

Контурный анализ пульса, измеренного при помощи пальцевой фотоплетизмографии.

Sandrine C. Millasseau, James M. Rittera, Kenji Takazawab and Philip J. Chowienczyk

Анализ контура периферического пульса для оценки свойств артерий был впервые описан в девятнадцатом веке. Признавая важность артериальной жёсткости, возродился интерес к анализу пульсовой волны, в частности к анализу радиальных пульсовых колебаний давления, полученному при помощи тонометра.

Альтернативная методика использует объёмный пульс. Его можно легко измерить оптически на пальце (электронный объёмный пульс). Хотя эта методика не так широко используется, она заслуживает дальнейшего изучения в силу своей простоты и лёгкости в применении. Что касается пульсовых колебаний давления, контур электронного объёмного пульса чувствителен к изменениям артериального тонуса, вызванным вазоактивными лекарственными препаратами, и, кроме того, на него влияют старение и жёсткость крупных артерий. Непосредственные измерения электронного объёмного пульса или его второй производной могут быть использованы для оценки этих свойств. В данном докладе приводится краткая справка о контурном анализе электронного объёмного пульса, описывается связь методики с контурным анализом пульсовых колебаний, а также возможности его применения в настоящем и будущем. *J Hypertens* 24:1449–1456 © 2006 Lippincott Williams & Wilkins.

Journal of Hypertension 2006, 24:1449–1456

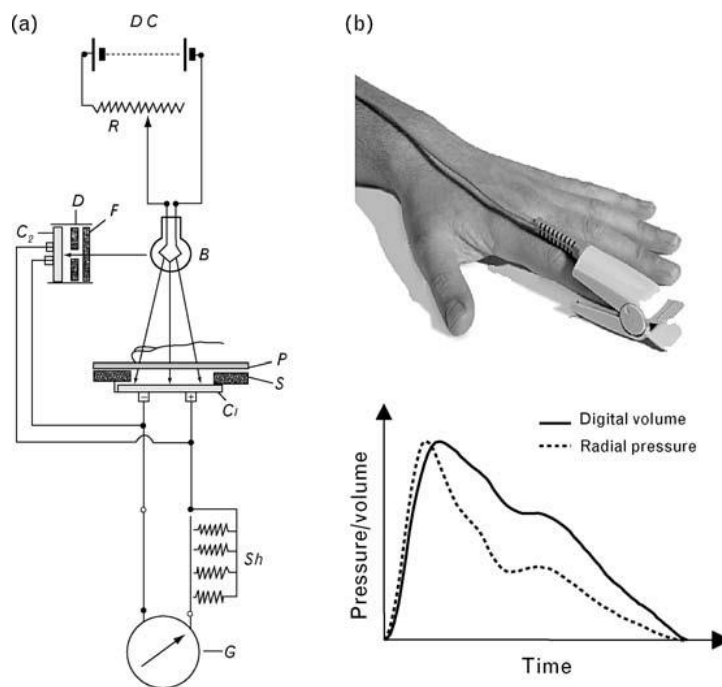
Ключевые слова: фотоплетизмография, анализ пульсовой волны, артериальная жёсткость

aCardiovascular Division, King's College London School of Medicine, London, UK and bDepartment of Internal Medicine, Tokyo Medical University Hospital, Tokyo, Japan

Письма и запросы на переиздание направлять по адресу: Prof. P. Chowienczyk, Department of Clinical Pharmacology, St Thomas' Hospital, Lambeth Palace Road, London SE1 7EH, UK
Тел: +44 20 7188 1504; факс: +44 20 7401 2242; e-mail: phil.chowienczyk@kcl.ac.uk

Спонсоры: S.C.M. финансировался Micro Medical Ltd. P.J.C. получил поддержку от Micro Medical и Omron Health Care. Конфликт интересов: S.C.M. финансировался Micro Medical Ltd (производителем оборудования для измерения пульсовой волны). P.J.C. являлся акционером и директором Micro Medical Ltd до марта 2005 года, и получил поддержку от Micro Medical and Omron Health Care.

Получено 12 November 2005 **Revised** 12 January 2006
Принято 12 February 2006



(a) Первый фотоплетизмограф для измерения прохождения света через палец [4]. (b) Современный фотоплетизмограф, совмещающий светодиод и сенсор внутри зажима на пальце. Показана типичная форма волны (жирная линия), вместе с формой волны радиального давления (полученной путём использования тонометра) у того же человека.

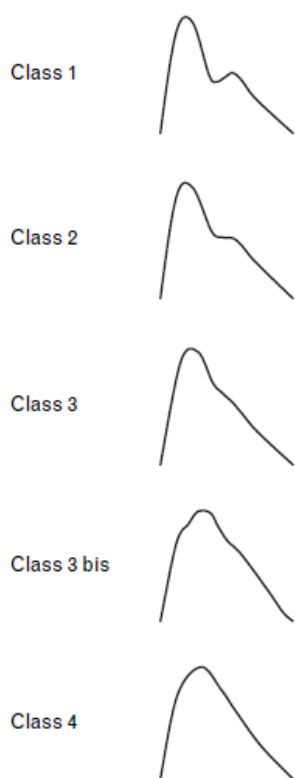
Пальпация пульса с древнейших времён использовалась для оценки физического здоровья. В 1860 году Этьен-Жюль Марс изобрёл механическое устройство, которое записывало контур радиального пульса, а несколькими годами позже Фредерик Магомед использовал этот прибор для изучения заболеваний, проявляющихся на фоне гипертензии [1]. Этот прибор был предшественником электронных тонометрических систем, которые записывают контур радиальных колебаний давления [2] и облегчают текущее возбуждение активности в анализе пульсовой волны. Другой подход к получению информации о сердечно-сосудистых свойствах из пульсовой волны основан на анализе пульса на пальце или электронного объёмного пульса (DVP), получаемого оптическим способом. Несмотря на менее широкое использование, этот подход заслуживает дальнейшего изучения, в виду его простоты и лёгкости в применении. Эта методика способна предоставить возможность измерений жёсткости крупных артерий. Жёсткость крупных

артерий является неизбежным последствием старения, а способность раннего обнаружения сосудистой жёсткости может иметь большую ценность для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний. В данном докладе приводится краткая справка о контурном анализе электронного объёмного пульса, описывается связь методики с контурным анализом пульсовых колебаний, а также возможности его применения в настоящем и будущем.

Измерение электронного объёмного пульса

Алрик Херцман [3,4] изобрёл в 1937 году «фотоэлектрический плетизмограф», который он описал как прибор, который использует тот факт, что поглощение света просвечиваемой тканью варьируется

Рис. 2



Классификация формы волны электронного объёмного пульса (DVP) по Доберу и коллегам [36]. С увеличением возраста и/или наличием сосудистого заболевания, форма волны изменяется из 1 класса в 4 класс. Изменение контура объясняется ранним прибытием волны давления, отражённой от периферической циркуляции (см. Рис. 4). С увеличением жёсткости трубчатых артерий, отражённая волна прибывает рано, и её воздействие перемещается с диастолического к систолическому компоненту DVP. bis, bisferiens.

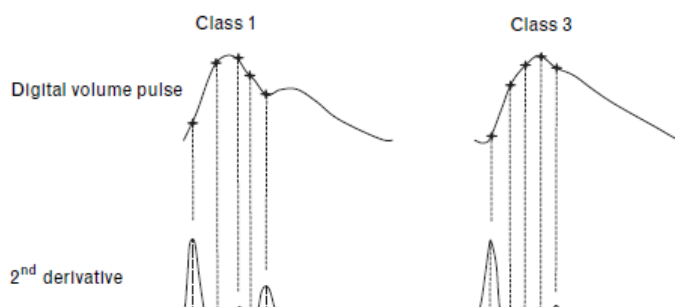
в зависимости от состава крови» (Рис.1). Это следует из закона Бера-Ламберта, устанавливающего связь между поглощением света и оптической плотностью. Прибор Херцмана освещал поверхность кожи и измерял световое излучение обратного рассеивания с помощью фотоэлемента. Роберт Гётц [5] описал родственный прибор, измеряющий свет, проходящий через палец. До сих пор существуют сомнения о том, что в

действительности отражает фотоплетизмографический пульс в различных локализациях на теле, однако непрерывная составляющая объясняется поглощением света тканью и фиксированным объёмом крови, а также пульсирующим компонентом, изменяющимся в объёме крови в течение сердечного цикла [6]. Поглощение света, измеренное на длинах волна, поглощённых сниженным и оксигенированным гемоглобином, используется в пульсовой оксиметрии для измерения насыщения кислородом. [7]. Фотоплетизмографическая методика также используется для предоставления информации относительно низкочастотных вариаций сигнала, относительной синхронизации импульсов [15–19], а также в отношении манжеты давления в пальце, для обеспечения продолжительного кровяного давления в пальце [20,21].

Контурный анализ электронного объёмного пульса

На амплитуду пульсирующего компонента DVP оказывает влияние дыхание, деятельность симпатической нервной системы и прочие факторы, влияющие на локальную перфузию [8,12–14]. Однако, форма или контур пульса остаются практически неизменными. Генри Лакс и его коллеги [22] заметили, что, когда у человека холодные пальцы, «общая амплитуда снижается, но это не влияет на конфигурацию пульсовой волны». Херцман и Сплиман [3,4] отметили, что «местное

Рис. 3

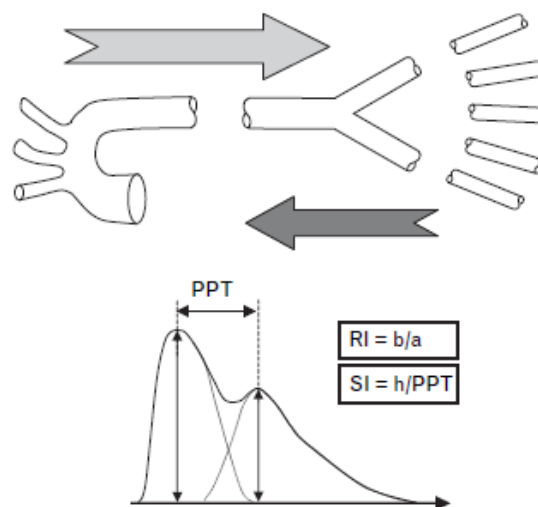


Электронный объёмный пульс (DVP) (верхняя панель) и его вторая производная (d^2DVP/dt^2 , нижняя панель) показывают определение волн a, b, c, d и e, для форм волны 1 класса и 3 класса, по Доберу и коллегам (см. Рис.2) [36].

охлаждение снизило пульс без значительного воздействия на форму кривой; тепло имеет обратный эффект». Позднее мы ввели сосудорасширяющие препараты в плечевую артерию для создания фармакологически активных концентраций в дистальном отделе предплечья, но низких – подпороговых для фармакологического эффекта – концентраций в общем кровообращении. Это увеличило ток крови в предплечье и амплитуду DVP, но не имело практически никакого воздействия на его контур, который оставался схожим с контуром, записанным с пальца в противоположной руке, в которую не был введён препарат [23]. Это наблюдение показало, что на контур DVP в первую очередь влияет характер общего кровообращения, а также контур радиальных пульсовых колебаний.

Контурный анализ DVP был проведён Джоном Диллоном и Алриком Херцманом [24]. Они описали форму DVP в следующих терминах: «время на вершине волны, время подъёма первичной волны» и «высота сгиба дикротической конечности». Они изучили тенденцию сгиба к росту при общей вазоконстрикции (вызванной погружением противоположной руки в воду температуры 48С), и к его уменьшению после вдыхания амилнитрита [24]. Они также сообщили о «повышении времени на вершине волны, потере отражённой волны и триангуляции DVP» у людей с повышенным давлением [4,24] и атеросклерозом [24]. Морикава впоследствии использовал «отражательный фотоэлектрический плетизмограф» для выявления воздействия органических нитратов и алкоголя на пульсовую волну, вызывающих «депрессию дикротической впадины» [25]. Морикава и коллеги предположили, что это изменение в «дикротизме» было вызвано сосудорасширяющим воздействием

нитратов и алкоголя [26]. «Дикротический индекс» впоследствии был использован в



Систолический компонент формы волны электронного объёмного пульса (DVP) возникает, в основном, из движущейся вперёд волны давления, проходящей по прямому пути из левого желудочка в палец. Диастолический компонент возникает, в основном, из волн давления, проходящих вдоль аорты к малым артериям нижней части тела, где они затем отражаются вдоль аорты в виде отражённой волны, движущейся затем к пальцу. Верхняя конечность служит общим проводником для прямой и отражённой волн. Индекс отражения (RI) является единицей измерения количества отражения. Задержка времени (PPT) между систолической и диастолической вершиной (или же, при отсутствии второй вершины, точкой изгиба) связана со временем перехода волн давления от корня подключичной артерии к явному участку отражения и назад к подключичной артерии. Эта длина пути может считаться пропорциональной высоте (h), и индекс жёсткости крупной артерии (SI) может быть сформулирован как: $SI = h / PPT$.

качестве чувствительного индикатора вазомоторных воздействий препаратов, включая нитраты [27–34], изопреналин и нифедипин [33,35].

Ранние наблюдения Херцмана и Диллона были подтверждены в подысследовании Фрамингемской когорты. Лакс и коллеги [22] создали прибор, названный ими «васкулограф». Он измерял давление в чувствительной резиновой манжете внутри неэластичной подкладки, наложенной на палец, и выдавал сигнал, практически идентичный сигналу, полученному при измерении пропускания света. Они отметили наличие «чёткой дикротической волны» у здоровых добровольцев, в то время как у 98% пациентов с явным атеросклерозом наблюдалось «снижение или исчезновение дикротической волны» [22]. Используя эту методику, Добер и

коллеги [36] получили DVP 1778 человек из Фрамингемской когорты, набранных для исследования в 1956 и 1966 гг. Они сделали предположение о том, что DVP можно отнести к одному из следующих классов [36] (см. Рис.2): класс 1, отчетливая дикротическая впадина видна на спуске пульсовой волны; класс 2, впадина отсутствует, но линия спуска становится горизонтальной; класс 3, впадина отсутствует, но имеется явственное изменение угла спуска; класс 4, впадина отсутствует, и нет изменений угла спуска. Они обнаружили, что класс 1 преобладает у молодых, а класс 4 – у старших участников, а также людей с хроническим заболеванием коронарных артерий [36]. У мужчин в возрасте 65-74 лет, преобладание инфаркта миокарда среди участников с 4 классом формы волны было приблизительно в четыре раза больше, чем с 1 классом формы волны.

Сложный подход к контурному анализу DVP был разработан японскими исследователями. Таказава и коллеги [37], Такада и коллеги [39] предложили использовать вторую производную DVP (d^2DVP/dt^2 , в ряде случаев именуемую «фотоплетизмографом ускорения»). Это способствует различению пяти последовательных волн, именуемых волнами а, б, с, d и е (Рис.3). Относительные высоты этих волн (соотношения b/a , c/a , d/a и e/a), в частности соотношение d/a , были связаны с возрастом [37,38,40], артериальным давлением [38,40], жёсткостью крупных артерий [41] и эффектом от сосудорасширяющих препаратов [42]. Соотношение b/a было связано со старением и расширением сонной артерии [39]. После анализа связи соотношений b/a , c/a , d/a и e/a с возрастом, более сложный «индекс старения» был определён как $(b-c-d-e)/a$ [37]. В исследовании, посвящённом измерению расширения

артерий у подростков, соотношение d/a помогло выделить представителей с повышенным риском развития атеросклероза [43]. Подход вторичной производной недавно был применён для изучения колебаний периферийного давления [44]. Другие математические подходы к анализу DVP включают искусственную нейронную сеть [45–47], выделение периодических составляющих путём частотного анализа [48] или нелинейного динамического анализа [49]. Однако, физиологические и клинические характеристики, связанные с производными математическими параметрами, ещё не были чётко определены.

Связь с колебаниями давления: физиологические факторы электронного объёмного пульса

Ранние наблюдения за контуром DVP и более сложный подход второй производной получили широкое развитие с точки зрения эмпирического сравнения с физиологическими и клиническими характеристиками. На удивление, основополагающий вопрос о том, что определяет контур DVP, был оставлен без внимания. Мы, наряду с коллегами, обратились к смежному вопросу о том, каким образом DVP связано с колебаниями давления [50,51]. Если механические свойства сосудов пальцев остаются неизменными в течение сердечного цикла, то изменение диаметра сосудов и, следовательно, их объёма, может иметь сложное, но закономерное отношение к изменению артериального давления. Мы продемонстрировали, что связь между DVP и колебаниями радиального давления (или колебание электронного давления, которое почти всегда идентично радиальному колебанию), может быть представлена простой математической передаточной функцией [50]. Из этого следует, что

информация в DVP схожа с информацией, содержащейся в колебании радиального давления, а также что физиологические факторы DVP схожи с факторами колебания радиального давления.

Гемодинамические механизмы определения контура формы волны радиального и внутриаортального давления были широко изучены. Общепринятым является мнение о том, что на внутриаортальный пульс влияет эффект амортизация или виндкесселя аорты и давление в крупной трубчатой артерии, а также отражение волны в общем кровообращении [52]. Когда давление в аорте во время сокращений возрастает, повышение давления не передаётся мгновенно в периферическое кровообращение, а перемещается в виде движущейся вперёд волны давления на скорости, известной как «скорость распространения пульсовой волны» (PWV). PWV тесно связана с расширением аорты и крупных артерий (и, следовательно, с масштабом эффекта виндкесселя) [53,54]. На различных точках артериального дерева пропорция этой движущейся вперёд волны давления отражается (двигаясь по направлению к сердцу с PWV, примерно равной PWV движущейся вперёд волны). Несмотря на то, что отражение происходит от множества точек артериального дерева, артериальная система работает, на первый взгляд, как будто бы лишь одна волна была отражена от нижней части тела [52] (см. Рис.4). Волна давления в корне аорты определяется суммированием идущей вперёд (прямой) и назад (отражённой) волн, и зависит от размера и времени прибытия отражённой волны. Размер отражённой волны, главным образом, определяется артериальным тонусом малых мышечных артерий, удалённых от центральных артерий, но близких к артериям сопротивления, которые определяют кровяное давление.

Время прибытия отражённой волны по отношению к прямой волне определяется PWV и длиной от корня аорты до точки отражения.

На радиальное колебание затем влияет просвечивание вдоль верхней конечности. Однако изменение контура колебаний вследствие просвечивания вдоль верхней конечности является предсказуемым и относительно постоянным у большинства людей [52,55–57]. Тем не менее, относительно небольшая вариация эффектов от просвечивания между пациентами продемонстрирована широко применяемой, но противоречивой передаточной функцией, используемой для измерения внутриаортального давления от радиального давления [58–66]. Несмотря на то, что абсолютная точность данного подхода является спорной [58–61,63], совершенно очевидно, что детерминанты радиального пульса включают детерминанты аортального пульса; а именно, PWV в крупных артериях и отражение волны в общем кровообращении. Кроме того, на начало формы волны влияют характеристики желудочкового выброса [52]. Поскольку одна передаточная функция связывает DVP с волной давления [50], мы предложили схожие свойства для определения контура DVP.

У молодых участников исследования, DVP имеет отчётливую первую и вторую вершину (Рис. 2, класс 1). Первая вершина, вероятно, соответствует прямой, движущейся вперёд от сердца к пальцу волне давления (где она вызывает изменение артериального диаметра и, следовательно, объёма); вторая же вершина соответствует движущейся назад «отражённой» волне. Амплитуда отражённой волны зависит от количества отражения и, следовательно, от мышечного тонуса в малых артериях,

которые являются местом разницы в сопротивлении, где возникают отражения волн [23,25,26]. Время отражённой волны, соответствующей второй вершине, определяется PWV в аорте и периферических артериях [23,67]. «Индекс отражения» может быть определён как отношение отражённой волны к первой вершине (Рис. 4), и является индексом, тесно связанным с «дикротическим индексом», описанным Морикава [25]. Время между первой и второй вершиной («время от вершины до вершины») было предложено в качестве дополнительного способа измерения скорости пульсовой волны и артериальной жёсткости (см. Рис. 4) [23,67]. Варьирование длины пути с изменением высоты может быть рассмотрено посредством «индекса жёсткости, определяемого как высота (в метрах), делённая на время от вершины до вершины. Таким образом, индекс жёсткости измеряется в метрах в секунду, так же, как и PWV, и схож (но не идентичен) в числовом отношении с PWV, измеренном на пути от сонной артерии до бедра [67].

У людей старшего возраста, вторая вершина DVP уменьшается и заменяется точкой перегиба кривой на склоне формы волны. Эта точка перегиба, тем не менее, может быть использована для определения индекса отражения и индекса жёсткости. Однако, у людей с многочисленными факторами риска и/или хроническим сердечно-сосудистым заболеванием, у которых крупные артерии уже очень жёсткие, DVP может показывать форму волны 4 класса (Рис. 2) [36]. В подобных случаях, отражённая волна прибывает настолько рано во время систолы, что становится сложно отличить прямые волны от отражённых. Вне зависимости от метода анализа сигнала фотоплетизмографа, важно использовать правильные условия передачи сигнала, поскольку неправильная фильтрация

может исказить сигнал. Это в особенности важно при использовании анализа второй производной [68]. Помимо этого, необходимо производить измерения при стандартизированных условиях: обычно после отдыха пациента в положении лёжа в течение как минимум 15 минут в тихой обстановке с регулируемой температурой [23].

Применения

Вазомоторная реакция и эндотелиальная функция

Индекс отражения или близкородственный индекс использовался несколькими авторами для измерения воздействия вазоактивных лекарственных препаратов, включая органические [25,27–34] и неорганические нитраты [69,70] и нифедипин [33,35]. Индексы второй производной также является чувствительным к воздействию вазоактивных препаратов [37,71]. Изменения индекса отражения при применении вазоактивных препаратов тесно связаны с изменениями радиального или аортального индекса увеличения, получаемых посредством анализа колебаний давления. Индекс отражения чувствителен к сосудорасширяющему воздействию нитратов (также как и индекс увеличения), вероятно по причине относительно избирательного воздействия этих препаратов на малые и средние артерии, которые определяют отражение пульсовой волны [72,73]. Воздействие нитратов на индекс отражения, таким образом, может быть определено ранее прочих изменений в общей гемодинамике, таких, как изменения сердечного ритма или кровяного давления. Чувствительность индекса отражения к проходящим вынужденное лечение донорам кислорода показывает, что при подаче стимула, подходящего для выпуска оксида азота из

эндотелия общей сосудистой системы, индекс отражения может быть использован для оценки эндотелиальной функции. Одним из таких соответствующих стимулов является сальбутамол бета-адренергического агониста, который активирует бета2 рецепторы эндотелиальных клеток и расширяет сосуды, частично посредством выпуска эндотелием оксида азота [74–77]. Сальбутамол можно безопасно вводить либо посредством ингаляции, либо внутривенно, в дозах, имеющих минимальное воздействие на сердечный ритм и кровяное давление, но вызывающих такие же изменения индекса отражения, как и дозы нитратов. Этот метод использовался рядом исследователей (или же метод реакции близкородственного колебания давления на сальбутамол) для изучения эндотелиальной функции (Таблица 1). Сэкнер и коллеги [78] недавно применили DVP и индекс, напрямую связанный с индексом отражения, ко всему периодическому ускорению тела для увеличения пульсирующего механического раздражения и измерения эндотелиальной функции.

Старение и жёсткость артерий

Возрастные изменения контура пульса в основном связаны с увеличением жёсткости крупных артерий. Повышенная жёсткость вызывает рост PWV, уменьшая время прибытия отражённой волны в палец. У здоровых людей, индекс жёсткости, как было сказано ранее, тесно связан с каротидно-бедренным PWV [67]. Индексы второй производной также тесно связаны с возрастом [37–40]. Как индексы второй производной, так и индекс жёсткости могут служить способом биологического измерения артериального возраста, который может заметно отличаться от хронологического возраста. Хронологический возраст является самым действенным способом определения степени риска сердечно-сосудистых заболеваний. Дополнительная информация об артериальном возрасте может помочь выделить людей с ускоренным артериальным старением ввиду их образа жизни и/или генетической предрасположенности. Было установлено, что PWV служит важным биофизическим маркером артериального старения, который позволяет с высокой степенью уверенности прогнозировать исход сердечно-сосудистого заболевания в изученных на настоящий момент группах

Таблица 1 Эндотелиальная функция, измеренная при помощи реакции электронного объёмного пульса (DVP) или волны колебания давления на бета2-адренергического агониста

Исследователи	Состояние	DVP/колебание давления	Сравнительный метод
Chowienczyk et al. [23]	Диабет 2 типа	DVP	-
Gopaul et al. [89]	Резистентность к инсулину	DVP	-
Laucevicius et al. [90]	Заболевание коронарной артерии	DVP	-
Hawward et al. [91]	Заболевание коронарной артерии	Давление (радиальное)	-
Wilkinson et al. [92]	Гиперхолестеринемия	Давление (аортальное)*	ACh
Suh et al. [93]	Ожирение	Давление (радиальное)	-
Lind et al. [94]	Люди старшего возраста	Давление (радиальное)	MCh, FMDb
Kalra et al. [95]	Этнические различия	DVP	-

ACh, ацетилхолин, введённый в плечевую артерию. *Аортальное давление, измеренное по радиальному давлению при помощи передаточной функции. b Реакция пульсовой волны на бета2-адренергического агониста, связанная с реакцией на метакхолин, введённый в плечевую артерию (MCh), но не на поток опосредованное расширение плечевой артерии (FMD).

Влияние старения на контур радиального пульса является широко признанным [52,79,80], и параллельные изменения DVP также хорошо изучены [18,24,67,81,82].

[83–87].

Вероятно, что подобная информация может быть получена из DVP либо посредством использования существующих индексов, либо при помощи инновационного подхода к контурному анализу. Индекс жёсткости был недавно использован для изучения связи артериальных свойств с массой тела при рождении у молодёжи (16-26 лет), и была обнаружена его независимая взаимосвязь с массой тела при рождении, в количестве 17% от вариантности индекса жёсткости [88].

Дальнейшее развитие контурного анализа периферической объемной пульсовой волны.

Современные работы показывают, что контурный анализ DVP предоставляет большое количество информации, связанной со структурой и функциями артерий. Однако, в силу того, что контур DVP определяется комплексным взаимодействием свойств желудочно-сосудистой системы, также является очевидной комплексность интерпретации индексов контура пульса в плане биомеханических свойств артерий. Индекс отражения и индекс жёсткости представляют собой попытку связать индексы контура пульса с артериальным тонусом и жёсткостью, соответственно. Тем не менее, эти индексы зачастую в той или иной степени, в зависимости от различных групп участников, находятся под влиянием прочих свойств. Одной из задач на будущее является определить, при каких обстоятельствах эти индексы служат надёжными показателями артериального тонуса и жёсткости, а также возможно ли увеличить их надёжность в случае людей старшего возраста или людей с формой волны с необычными характеристиками.

Ещё одной задачей является определение отношений между индексами, полученными из DVP, и индексами,

полученными из колебания давления. Как уже говорилось ранее, на обе формы волны влияют схожие физиологические факторы. Однако, поскольку текущая волна давления и индексы DVP определяются различными свойствами контура пульса, они не могут вести себя одинаково и не являются взаимозаменяемыми. Индекс увеличения, полученный из пульса давления, определяется в систоле и зависит от характеристик желудочкового выброса, PWV и артериального тонуса.

Вероятно, самым значимым применением контурного анализа DVP является возможность быстрого биофизического измерения возраста сосудов. Благодаря своей простоте, он может применяться в крупномасштабных эпидемиологических исследованиях и использоваться для оценки воздействия на артериальную жёсткость. Эти применения, однако, требуют дальнейшего изучения, поскольку существует вероятность, что комплексные взаимодействия сердечных и сосудистых свойств, определяющих контур DVP, могут усложнить эту простую концепцию.

Заключение

Оптическое определение DVP является чрезвычайно простым методом осуществления контурного анализа периферической пульсовой волны. Подобно колебанию давления, на DVP влияют жёсткость крупной артерии и отражение волны давления в общей сосудистой системе. Контурный анализ DVP является быстрым способом оценки сосудистого тонуса и артериальной жёсткости. Применения включают в себя измерение эндотелиальной функции, артериальной жёсткости и исследование артериального старения.

Ссылки

- 1 Mahomed FA. The physiology and clinical use of the sphygmograph. *Med Times Gazette Lond* 1872; 1:62–65.
- 2 Kelly RP, Hayward C, Ganis J, Daley JE, Avolio AP, O'Rourke MF. Noninvasive registration of the arterial pressure pulse wave for measuring high-fidelity applanation tonometry. *J Vasc Med Biol* 1989; 1:142–149.
- 3 Hertzman AB. The blood supply of various skin areas as estimated by the photoelectric plethysmograph. *Am J Physiol* 1939; 124:328–340.
- 4 Hertzman AB, Speelman CR. Observations on the finger volume pulse recorded photoelectrically. *Am J Physiol* 1937; 119:334–335.
- 5 Goetz RH. Plethysmography of the skin in the investigation of peripheral vascular diseases. *Br J Surg* 1940; 27:506–520.
- 6 Kamal AA, Harness JB, Irving G, Mearns AJ. Skin photoplethysmography –a review. *Comput Methods Programs Biomed* 1989; 28:257–269.
- 7 Severinghaus JW, Astrup PB. History of blood gas analysis. VI. Oximetry. *J Clin Monit* 1986; 2:270–288.
- 8 Johansson A, Oberg PA. Estimation of respiratory volumes from the photoplethysmographic signal. Part I: experimental results. *Med Biol EngComput* 1999; 37:42–47.
- 9 Nitzan M, Babchenko A, Shemesh D, Alberton J. Influence of thoracic sympathectomy on cardiac induced oscillations in tissue blood volume. *Med Biol Eng Comput* 2001; 39:579–583.
- 10 Khanokh B, Slovik Y, Landau D, Nitzan M. Sympathetically induced spontaneous fluctuations of the photoplethysmographic signal. *Med Biol Eng Comput* 2004; 42:80–85.
- 11 Buchs A, Slovik Y, Rapoport M, Rosenfeld C, Khanokh B, Nitzan M. Right–left correlation of the sympathetically induced fluctuations of photoplethysmographic signal in diabetic and non-diabetic subjects. *Med Biol Eng Comput* 2005; 43:252–257.
- 12 Johansson A, Oberg PA. Estimation of respiratory volumes from the photoplethysmographic signal. Part 2: a model study. *Med Biol EngComput* 1999; 37:48–53.
- 13 Nitzan M, Babchenko A, Khanokh B. Very low frequency variability in arterial blood pressure and blood volume pulse. *Med Biol Eng Comput* 1999; 37:54–58.
- 14 Nitzan M, Babchenko A, Khanokh B, Landau D. The variability of the photoplethysmographic signal – a potential method for the evaluation of the autonomic nervous system. *Physiol Meas* 1998; 19:93–102.
- 15 Greenwald SE, Denyer HT, Sobeh MS. Non invasive measurement of vascular compliance by a photoplethysmographic technique. *SPIE Proc* 1997; 2970:89–97.
- 16 Loukogeorgakis S, Dawson R, Phillips N, Martyn CN, Greenwald SE. Validation of a device to measure arterial pulse wave velocity by a photoplethysmographic method. *Physiol Meas* 2002; 23:581–596.
- 17 Martyn CN, Barker DJ, Jespersen S, Greenwald S, Osmond C, Berry C. Growth in utero, adult blood pressure, and arterial compliance. *Br Heart J* 1995; 73:116–121.
- 18 Allen J, Murray A. Age-related changes in peripheral pulse timing characteristics at the ears, fingers and toes. *J Hum Hypertens* 2002; 16:711–717.
- 19 Nitzan M, Khanokh B, Slovik Y. The difference in pulse transit time to the toe and finger measured by photoplethysmography. *Physiol Meas* 2002; 23:85–93.
- 20 Penaz J, Voigt A, Teichmann W. Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement. *Z Gesamte Inn Med* 1976; 31:1030–1033.
- 21 Imholz BPM, Wieling W, Van Montfrans Ga, Wesseling KH. Fifteen year experience with finger arterial pressure monitoring; assessment of the technology. *Cardiovasc Res* 1998; 38:605–616.
- 22 Lax H, Feinberg A, Cohen BM. Studies of the arterial pulse wave and its modification in the presence of human arteriosclerosis. *J Chronic Dis* 1956; 3:618–631.
- 23 Chowienczyk PJ, Kelly RP, MacCallum H, Millasseau SC, Andersson TL, Gosling RG, et al. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:2007–2014.
- 24 Dillon JB, Hertzman AB. The form of the volume pulse in the finger pad in health, arteriosclerosis, and hypertension. *Am Heart J* 1941; 21:172–190.
- 25 Morikawa Y. Characteristic pulse wave caused by organic nitrates. *Nature* 1967; 213:841–842.
- 26 Morikawa Y, Matsuzaka J, Kuratsune M, Tsukamoto S, Makisumi S. Plethysmographic study of effects of alcohol. *Nature* 1968; 220:186–187.
- 27 Bass A, Walden R, Hirshberg A, Schneiderman J. Pharmacokinetic activity of nitrites evaluated by digital pulse volume recording. *J Cardiovasc Surg* 1989; 30:395–397.
- 28 Weinberg PD, Habens F, Kengatharan M, Barnes SE, Matz J, Anggard EE, Carrier MJ. Characteristics of the pulse waveform during altered nitric oxide synthesis in the rabbit. *Br J Pharmacol* 2001; 133:361–370.

- 29 Buschmann M, Wiegand A, Schnellbacher K, Bonn R, Rehe A, Tenk D, et al. Comparison of the effects of two different galenical preparations of glyceryl trinitrate on pulmonary artery pressure and on the finger pulse curve. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44:451–456.
- 30 Hannemann RE, Stoltman WP, Bronson EC, Williams RA, Long RA, Hull H, Starbuck RR. Digital plethysmography for assessing erythrityl tetranitrate bioavailability. *Clin Pharm Ther* 1981; 201:35–39.
- 31 Lund F. Digital pulse plethysmography (DPG) in studies of the hemodynamic response to nitrates – a survey of recording methods and principles of analysis. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 59:76–86.
- 32 Schinz A, Gottsauner A, Schnelle K. Digital pulse plethysmography: a sensitive test of the pharmacodynamics of nitrates – reproducibility and quantitation of the technique. New York: Springer; 1999; pp. 117–122.
- 33 Stengele E, Winkler F, Trenk D, Ja“hnchen E, Petersen J, Roskamm H. Digital pulse plethysmography as a non-invasive method for predicting drug-induced changes in left ventricular preload. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50:279–282.
- 34 Wagner F, Siefert F, Trenk D, Ja“hnchen E. Relationship between pharmacokinetics and hemodynamic tolerance to isosorbide-5-mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38:S53–S59.
- 35 Klemsdal TO, Andersson TLG, Matz J, Ferns GAA, Gjesdal K, Angga° rd EE. Vitamin E restores endothelium dependent vasodilatation in cholesterol fed rabbits: in vivo measurements by photoplethysmography. *Cardiovasc Res* 1994; 28:1–6.
- 36 Dawber TR, Thomas HE Jr, McNamara PM. Characteristics of the dicrotic notch of the arterial pulse wave in coronary heart disease. *Angiology* 1973; 24:244–255.
- 37 Takazawa K, Tanaka N, Fujita M, Matsuoka O, Saiki T, Aikawa M, et al. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by second derivative of the photoplethysmograph waveform. *Hypertension* 1998; 32:365–370.
- 38 Takada H, Washino K, Harrell JS, Iwata H. Acceleration plethysmography to evaluate aging effect in cardiovascular system. *Med Progress Technol* 1997; 21:205–210.
- 39 Imanaga I, Hara H, Koyanagi S, Tanaka K. Correlation between wave components of the second derivative of plethysmogram and arterial distensibility. *Jpn Heart J* 1998; 39:775–784.
- 40 Bortolotto LA, Blacher J, Kondo T, Takazawa K, Safar ME. Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2000; 13:165–171.
- 41 Hashimoto J, Chonan K, Aoki Y, Nishimura T, Ohkubo T, Hozawa A, et al. Pulse wave velocity and the second derivative of the finger photoplethysmogram in treated hypertensive patients: their relationship and associating factors. *J Hypertens* 2002; 20:2415–2422.
- 42 Takazawa K, Fujita M, Yabe K, Sakai T, Kobayashi T, Maeda K, et al. Clinical usefulness of the second derivative of a plethysmogram (acceleration plethysmogram). *J Cardiol* 1993; 23:207–217.
- 43 Miyai N, Miyashita K, Arita M, Morioka I, Kamiya K, Takeda S. Noninvasive assessment of arterial distensibility in adolescents using the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Eur J Appl Physiol* 2001; 86:119–124.
- 44 Simek J, Wichterle D. Second derivative of the finger arterial pressure waveform: an insight into dynamics of the peripheral arterial pressure pulse. *Physiol Res* 2005; 54:505–513.
- 45 Allen J, Murray A. Development of a neural network screening aid for diagnosing lower limb peripheral vascular disease from photoelectric plethysmography pulse waveforms. *Physiol Meas* 1993; 14:13–22.
- 46 Allen J, Murray A. Prospective assessment of an artificial neural network for the detection of peripheral vascular disease from lower limb pulse waveforms. *Physiol Meas* 1995; 16:29–38.
- 47 Allen J, Murray A. Comparison of three arterial pulse waveform classification techniques. *J Med Eng Technol* 1996; 20:109–114.
- 48 Sherebrin MH, Sherebrin RZ. Frequency analysis of the peripheral pulse wave detected in the finger with a photoplethysmograph. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990; 37:313–317.
- 49 Bhattacharya J, Kanjilal PP, Muralidhar V. Analysis and characterization of photo-plethysmographic signal. *IEEE Trans Biomed Eng* 2001; 48:5–11.
- 50 Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, Prasad K, Cockcroft JR, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension* 2000; 36:952–956.
- 51 Allen J, Murray A. Modelling the relationship between peripheral blood pressure and blood volume pulses using linear and neural network system identification techniques. *Physiol Meas* 1999; 20:287–301.
- 52 Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. London: Edward Arnold; 1999.
- 53 Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc R Soc Lond Ser B* 1922; 93:298–306.
- 54 Korteweg DJ. U“ber die Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Schalles

- inelastischen Rohren. *Annals Phys Chem (NS)* 1878; 5:520–537.
- 55 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.
- 56 Fetics BJ, Nevo E, Chen C-H, 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.
- 57 Chen C-H, Nevo E, Fetics BJ, Pak PH, Yin FCP, Maughan LW, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. *Circulation* 1997; 95:1827–1836.
- 58 Millasseau SC, Patel SJ, Redwood SR, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Pressure wave reflection assessed from the peripheral pulse: is a transfer function necessary? *Hypertension* 2003; 41:1016–1020.
- 59 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.
- 60 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.
- 61 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.
- 62 Soderstrom S, Nyberg G, Ponten J, Sellgren J, O'Rourke MF. Substantial equivalence between ascending aortic pressure waveforms and waveforms derived from radial pulse using a generalised transfer function? [Abstract]. *FASEB J* 1998; 12:4131.
- 63 Cloud GC, Rajkumar C, Kooner J, Cooke J, Bulpitt CJ. Estimation of central aortic pressure by SphygmoCor(R) requires intra-arterial peripheral pressures. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105:219–225.
- 64 Soderstrom S, Nyberg G, O'Rourke MF, Sellgren J, Ponten J. Can a clinically useful aortic pressure wave be derived from a radial pressure wave? *Br J Anaesth* 2002; 88:481–488.
- 65 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.
- 66 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.
- 67 Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Determination of aortic-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103:371–377.
- 68 Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. The vascular impact of aging and vasoactive drugs: comparison of two digital volume pulse measurements. *Am J Hypertens* 2003; 16:467–472.
- 69 Wolzt M, Schmetterer L, Rheinberger A, Salomon A, Unfried C, Breiteneder H, et al. Comparison of non-invasive methods for the assessment of haemodynamic drug effects in healthy male and female volunteers: sex differences in cardiovascular responsiveness. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39:347–359.
- 70 McVeigh GE, Morgan DJ, Finkelstein SM, Lemay LA, Cohn JN. Vascular abnormalities associated with long-term cigarette smoking identified by arterial waveform analysis. *Am J Med* 1997; 102:227–231.
- 71 Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. The vascular impact of aging and vasoactive drugs: comparison of two digital volume pulse measurements. *Am J Hypertens* 2003; 16:467–472.
- 72 Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men. *Hypertension* 2001; 37:1429–1433.
- 73 Stewart AD, Millasseau SC, Kearney MT, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Effects of inhibition of basal nitric oxide synthesis on carotid-femoral pulse wave velocity and augmentation index in humans. *Hypertension* 2003; 42:915–918.
- 74 Dawes M, Chowienczyk PJ, Ritter JM. Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway on vasodilation caused by beta-adrenergic agonists in human forearm. *Circulation* 1997; 95:2293–2297.
- 75 Cardillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon RO III, Panza JA. Decreased vasodilator response to isoproterenol during nitric oxide inhibition in humans. *Hypertension* 1997; 30:918–921.
- 76 Majmudar NG, Anumba D, Robson SC, Ford GA. Contribution of nitric oxide to beta2-adrenoceptor mediated vasodilatation in human forearm arterial vasculature. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47:173–177.
- 77 Ferro A, Queen LR, Priest RM, Xu B, Ritter JM, Poston L, Ward JP. Activation of nitric oxide synthase by beta 2-adrenoceptors in human umbilical vein endothelium in vitro. *Br J Pharmacol* 1999; 126:1872–1880.

- 78 Sackner MA, Gummels E, Adams JA. Nitric oxide is released into circulation with whole-body, periodic acceleration. *Chest* 2005; 127:30–39.
- 79 Kelly RP, Hayward C, Avolio AP, O'Rourke MF. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652–1659.
- 80 Avolio AP. Ageing and wave reflection. *J Hypertens* 1992; 10:S83–S86.
- 81 Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension. The Framingham study. *Circulation* 1980; 61:1179–1182.
- 82 Hlmonenko I, Meigas K, Vahisalu R. Waveform analysis of peripheral pulse wave detected in the fingertip with photoplethysmograph. *Measure Sci Rev* 2003; 3:49–52.
- 83 Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236–1241.
- 84 Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99:2434–2439.
- 85 Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106:2085–2090.
- 86 Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:2046–2050.
- 87 Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34:1203–1206.
- 88 Broyd C, Harrison E, Raja M, Millasseau SC, Poston L, Chowienczyk PJ. Association of pulse waveform characteristics with birth weight in young adults. *J Hypertens* 2005; 23:1391–1396.
- 89 Gopaul NK, Manraj MD, Hebe A, Lee Kwai YS, Johnston A, Carrier MJ, Anggard EE. Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia* 2001; 44:706–712.
- 90 Laucevicius A, Ryliskyte L, Petruioniene Z, Kovaite M, Misonis N. First experience with salbutamol-induced changes in the photoplethysmographic digital volume pulse. *Semin Cardiol* 2002; 8:87–93.
- 91 Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:521–528.
- 92 Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H, Mackenzie IS, McEniery CM, van derArend BJ, et al. Pulse-wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:147–152.
- 93 Suh HS, Park YW, Kang JH, Lee SH, Lee HS, Shim KW. Vascularendothelial dysfunction tested by blunted response to endothelium dependent vasodilation by salbutamol and its related factors in uncomplicated pre-menopausal obese women. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29:217–222.
- 94 Lind L, Fors N, Hall J, Marttala K, Stenborg A. A comparison of three different methods to evaluate endothelium-dependent vasodilation in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:2368–2375.
- 95 Kalra L, Rambaran C, Chowienczyk P, Goss D, Hambleton I, Ritter J, et al. Ethnic differences in arterial responses and inflammatory markers in Afro-Caribbean and Caucasian subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:2362–2367.