Finapres, continuous noninvasive finger arterial pressure based on the method of Peña'z. In: Meyer-Sabellek W, Gotzen R, Anlauf M, Steinfeld L, editors. *Blood Pressure Measurements*. Heidelberg: Steinkopff; 1990. side 161–72.

13. Gasser TC. Physical processes in the vessel. In: Krams R, Bačck M, editors. The ESC Textbook of Vascular Biology [Internett]. Oxford; Oxford University Press; 2017 [Hentet 23. Aug 2021]. Tilgjengelig fra: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198755777.001.0001/med-9780198755777-chapter-3>
14. Hughes DJ, Babbs CF, Geddes LA, Bourland JD. Measurements of Young's modulus of elasticity of the canine aorta with ultrasound. *Ultrason Imaging*. 1979; 1:356–67. <https://doi.org/10.1177%2F016173467900100406>
15. Ding X, Zhang Y-T. Pulse transit time technique for cuffless unobtrusive blood pressure measurement: from theory to algorithm. *Biomed Eng Lett*. 2019; 9:37–52. <https://doi.org/10.1007/s13534-019-00096-x>
16. Liang Y, Abbott D, Howard N, Lim K, Ward R, Elgendi M. How Effective Is Pulse Arrival Time for Evaluating Blood Pressure? Challenges and Recommendations from a Study Using the MIMIC Database. *Clin. Med*. 2019, 8(3), 337; <https://doi.org/10.3390/jcm8030337>
17. Sebastian Grøvdal Schaaning, Nils Kristian Skjærvold. Rapid declines in systolic blood pressure are associated with an increase in pulse transit time. *PLOS ONE*. Okt 8, 2020; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240126>
18. Aymen A. Alian, M.D., Nicholas Galante, M.D., Nina Stachenfeld, Ph.D., David G. Silverman, M.D., Kirk H. Shelley, M.D., Ph.D. A study of pulse transit time during LBNP [Internett]. Connecticut; New Haven; Department of Anesthesiology, Yale University School of Medicine; 16. okt 2010 [hentet 17. Nov 2021]. Tilgjengelig fra: <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?year=2010&index=4&absnum=1439>
19. William H. Cooke, Kathy L. Ryan, and Victor A. Convertino. Lower body negative pressure as a model to study progression to acute hemorrhagic shock in humans. *Journal of applied physiology*. 1249-1261, 2004; <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01155.2003>

