



F3

**Fakulta elektrotechnická
Katedra fyziky**

Bakalářská práce

System pro měření endoteliální dysfunkce

System for measuring endothelial dysfunction

Veronika Hanousková

**Vedoucí práce: doc. Ing. Vratislav Fabián, Ph.D.
Studijní program: Lékařská elektronika a bioinformatika
Květen 2023**

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Hanousková** Jméno: **Veronika** Osobní číslo: **498981**
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**
Zadávající katedra/ústav: **Katedra teorie obvodů**
Studijní program: **Lékařská elektronika a bioinformatika**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Systém pro měření endoteliální dysfunkce

Název bakalářské práce anglicky:

System for measuring endothelial dysfunction

Pokyny pro vypracování:

- 1) Proveďte rešerši literatury a přístrojů pro měření endoteliální dysfunkce
- 2) Navrhněte metodiku snímání tlakových pulzací za účelem diagnostiky endoteliální dysfunkce
- 3) Proveďte měření dle navržené metodiky na skupině studentů a seniorů a statisticky vyhodnoťte rozdíly ve sledovaných parametrech tlakových pulzací mezi těmito skupinami
- 4) Vytvořte technickou dokumentaci navrženého řešení

Seznam doporučené literatury:

- [1] VLACHOPOULOS, Charalambos; O'ROURKE, Michael; NICHOLS, Wilmer W. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. CRC press, 2011.
[2] BULTAS, Jan. Od endoteliální dysfunkce k ischemické chorobě srdeční. Galén, 1999.

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) bakalářské práce:

doc. Ing. Vratislav Fabián, Ph.D. katedra fyziky FEL

Jméno a pracoviště druhé(ho) vedoucí(ho) nebo konzultanta(ky) bakalářské práce:

Datum zadání bakalářské práce: **23.01.2023**

Termín odevzdání bakalářské práce: **26.05.2023**

Platnost zadání bakalářské práce: **22.09.2024**

doc. Ing. Vratislav Fabián, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) práce

doc. Ing. Radoslav Bortel, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) ústavu/katedry

prof. Mgr. Petr Páta, Ph.D.
podpis děkana(ky)

III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

Studentka bere na vědomí, že je povinna vypracovat bakalářskou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací. Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v bakalářské práci.

Datum převzetí zadání

Podpis studentky

Poděkování / Prohlášení

Děkuji svému vedoucímu doc. Ing. Vratislavu Fabiánovi, Ph.D. za vstřícný přístup, odborné konzultace a užitečné rady. Dále bych chtěla poděkovat všem účastníkům měření této bakalářské práce za ochotu a za čas, který mi věnovali. Také děkuji mé rodině a blízkým za neustálou podporu po celou dobu studia.

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracovala samostatně a že jsem uvedla veškeré použité informační zdroje v souladu s Metodickým pokynem o dodržování etických principů při přípravě vysokoškolských závěrečných prací.

V Praze 22. května 2023

Abstrakt / Abstract

Endoteliální dysfunkce je poškození endotelu, vyznačující se sníženou produkcí oxidu dusnatého. Dochází u ní k převaze vazokonstričních a aterogenních pochodů způsobující sníženou relaxaci závislou na endotelu. Endoteliální dysfunkce je považována za předstupeň aterosklerózy a může zapříčinit vznik různých nemocí.

Cílem této práce bylo na základě dostupných informací vyvinout a aplikovat metodiku pro detekci endoteliální dysfunkce. Jedná se o neinvazivní měření, které zkoumá vazodilatační reakci cévy na obnovení průtoku krve končetinou. Spočívá v detekci tlakových křivek pomocí prstové tlakové manžety a pletysmografu. Byla změřena a analyzována data tlakových křivek u 40 probandů ze tří různých skupin: studenti-nekuřáci, senioři a lidé kouřící již několik let. V programu MATLAB byl vytvořen kód pro analýzu a zpracování naměřených dat.

Kód umožňuje nalezení amplitud tlakových křivek a jejich následné vyhodnocení. Pro porovnání nalezených výsledků byly použity statistické testy sloužící k nalezení signifikantních rozdílů mezi jednotlivými skupinami.

Tato metodika našla rozdílnosti mezi daty skupin studentů a seniorů naměřených prstovou tlakovou manžetou. Dále našla rozdílnosti mezi skupinami studentů a kuřáků změřených pomocí pletysmografu.

Klíčová slova: endotel, NO, endoteliální dysfunkce, ateroskleróza, EndoPAT

Endothelial dysfunction is the damage to the endothelium characterized by reduced production of nitric oxide. It leads to a predominance of vasoconstrictive and atherogenic processes, causing impaired endothelium-dependent relaxation. Endothelial dysfunction is considered a precursor to atherosclerosis and can contribute to the development of various diseases.

The aim of this study was to develop and apply a methodology for the detection of endothelial dysfunction based on available information. It is a non-invasive measurement that examines the vasodilatory response of a blood vessel to the restoration of blood flow in the limb. It relies on detecting pressure waveforms using a finger pressure cuff and plethysmograph. Pressure waveform data was measured and analyzed in 40 subjects from three different groups: non-smoking students, seniors, and long-term smokers. A MATLAB program was created to analyze and process the collected data.

The code enables the identification of pressure waveform amplitudes and their subsequent evaluation. Statistical tests were used to compare the obtained results and find significant differences between individual groups.

This methodology found differences in data between groups of students and seniors measured with a finger pressure cuff. It also identified differences between the groups of students and smokers measured using the plethysmograph.

Keywords: endothelium, NO, endothelial dysfunction, atherosclerosis, EndoPAT

Obsah /

Seznam použitých zkratk	1
Úvod	3
1 Endotel a chemické prvky, které produkuje	4
1.1 Endotel a jeho funkce	4
1.2 Endotelem produkovávané látky	5
1.2.1 Endotelin-1	5
1.2.2 Angiotenzin II	5
1.2.3 Prostacyklin	5
1.2.4 Oxid dusnatý	5
1.3 Smykové napětí	5
2 Endoteliální dysfunkce a koronární ateroskleróza	7
2.1 Endoteliální dysfunkce	7
2.2 Endoteliální dysfunkce a nemoci s ní související	7
2.2.1 Ateroskleróza	7
2.2.2 Srdeční selhání	8
2.2.3 Hypertenze	9
2.2.4 Obezita	9
2.2.5 Familiární hypercholesterolemie (FH)	9
2.2.6 Hyperlipoproteinemie	9
2.3 Endoteliální dysfunkce a stárnutí	9
2.4 Endoteliální dysfunkce a kouření	10
3 Detekce a způsoby měření endoteliální funkce (dysfunkce)	11
3.1 Invazivní způsoby diagnostiky	11
3.1.1 Katetrizace brachiální tepny pomocí žilní okluzní pletysmografie	11
3.1.2 Intrakoronární infuze agonistů nebo arteriální okluze-reperfuze	11
3.2 Neinvazivní způsoby diagnostiky	11
3.2.1 Průtokem zprostředkovávaná dilatace (FMD)	12
3.2.2 Pulzní amplitudová tonometrie a přístroj EndoPAT	13
3.2.3 Rychlost šíření pulzové vlny (PWV)	14
3.3 Biochemické markery	14
3.3.1 Endoteliální progenitorové buňky (EPC)	14
3.3.2 Mikročástice	15
4 Měření endoteliální dysfunkce	16
4.1 Přístroje a programy	16
4.1.1 Experimentální přístroj vyvinutý na katedře fyziky	17
4.2 Populace	18
4.3 Měřicí protokol	20
5 Zpracování a výsledky	22
5.1 Zaznamenávání a zpracování	22
5.1.1 Zpracování signálu prstové tlakové manžety a pletysmografu	23
5.2 Výsledky	26
5.3 Statistika	27
6 Diskuze	29
6.1 Limitace a chyby	29
6.2 Využitelnost v praxi	29
6.3 Pokračování do budoucna	29
6.3.1 Vylepšení	29
Závěr	30
Literatura	31

Tabulky / Obrázky

2.1 Rozdělení rizikových faktorů aterosklerózy	8	1.1 Průřez cévou	4
4.1 Data pro skupinu studentů	19	2.1 Vývoj aterosklerózy	8
4.2 Data pro skupinu seniorů	19	3.1 Antecubital fossa	12
4.3 Data pro skupinu lidí s endoteliální dysfunkcí	20	3.2 Měření metody FMD	13
5.1 Výsledky pro skupinu studentů	26	3.3 Přístroj EndoPAT	14
5.2 Výsledky pro skupinu seniorů .	27	3.4 Výsledky získané přístrojem EndoPAT	14
5.3 Výsledky pro skupinu kuřáků..	27	4.1 OMRON M6	16
5.4 Výsledky statistických testů mezi skupinou studentů a skupinou seniorů	28	4.2 BIOPAC M36	17
5.5 Výsledky statistických testů mezi skupinou studentů a skupinou kuřáků	28	4.3 Nákres experimentálního přístroje vyvinutého na katedře fyziky	17
		4.4 Experimentální přístroj vyvinut na katedře fyziky	18
		4.5 Průběh měření	21
		5.1 Biopac Student Lab	22
		5.2 Úprava signálu prstové tlakové manžety.	23
		5.3 Zobrazení lokálních maxim a minim v signále.	24
		5.4 MATLAB kód pro detekci lokálních maxim a minim	25
		5.5 Proložení dat polynomem osmého řádu	25

Seznam použitých zkratk

NO	Oxid dusnatý
ET-1	Endotelin-1
EDRF/NO	Endoteliální relaxační faktor
WSS	Smykové napětí (Wall shear stress)
FH	Familiární hypercholesterolémie
ACh	Acetylcholin
FMD	Průtokem zprostředkovávaná dilatace (Flow-mediated dilation)
GTN	Glyceroltrinitát
NTG	Nitroglycerin
PAT	Periferní arteriální tonus (Peripheral arterial tone)
PWV	Rychlost šíření pulzové vlny (Pulse wave velocity)
EPC	Endoteliální progenitorové buňky (Endothelial progenitor cells)



Úvod

Evropská populace stárne. Tím pádem se budeme častěji potýkat s kardiovaskulárními onemocněními. Podle Eurostatu jsou kardiovaskulární choroby nejčastější příčinou úmrtí v Evropě. Tyto nemoci jsou často způsobené aterosklerózou [1]. Endoteliální dysfunkce je brána jako předstupeň aterosklerózy. Proto je nezbytné včas detekovat veškeré strukturální změny způsobené touto dysfunkcí a zabránit tak jejímu dalšímu rozvoji.

Cílem mé bakalářské práce bylo navrhnout a vyzkoušet novou metodiku pro detekci endoteliální dysfunkce. Tato metodika využívá pouze tlakové pulzace, má jednoduché zapojení a celková délka měření trvá několik minut. Vzhledem k rozšířenosti aterosklerotických diagnóz je vhodné vyvinout a aplikovat metodiku, pomocí které by praktický lékař získal během pár minut výsledky. Může tím tuto nemoc včas zachytit a navrhnout případnou léčbu.

Dílčím cílem mé bakalářské práce bylo seznámit se s problematikou endoteliální dysfunkce. Praktická část této práce je věnována návrhu a aplikaci metodiky pro její detekci. Naměřené hodnoty arteriálního tlaku pomocí pletysmografu a prstové tlakové manžety byly poté analyzovány a zpracovávány v programu MATLAB. Získané výsledky tří vybraných skupin populace byly následně statisticky vyhodnoceny.

Kapitola 1

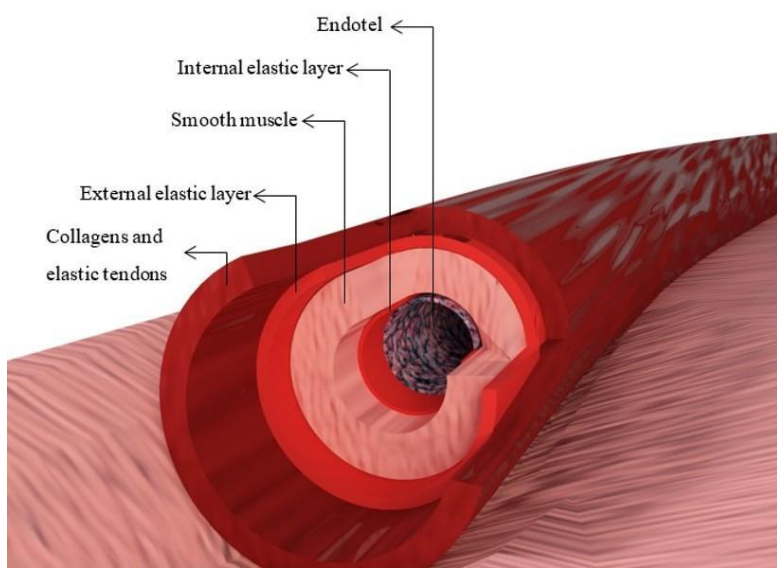
Endotel a chemické prvky, které produkuje

1.1 Endotel a jeho funkce

Endotel tvoří vrstva buněk, která vystýlá vnitřní povrch krevních cév, lymfatických cév a srdce [2]. Z jedné strany ho obtéká krev a druhá strana se skládá z buněk hladké svaloviny nebo z nebuněčné matrix. Je v kontaktu například s hormony, cytokiny, lipoproteiny, krevními buňkami a proteiny koagulačního systému nacházejících se v krvi [3]. Na obrázku 1.1 je možné vidět průřez cévou a umístění endotelu. Koronární endoteliální buňky, které jsou podepřené na bazální membráně, zabraňují pronikání mikroorganismů do tkání. Mají také přirozený antikoagulační účinek zabraňující nekontrolované aktivaci koagulačního systému [4]. Dále poskytují mechanickou bariéru a chrání tím koronární tepny [5].

Endotel plní mnoho úloh. Aktivně se podílí na vitálních funkcích kardiovaskulárního systému jako jsou regulace perfuze, výměna látek mezi lumen a jeho stěnou, hemostáza, koagulace, odpovědi na zánět, vaskulogeneze a angiogeneze [6]. Dále kontroluje optimální průtok krve, fibrinolýzu a reparační pochody [3], zdravý endotel také brání růstu buněk hladkého svalstva [5]. Endotel produkuje řadu chemických látek. Mezi látky s vazokonstrikčním účinkem patří endotelin-1, angiotenzin II a mezi látky s vazodilatačním účinkem patří oxid dusnatý (NO) a prostacyklin [7]. Zatímco v normálním endotelu jsou spíše dominantní vazodilatační funkce v reakci na stimuly (např. smykové napětí), v nezdravém endotelu spíše převládají vazokonstrikční funkce [5].

Látky produkované endotelem slouží k udržení homeostázy, upravují schopnost krevních destiček přilnout k cévní stěně a jejich shluku do sraženin, dále zabraňují průniku lipoproteinů a leukocytů do cévní stěny [3].



Obrázek 1.1. Umístění endotelu v cévě. Obrázek byl převzat z [8].

1.2 Endotelem produkovávané látky

1.2.1 Endotelin-1

Endotelin-1 (ET-1) je silný vazokonstrikční peptid produkováný vaskulárními endoteliálními buňkami. Způsobuje arteriální spazmus, když je céva rozříznuta nebo traumatizována. Hraje hlavní roli v omezení krvácení po traumatu [7], stimulaci proliferace buněk hladkého svalstva, vaskulární remodelaci a adhezi zánětlivých buněk [5]. Vazokonstrikce je mírněna současnou produkcí NO a prostacyklinu a plná vazokonstrikce je přítomna teprve při poškození endotelu [9].

1.2.2 Angiotenzin II

Angiotenzin II je primární efektorový hormon renin-angiotenzinového systému, jenž je hlavní složkou fyziologických a patologických reakcí kardiovaskulárního systému. Zprostředkovává účinky vazokonstrikce a regulaci krevního tlaku. Zvýšené hladiny angiotenzinu způsobují zvýšený arteriální tlak, oxidační stres a zhoršují funkci endotelu [10]. Angiotenzin je součástí tvorby endoteliální dysfunkce, zánětů, aterosklerózy, hypertenze a srdečního selhání [11].

1.2.3 Prostacyklin

Prostacyklin je cirkulující hormon uvolňovaný plicemi do arteriálního oběhu [12]. Slouží k relaxaci hladké svaloviny cévní stěny [3], chrání cévy před rozvojem onemocnění [13] a inhibuje agregaci krevních destiček zvýšením hladin cyklického adenosinmonofosfátu [12].

1.2.4 Oxid dusnatý

Oxid dusnatý, také známý jako endoteliální relaxační faktor (EDRF/NO), má hlavní roli v regulaci bazálního tonusu a vazodilataci [3]. Za bazálních podmínek se kontinuálně uvolňuje ze zdravých endoteliálních buněk působením podnětů jako smykové napětí [7], produkty trombózy a agregací krevních destiček [5]. NO plní mnoho úloh, například zabraňuje adhezi krevních destiček a leukocytů k cévní stěně, difunduje přes endotel k buňkám hladké svaloviny cévní stěny a způsobuje relaxaci buněk [7]. Produkce NO je ovlivněna aterogenezí, hypertenzí, kouřením, hyperglykemií a oxidativním stresem [3].

1.3 Smykové napětí

Smykové napětí neboli WSS (z anglického Wall Shear Stress) vzniká prouděním krve uvnitř cév, a tím ovlivňuje endoteliální buňky. Vypočítáme ho pomocí Hagen-Poiseuilleova vzorce

$$\Delta p = \frac{8\mu L Q}{\pi r^4} \text{ (Pa)}, \quad (1)$$

kde μ je dynamická viskozita krve, Q značí průtok, r poloměr lumen a L je délka trubice [14]. Následně použijeme Poiseuilleův vztah pro výpočet smykového napětí válce, kde Δp je rozdíl tlaků

$$\tau_w = \frac{\Delta p r}{2L} \text{ (Pa)}. \quad (2)$$

Ze vzorce (2) si vyjádříme Δp a dostaneme

$$\Delta p = \frac{2L\tau_w}{r} \text{ (Pa)}. \quad (3)$$

Rovnici (3) dosadíme do vzorce (1) a následně vyjádříme τ_w , a tím dostaneme konečný vztah pro smykové napětí

$$\frac{2L\tau_w}{r} = \frac{8\mu LQ}{\pi r^4} \quad (4)$$

$$\tau_w = \frac{4\mu Q}{\pi r^3} \text{ (Pa)}. \quad (5)$$

Při měření WSS musí být hodnoty měřeny na stejném místě ve stejném okamžiku srdečního cyklu, aby se zabránilo vytvoření chyb [7].

Kapitola 2

Endoteliální dysfunkce a koronární ateroskleróza

2.1 Endoteliální dysfunkce

Endoteliální dysfunkce je poškození endotelu, které se vyznačuje sníženou produkcí NO, způsobující adhezi a agregaci krevních destiček [9]. Směřuje ke zvýšené propustnosti cévní stěny a dochází u ní k převaze vazokonstrikčních, aterogenních a trombotických pochodů, dále dochází ke změně tonusu hladké svaloviny cévní stěny [3]. Zvýšená produkce vazokonstrikčních faktorů, a s tím spojená nízká dostupnost NO nebo zvýšená inaktivace NO, je také pravděpodobně zodpovědná za snížené relaxace závislé na endotelu [15].

Endoteliální dysfunkce je v dnešní době brána jako předstupeň aterosklerózy. Nevyskytuje se pouze u lidí s prokázanou koronární aterosklerózou, ale také u lidí s rizikovými faktory pro tuto nemoc [7]. Hlavními příčinami vzniku endoteliální dysfunkce jsou hypertenze, hyperlipoproteinémie, hyperglykémie, kouření, stárnutí, různé infekce [9], obezita, diabetes mellitus a mnoho dalších [3]. Endoteliální dysfunkce se nejčastěji vyskytuje v koronárních tepnách a v tepnách horních končetin v místech nízkého smykového napětí, ale může se nacházet i v nepoškozených místech [7].

Endoteliální dysfunkce je také velmi důležitým znakem, jelikož předchází orgánové dysfunkci. Tuto skutečnost lze detekovat pomocí zvýšené cévní propustnosti, tkáňového edému či poškození regionální perfuze v životně důležitých orgánech [16]. Je tedy důležitá při patogenezi hypertenze, srdečního selhání, renálního selhání, sepse a dalších chorob [9]. Z výše uvedeného vyplývá, že je nezbytné endoteliální dysfunkci včas odhalit a snížit tak riziko nejen budoucích kardiovaskulárních příhod, ale i dalších komplikací [5].

Některé studie prokazují, že zavedení opatření, která snižují riziko u preklinických nebo již prokázaných koronárních onemocnění, zlepšuje endoteliální funkci [7].

2.2 Endoteliální dysfunkce a nemoci s ní související

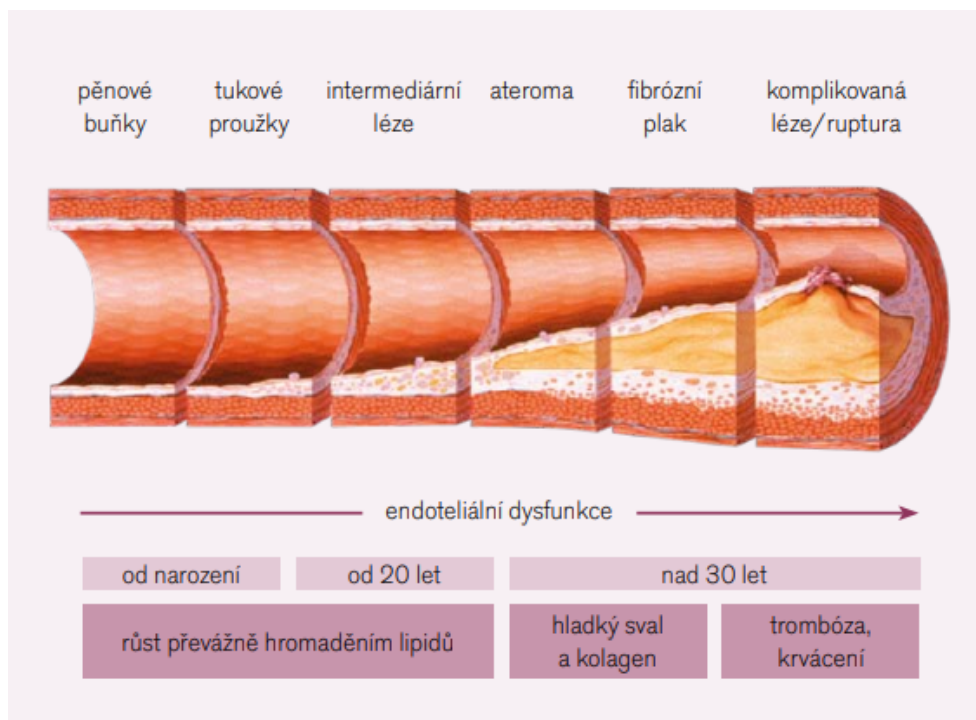
Endoteliální dysfunkce může zapříčinit vznik různých nemocí. Avšak také nemoci, které byly vyjmenovány výše, mohou být příčinami vzniku této dysfunkce.

2.2.1 Ateroskleróza

Při špatné funkci endotelu dochází k přilnutí monocytů a lipoproteinů k cévní stěně. Jelikož je zvýšena její propustnost, následuje jejich vstup do stěny, což způsobí zánětlivou odpověď a hromadění lipidů, které vedou k aterogenezi. Po arteriální obstrukci a vytvoření trombu je průtok krve danou cévou snížen nebo úplně zastaven [7].

Proces aterosklerózy začíná již v dětském věku a adolescenci [17], ve vyšším věku se následně projeví klinickou manifestací například infarktem myokardu, cévní mozkovou

příhodou nebo postižením dalších velkých cév. Na obrázku číslo 2.1 je možné vidět vývoj aterosklerózy od dětství, až do dospělosti.



Obrázek 2.1. Vývoj aterosklerózy od narození až po dospělost. Obrázek je převzatý z [18].

Rizikové faktory aterosklerózy se dělí na ovlivnitelné a neovlivnitelné. Toto rozdělení je znázorněno v tabulce 2.1.

Ovlivnitelné	Neovlivnitelné
Kouření	Věk
Hypertenze	Pohlaví (mužské)
Diabetes mellitus typu 2	Rodinná anamnéza
Centrální typ obezity	Genetické faktory
Nízká fyzická aktivita a další	Osobní anamnéza

Tabulka 2.1. Rozdělení rizikových faktorů aterosklerózy. Tabulka je převzata z [18].

Rodinná anamnéza se zaměřuje na výskyt infarktu myokardu nebo náhlé smrti u otce, matky nebo prvostupňových příbuzných. Anamnéza se zkoumá u mužského pohlaví ve věku do 55 let a u ženského pohlaví do 65 let [18].

2.2.2 Srdeční selhání

Jedna z hlavních vlastností endoteliální dysfunkce je snížená produkce NO, což způsobuje sníženou vazodilataci. Dochází tedy k převládání vazokonstrikce a zvýšení vaskulární tuhosti v systémovém a plicním oběhu. Tím je navýšena systolická zátěž srdečních komor a je zhoršena jejich funkce. Vysoké tlaky vyvíjené na komory způsobují remodelaci levé komory, poruchu srdeční žilní drenáže u koronárních cév a snížení prahu

pro arytmií. To je doprovázeno poklesem srdečního výdeje, který může dále způsobovat zhoršenou perfuzi a funkci ledvin [19].

Srdeční selhání může naopak způsobovat endoteliální dysfunkci. V důsledku zhoršené funkce komor a na to navazujícího poklesu srdečního výdeje dojde ke sníženému smykovému napětí. Smykové napětí je důležitým podnětem pro produkci NO. Dojde tedy k převaze vazokonstrikčních látek a vzniku endoteliální dysfunkce [20].

■ 2.2.3 Hypertenze

Hypertenze je onemocnění, při kterém dochází ke zvýšenému tlaku v krvi. Endoteliální dysfunkce může přispívat ke zvýšené periferní rezistenci tím, že způsobuje vazokonstrikci a vaskulární remodelaci. Tyto změny následně mohou zapříčinit rozvoj hypertenze [21].

Vztah mezi endoteliální dysfunkcí a hypertenzí je oboustranný. Tedy endoteliální dysfunkce může způsobit hypertenzi a naopak [3].

■ 2.2.4 Obezita

U zdravého člověka perivaskulární tuková tkáň vylučuje faktory, které zvyšují dostupnost NO, a tedy zvyšují vazodilataci. Avšak u člověka s obezitou tato tkáň ztrácí zmiňovanou vlastnost, a dojde tak k nerovnováze endotelinu-1 a NO. K endoteliální dysfunkci dále přispívá oxidační stres a záněty nízkého stupně [22].

■ 2.2.5 Familiární hypercholesterolemie (FH)

FH je genetické onemocnění, jehož příčinou je porucha LDL-receptoru [23]. Dochází tak ke hromadění LDL v krevní plazmě a stoupá LDL-cholesterol. LDL-cholesterol se následně ukládá do stěn cév [24]. Vysoká hladina tohoto cholesterolu zrychluje rozvoj aterosklerózy, a tedy i s ní související endoteliální dysfunkce [23].

■ 2.2.6 Hyperlipoproteinemie

Lipoproteiny se podílí na destabilizaci plátu a lipoprotein LP(a) inhibuje fibrinolýzu. Hyperlipoproteinemie tedy přispívá k tvorbě trombů a endoteliální dysfunkce [3].

■ 2.3 Endoteliální dysfunkce a stárnutí

Během stárnutí dochází k rozvoji mnoha kardiovaskulárních onemocnění včetně hypertenze a aterosklerózy [25]. Endoteliální dysfunkce velmi úzce souvisí se stárnutím. Je zde zvýšena produkce reaktivních forem kyslíku a dusíku, což způsobuje oxidační stres [26]. Kvůli oxidačnímu stresu zde dochází ke snížení biologické dostupnosti NO a převaze vazokonstrikčních látek odvozených z cyklooxygenázy [25]. Zvýšena je například aktivita renin-angiotenzinového systému.

Oproti zdravým mladým lidem byla u starších lidí pozorována porucha dilatace závislá na endotelu, snížená fibrinolýza a zvýšená adheze leukocytů. Ke zhoršené funkci endotelové dilatace přispívá zvýšená aktivita ET-1, rozvoj vaskulárního zánětu, zvýšená míra endoteliální apoptózy a snížená exprese estrogenového receptoru α u postmenopauzních žen. S touto poruchou jsou spojeny nemoci jako hypercholesterolemie a obezita [26].

Ve stáří dochází nejen ke zhoršení funkce endotelu, ale také buněk hladkého svalstva cév a ke změně jejich struktury, což přispívá ke zvýšení rizika kardiovaskulárních příhod. Toto se projevuje nejčastěji ve starých tepnách, kde je navýšena proliferace a migrace těchto buněk.

Přítomnost endoteliální dysfunkce u starých lidí může být také spojena s nemocemi jako jsou erektilní dysfunkce, renální dysfunkce, Alzheimerova choroba, změny cirkadiálního rytmu, osteoporóza a retinopatie [25].

Endoteliální funkce je ovlivněna i životním stylem v průběhu života. Závísí třeba na pravidelném cvičení, dietních faktorech, množství tělesného tuku, stavu vitamínu D, menopauze apod. [26].

■ 2.4 Endoteliální dysfunkce a kouření

Pro rozvoj aterosklerózy a endoteliální dysfunkce je kouření jedním z největších rizik [27]. V důsledku dlouhodobého kouření je zhoršena dilatace závislá na endotelu, což pravděpodobně souvisí s neschopností syntézy a produkce NO. Dochází zde ke zvětšení intima media, což může způsobovat zhoršenou vazodilataci a omezovat průnik NO do hladké svaloviny [28]. Kouření způsobuje zvýšenou adhezi krevních destiček, a tím je vyvolán rozvoj prokoagulačního a zánětlivého prostředí. Dále podněcuje k remodelaci tkání a protrombotické procesy, což přispívá k aterogenezi. U kuřáků se vyskytuje větší množství monocytů a lymfocytů a dochází u nich ke snížení fibrinolýzy [27].

Kapitola 3

Detekce a způsoby měření endoteliální funkce (dysfunkce)

Detekce je důležitá nejen pro objevení endoteliální dysfunkce, ale také pro zjištění účinnosti léčby [3].

Nejpoužívanější způsoby léčby souvisí s reakcí stěny na různé endotel-dependentní podněty vazodilatací. Jelikož u endoteliální dysfunkce dochází ke snížené produkci NO, je omezena schopnost stěny na dané podněty přiměřeně reagovat. Podle typu podnětu a jeho podání můžeme tyto léčby rozdělit na invazivní a neinvazivní.

Možností pro měření endoteliální dysfunkce je mnoho, a proto je zde uvedeno pouze několik z nich.

3.1 Invazivní způsoby diagnostiky

U invazivní léčby je endotel-dependentní podnět podán pomocí infuze přímo do tepny, aby se posuzovala schopnost jejího rozšíření. Infuzí jsou podávány látky jako například acetylcholin (ACh) [9]. Invazivní způsob podávání látek může narušit integritu tepny nebo středního nervu.

3.1.1 Katetrizace brachiální tepny pomocí žilní okluzní pletysmografie

Technika katetrizace brachiální tepny potvrdila, že funkce endotelu je negativně ovlivněna stárnutím, hypertenzí, koronární aterosklerózou, srdečním selháním, hypercholesterolémií, kouřením cigaret, diabetem mellitem a je spojena s kardiovaskulárními příhodami. Pomocí infuze ACh a endoteliálně nezávislého činidla nitroprusidu sodného se zkoumá již zmíněná vazodilatace předloktí, která je měřena pomocí tenzometrické pletysmografie.

3.1.2 Intrakoronární infuze agonistů nebo arteriální okluze-reperfuze

Zkoumá změny průměru koronární artérie (makrovaskulární metoda) a průtok krve koronární artérií (mikrovaskulární metoda). Pomocí infuze je do koronární tepny dodán podnět společně s agonistou, jako je ACh nebo adenosin. Pro měření mikrovaskulární metody se využívá 0,014" dopplerovský vodič a makrovaskulární metoda se určuje pomocí kvantitativní angiografie. Následně dojde k porovnání změny průměru a rychlosti proti hodnotám naměřeným v klidu.

3.2 Neinvazivní způsoby diagnostiky

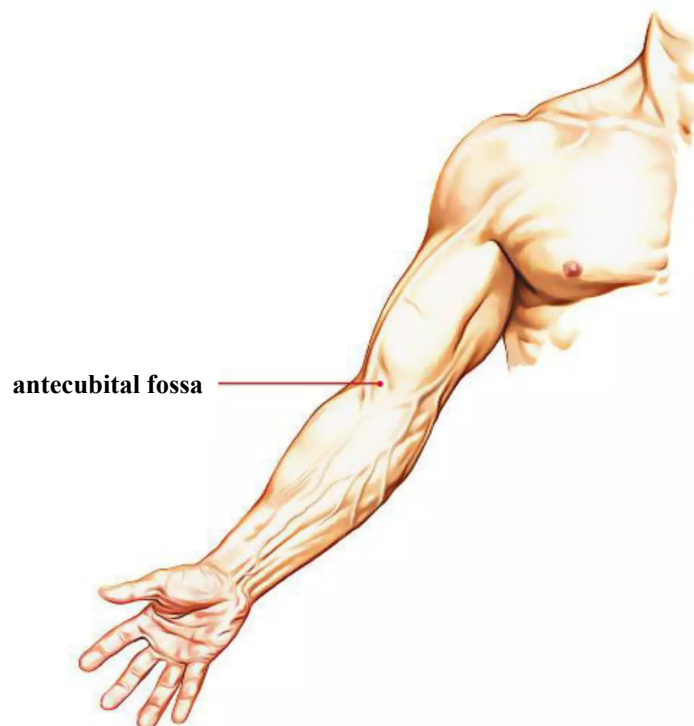
Vzhledem k invazivitě předchozích metod vznikly neinvazivní a méně náročné metody. Patří sem například ultrazvukové metody jako flow-mediated dilatation (FMD) nebo metody pozorující změny průtoku krve během reaktivní hyperémie [7].

3.2.1 Průtokem zprostředkovávaná dilatace (FMD)

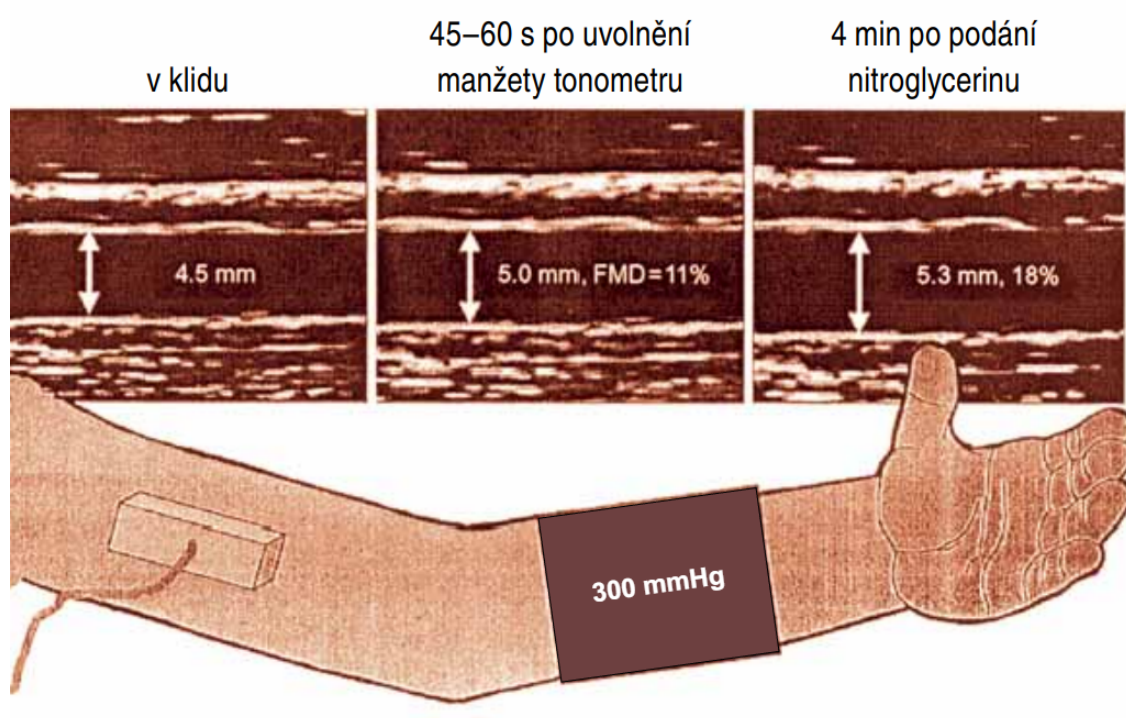
Metoda byla poprvé vypracována a publikována Davidem S. Celermajerem již v roce 1992 [29]. Jedná se o neinvazivní metodu, u které se pořizují ultrazvukové snímky pažní tepny a zkoumá se její průměr a rychlost průtoku krve. Snímky jsou pořizovány nad antecubital fossa ve třech fázích – v klidu, během reaktivní hyperémie [7] a po sublingválně podaném glyceroltrinitrátu (GTN), také známým jako nitroglycerin (NTG). Umístění antecubital fossa je znázorněno na obrázku číslo 3.1.

Měření probíhá tak, že pacient je nejdříve 10 minut v klidu a následně se pořídí první snímek. Manžeta, umístěná na paži nebo na předloktí, se nafoukne na 300 mmHg a zůstane nafouknuta po dobu 4–5 minut. V tomto úseku jsou snímky pořizovány 30 sekund před vyfouknutím manžety a následně 90 sekund po jejím vyfouknutí. Rozšíření tepny po vyfouknutí manžety je možné vidět na obrázku 3.2. Po následujících 15 minutách v klidu se pořídí další snímek. Poslední snímek je pořízen 3–4 minuty po podání sublingválního GTN spreje [29].

I když je metoda FMD jednou z nejčastěji používaných metod pro měření endoteliální dysfunkce, má pár nevýhod. Pro vytvoření kvalitních snímků je potřeba zkušený ultrazvukový specialista [7] a jelikož se pro měření využívá pouze jedna paže, není možné korigovat potenciální změny v systémové hemodynamice vyvolané měřením [30].



Obrázek 3.1. Umístění antecubital fossa. Obrázek byl převzat z [31].



Obrázek 3.2. Rozšíření tepny při měření metody FMD. Obrázek byl převzat z [9] a upraven.

3.2.2 Pulzní amplitudová tonometrie a přístroj EndoPAT

Jedním z dalších způsobů měření endoteliální dysfunkce je pulzní amplitudová tonometrie (PAT) [7], kterou je možné měřit pomocí přístroje zvaného EndoPAT. Tento přístroj je zobrazen na obrázku 3.3. Sondy, které jsou umístěné na jednom prstu každé ruky, slouží k detekci plethysmografických změn ve špičkách prstu, způsobenými tepenným pulsem. Pulsy následně tento přístroj převádí na periferní arteriální tonus (PAT) [30].

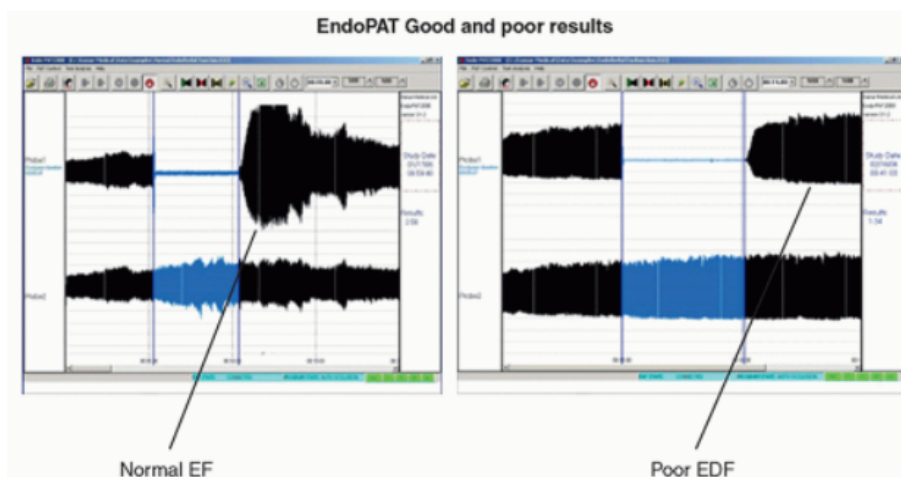
Po celou dobu měření pacient leží na zádech v místnosti o pokojové teplotě. Ruce má položené na podpěrách dlaněmi dolů, přičemž prsty volně visí. Špičky ukazováčků jsou vloženy do sond a manžeta je umístěna na paži nedominantní ruky. Sondy jsou nafouknuty a signál z nich je po celou dobu zaznamenáván na počítač. Naměřené hodnoty při správné a nesprávné funkci endotelu je možné vidět na obrázku 3.4.

V prvních 5 minutách pacient leží v klidu, po tomto časovém úseku se manžeta natlakuje na suprasystolický tlak, který činí 40 mmHg nad systolickým tlakem, po dobu dalších 5 minut. Poté je tlak v manžetě rychle vypuštěn a záznam po okluzi pokračuje dalších 5 minut.

Výsledek se poté vypočítá jako poměr průměrné amplitudy pulsů po vypuštění manžety a průměrné amplitudy pulsů v klidu [32].



Obrázek 3.3. Přístroj EndoPAT. Obrázek byl převzat z [33].



Obrázek 3.4. Znázornění výsledků správné funkce endotelu je zobrazeno v levé části obrázku a endoteliální dysfunkce v pravé části obrázku. Hodnoty byly naměřeny přístrojem EndoPAT. Obrázek byl převzat z [34].

3.2.3 Rychlost šíření pulzové vlny (PWV)

Metoda PWV prokázala, že je větší pravděpodobnost výskytu kardiovaskulárních příhod u lidí, kteří mají vyšší rychlost šíření pulzní vlny [9]. U této metody se měří rychlost, kterou tato vlna urazí mezi dvěma místy v artérii. Určuje se pomocí tloušťky stěny a hustoty krve a je dobrým ukazatelem pro hodnocení aterosklerózy a endoteliální dysfunkce [35].

3.3 Biochemické markery

Endoteliální dysfunkci je možné také určit pomocí biochemických markerů, nacházejících se v těle.

3.3.1 Endoteliální progenitorové buňky (EPC)

EPC jsou buňky odvozené z kostní dřeně, které cirkulují v periferní krvi. Jsou schopné se proliferovat a diferencovat na endoteliální buňky a hrají tedy důležitou roli v regeneraci endotelu. EPC lze měřit výpočtem průtokové cytometrie.

■ 3.3.2 Mikročástice

Mikročástice jsou vezikuly, které se nachází v plazmě zdravých jedinců. Uvolňují se z plazmatických membrán po apoptóze nebo po aktivaci buněk. Jejich zvýšené množství značí aterosklerotické onemocnění a jsou tedy také důležitým ukazatelem endoteliální dysfunkce [7].

Kapitola 4

Měření endoteliální dysfunkce

4.1 Přístroje a programy

Při měření byl využit přístroj OMRON M6 Comfort, pomocí kterého byl měřen krevní tlak. Tento přístroj je zobrazen na obrázku 4.1. Z hodnot naměřených tímto přístrojem se následně vypočítala hodnota suprasystolického tlaku. Pro snímání tlakových pulzací byly použity dva pletysmografy a prstová tlaková manžeta. Prstová tlaková manžeta byla řízena pomocí experimentálního přístroje vyvinutého na katedře fyziky, který je popsán níže. Pažní tlaková manžeta značky Lumiscope byla přepojována mezi přístrojem OMRON M6 a manuálním natlakováním. Hodnota tlaku v manžetě byla zobrazována na přístroji ACCOSON GreenLight 300.

Pomocí experimentálního systému pro snímání slabých tlakových pulzací byla hodnota tlaku v prstové tlakové manžetě udržována mezi hodnotami 5-10 mmHg.

Hodnoty byly zaznamenávány pomocí přístroje BIOPAC MP36, který převádí přijaté signály na signály digitální. Digitální signály lze následně zpracovávat pomocí počítače [36]. BIOPAC MP36 má čtyři analogové vstupní kanály, tudíž je možné zaznamenávat čtyři signály zároveň. Na prvním kanále byly zaznamenávány hodnoty prstové tlakové manžety, na druhém a čtvrtém kanále pletysmografy a na třetím tlak v pažní tlakové manžetě. Tento přístroj je zobrazen na obrázku 4.2.



Obrázek 4.1. Přístroj OMRON M6 Comfort.

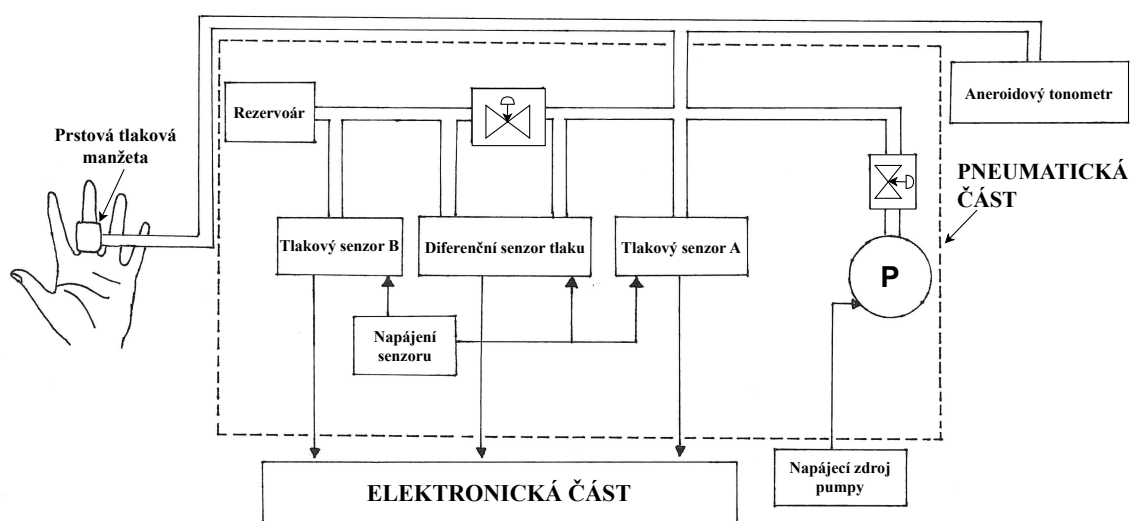


Obrázek 4.2. Přístroj BIOPAC M36. Fotografie byla převzata z [36]

4.1.1 Experimentální přístroj vyvinutý na katedře fyziky

V pneumatické části dochází k převodu hodnot tlaků na elektrický signál pomocí tlakového senzoru A, tlakového senzoru B a diferenčního senzoru tlaku. Následně dojde k filtraci signálů pomocí dolní propusti pro odstranění vysokofrekvenčního rušení. Tyto signály jsou digitalizovány pomocí analogově digitálního převodníku. Řídící prvek na základě okamžité snímané hodnoty z tlakového senzoru A řídí a kontroluje průběh prstové tlakové manžety s využitím elektromechanické tlakové pumpy a uzavíratelného ventilu. Tento systém je znázorněn na obrázku 4.3. Přístroj je vyfocen na obrázku 4.4.

Při uzavření ventilu dojde k oddělení statického manžetového tlaku od tlaku se superponovanými tlakovými pulzacemi. Na výstupu je následně signál tlakových pulzací, které jsou oddělené od statického manžetového tlaku [37].



Obrázek 4.3. Nákres experimentálního přístroje vyvinutého na katedře fyziky. Obrázek byl převzat z [37] a upraven.



Obrázek 4.4. Experimentální přístroj vyvinutý na katedře fyziky.

4.2 Populace

Měření se zúčastnilo 40 probandů ze tří různých skupin: studenti-nekuřáci ve věku 21–23 let, senioři ve věku 65–90 let a dlouholetí kuřáci ve věku 36–64 let. V tomto měření byli účastníci ze skupiny kuřáci bráni jako jedinci s endoteliální dysfunkcí na základě dokumentu [27]. Všichni účastníci vyplňovali tyto údaje: pohlaví, věk, výšku, váhu, kuřák a případné nemoci. Hodnoty systolického a diastolického tlaku byly získány na začátku měření pomocí přístroje OMRON M6. Hodnota BMI byla vypočtena pomocí vzorce

$$BMI = \frac{vaha}{vyska^2} \text{ (kg} \cdot \text{m}^{-2}\text{)}, \quad (1)$$

kde jednotka výšky je metr a jednotka váhy je kilogram.

Změřené a vypočtené údaje včetně základních informací, které byly vyplněny účastníky, jsou zaznamenány v Tabulce 4.1, Tabulce 4.2 a Tabulce 4.3. Nemoci vyplněné v tabulkách jsou napsány ve zkráceném tvaru: hypotyreóza (hypoty), astma (ast), hypertenze (hyper), arytmie (aryt), diabetes (diab).

Subjekt	Pohlaví	Věk (rok)	Výška (cm)	Váha (kg)	BMI (kg·m ²)	Systolický tlak (mmHg)	Dyastolický tlak (mmHg)	Kuřák	Nemoci
1	Ž	21	163	85	31,99	127	90	N	-
2	M	23	193	80	21,48	124	76	A	hypoty
3	M	22	179	67	20,91	136	86	N	-
4	Ž	22	171	72	24,62	112	77	N	hypoty, ast
5	M	23	187	82	23,45	142	79	N	-
6	M	23	177	62	19,79	115	65	N	-
7	M	21	195	82	21,56	133	75	N	-
8	M	22	191	88	24,12	123	81	N	-
9	Ž	21	172	58	19,61	105	69	N	-
10	Ž	21	167	50	17,93	145	73	N	-
11	M	22	181	72	21,98	131	76	N	-
12	M	22	180	70	21,60	121	63	N	-
13	M	21	180	70	21,60	131	93	N	-
14	M	22	185	77	22,50	132	73	N	-
15	Ž	22	163	53	19,95	115	73	N	-
16	Ž	22	182	76	22,94	126	90	N	-
17	M	22	190	78	21,61	144	84	N	-
18	M	23	177	82	26,17	138	79	N	-
19	M	22	181	73	22,28	137	90	N	-
20	Ž	22	165	65	23,88	127	94	A	AV blok

Tabulka 4.1. Data pro skupinu studentů.

Subjekty číslo 2 a 20 byly vyřazeny ze zdravé skupiny studentů z důvodu kouření cigaret.

Subjekt	Pohlaví	Věk (rok)	Výška (cm)	Váha (kg)	BMI (kg·m ²)	Systolický tlak (mmHg)	Dyastolický tlak (mmHg)	Kuřák	Nemoci
1	M	68	186	89	25,73	113	78	A	hypoty, hyper
2	Ž	65	164	63	23,42	137	79	N	aryt
3	Ž	73	165	80	29,38	153	94	N	-
4	M	72	170	80	27,68	129	81	N	aryt
5	M	76	185	95	27,76	121	81	A	-
6	Ž	90	158	53	21,23	143	70	N	-
7	Ž	79	166	54	19,60	128	79	N	hyper
8	M	79	175	82	26,78	142	83	N	hyper, diab, ast
9	Ž	78	166	80	29,03	174	100	N	hyper
10	M	77	171	74	25,31	149	79	N	aryt
11	Ž	73	163	96	36,13	146	80	N	hyper
12	Ž	82	158	64	25,64	197	108	N	hyper

Tabulka 4.2. Data pro skupinu seniorů.

Subjekt	Pohlaví	Věk (rok)	Výška (cm)	Váha (kg)	BMI (kg·m ²)	Systolický tlak (mmHg)	Dyastolický tlak (mmHg)	Kuřák	Nemoci
1	M	36	180	83	25,62	126	83	A	-
2	M	42	193	82	22,01	132	80	A	-
3	Ž	45	176	64	20,66	132	88	A	-
4	Ž	38	180	95	29,32	138	97	A	-
5	M	36	180	80	24,69	139	86	A	-
6	Ž	45	165	62	22,77	159	104	A	-
7	M	64	180	75	23,15	165	91	A	-
8	Ž	64	164	70	26,03	141	91	A	-

Tabulka 4.3. Data pro skupinu lidí s endoteliální dysfunkcí.

4.3 Měřicí protokol

Celé měření bylo v souladu s etickým kodexem ČVUT. Všichni probandi vyplnili informovaný souhlas o účasti ve výzkumu a zpracování osobních údajů. Pro zachování anonymity účastníků nebyly pořizovány žádné fotografie.

Měření probíhalo v budově ČVUT FEL na katedře fyziky v učebně T2:B2-39E.

Účastník přišel do laboratoře, kde byl seznámen s průběhem měření. Vyplnil a podepsal informovaný souhlas o účasti ve výzkumu. Po usazení na židli byla účastníkovi na levou paži umístěna pažní tlaková manžeta. Následně byl pomocí přístroje OMRON M6 Comfort změřen krevní tlak. Změřené hodnoty krevního tlaku byly zaznamenány k vyplněným údajům měřené osoby.

Následně byl účastník připojen ke zbývajícím přístrojům. Manžeta na levé paži byla z přístroje OMRON M6 Comfort přepojena na manuální tlakování pomocí balónku. Na špičkách ukazováčků obou rukou se nacházely pletysmografy. Připojený pletysmograf na špičce pravého ukazováčku sloužil jako kontrolní. Prstová tlaková manžeta byla umístěna na phalanx proximalis prostředníčku levé ruky. Pomocí experimentálního systému pro snímání slabých tlakových pulzací byla hodnota tlaku v prstové tlakové manžetě udržována mezi hodnotami 5-10 mmHg.

Po celou dobu měření účastník seděl v pohodlné poloze s rukama položenýma na stole dlaněmi směrem dolů. Tímto způsobem se zamezilo pohybovým artefaktům. Před začátkem měření bylo zkontrolováno pomocí systému Biopac Student Lab, zda všechny přístroje ukazovaly přehledné hodnoty. Případně byly přístroje sundány a zapojeny znovu. U účastníků, kterým se špatně prokrvovaly prsty a hodnoty tak nebyly výrazné, byly pletysmografy umístěny na phalanx proximalis ukazováčků. Když všechny přístroje ukazovaly přijatelné hodnoty, započalo měření.

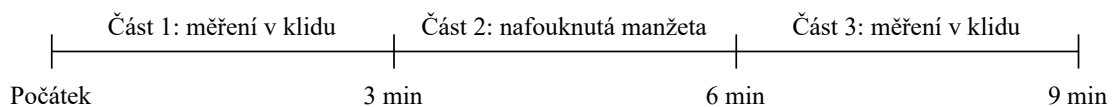
Měření obsahovalo tři části, které jsou znázorněny na obrázku 4.5. Při měření bylo požadováno po dobu devíti minut nehybat s prsty a rukama. S tímto požadavkem se účastník obeznámil a následně započalo měření.

V první části měření byly po dobu tří minut zaznamenávány hodnoty v klidu. Před koncem tohoto úseku došlo k upozornění účastníka na počátek nafukování pažní manžety.

Manžeta byla na počátku druhé části rychle manuálně nafouknuta na suprasystolický tlak. Velikost tohoto tlaku byla určena pomocí hodnot změřených přístrojem OMRON M6. Suprasystolický tlak činil 40 mmHg nad systolickým tlakem. Nafouknutím manžety došlo k zamezení průtoku krve rukou. U dravého člověka cévy v této části zmenší svůj průměr. Manžeta zůstala nafouknuta po dobu dalších tří minut.

Na začátku třetího úseku došlo k rychlému vypuštění manžety. Tímto došlo k rychlému vtoku krve do ruky. U správně fungujícího endotelu cévy rozšířily svůj průměr, aby se přizpůsobily náhlému průtoku krve. Následovala další část v klidu po dobu posledních tří minut.

Celkové měření trvalo devět minut a po celou dobu měření se hodnoty z přístrojů nepřetržitě zaznamenávaly. Všichni účastníci byli změřeni za stejných podmínek.



Obrázek 4.5. Časová osa průběhu měření.

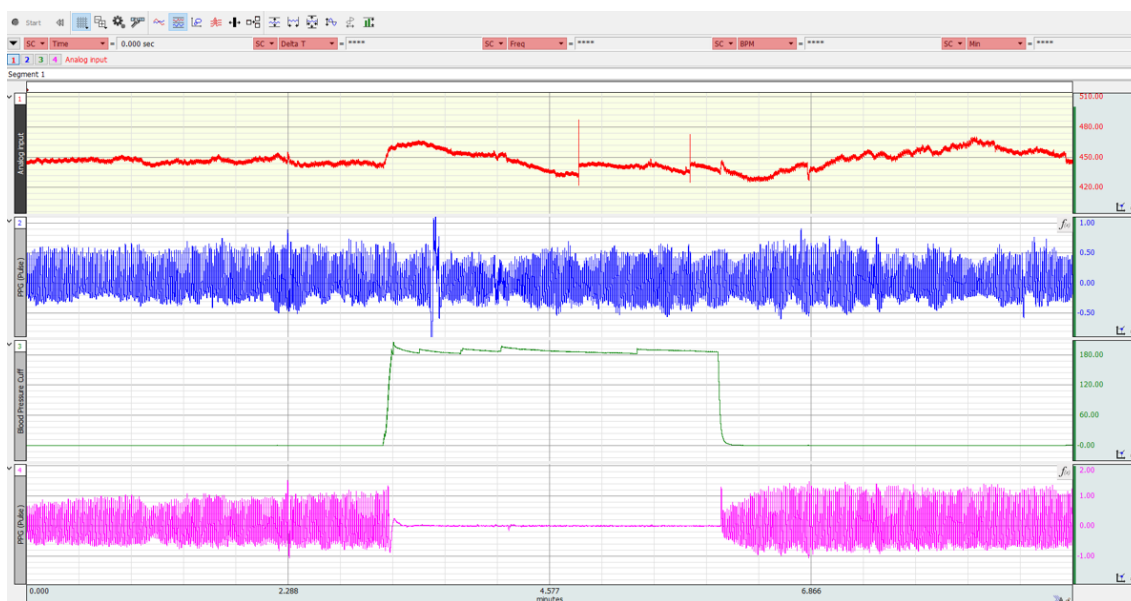
Kapitola 5

Zpracování a výsledky

5.1 Zaznamenávání a zpracování

Měření spočívalo v zaznamenávání tlakových křivek pomocí prstové tlakové manžety a pletysmografů. Jak již bylo uvedeno v teoretické části, endoteliální dysfunkce spočívá v neschopnosti cév provádět vazodilataci. Tato skutečnost byla hodnocena nalezením maxima a minima u každé tlakové křivky pro určení její amplitudy. Následně došlo k porovnání hodnoty amplitud v klidové fázi a ve fázi po vypuštění tlakové manžety umístěné na paži. U zdravého člověka bude zřetelně širší amplituda ve fázi po vypuštění manžety oproti klidové fázi, zatímco u nemocného člověka téměř k žádnému výraznému nárůstu amplitudy nedojde.

Přístrojem BIOPAC MP36 byly zaznamenávány čtyři signály, které se v reálném čase zobrazovaly na počítači v programu Biopac Student Lab. Ukázka tohoto programu je znázorněna na obrázku 5.1. Na prvním kanále byly vykreslovány amplitudy prstové tlakové manžety, na druhém a čtvrtém kanále amplitudy pletysmografů z kontrolní a měřené ruky a na třetím tlak v pažní tlakové manžetě. Na signál z prstové tlakové manžety byla v tomto programu použita dolní propust. Klíčové byly pouze amplitudy tlakových křivek, tudíž propust byla zvolena s fixní hodnotou 5 Hz. Tato hodnota tedy pokryje dvě harmonické při tepové frekvenci 150 tepů/min. Naměřené hodnoty byly následně uloženy ve formátu MAT-file (.mat) a převedeny do programu MATLAB, kde byly dále zpracovávány.



Obrázek 5.1. Zobrazování signálů v programu Biopac Student Lab.

Existuje mnoho různých způsobů nalezení amplitud jednotlivých tlakových křivek. Jedna z nejpoužívanějších metod využívá derivaci signálu pro nalezení náběžných hran.

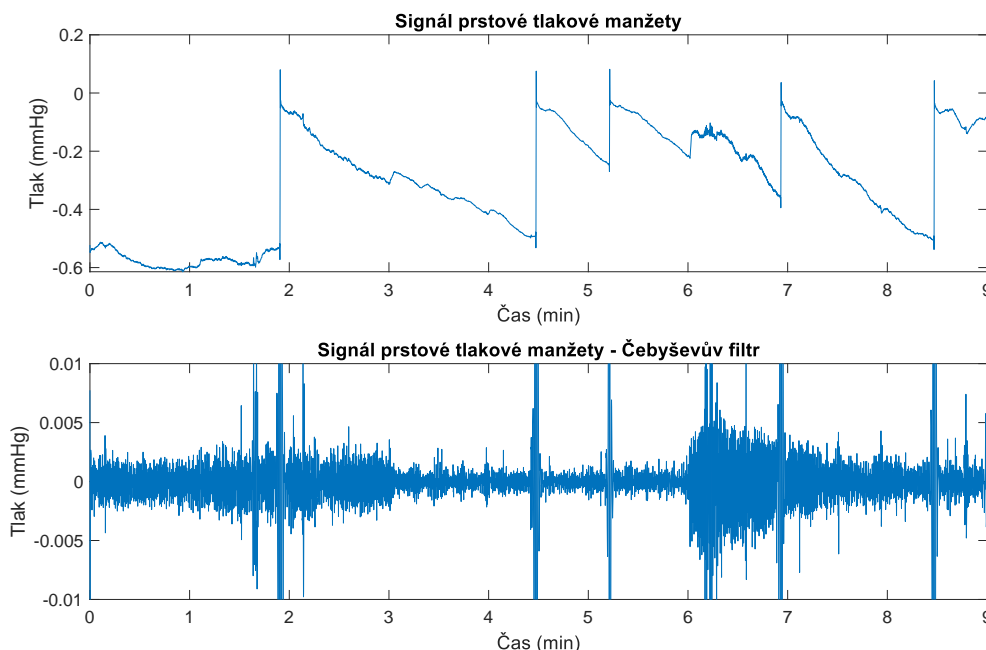
Náběžná hrana je místo, kde derivace dosáhne svého maxima. Následně je signál rozdělen na jednotlivé tlakové křivky, kde jedna křivka značí část signálu mezi dvěma náběžnými hranami. Na každé křivce je nalezena nejvyšší a nejnižší hodnota tlaku, jejichž rozdíl je amplituda dané křivky. V této práci byl použit jiný způsob hledání amplitud tlakových křivek.

5.1.1 Zpracování signálu prstové tlakové manžety a pletysmografu

Nejdříve byl signál prstové tlakové manžety převeden z mV na mmHg. Vzorec diferenčního senzoru tlaku pro tento převod je

$$P = 0,01 \cdot U - 4,4 \text{ (mmHg)}, \quad (1)$$

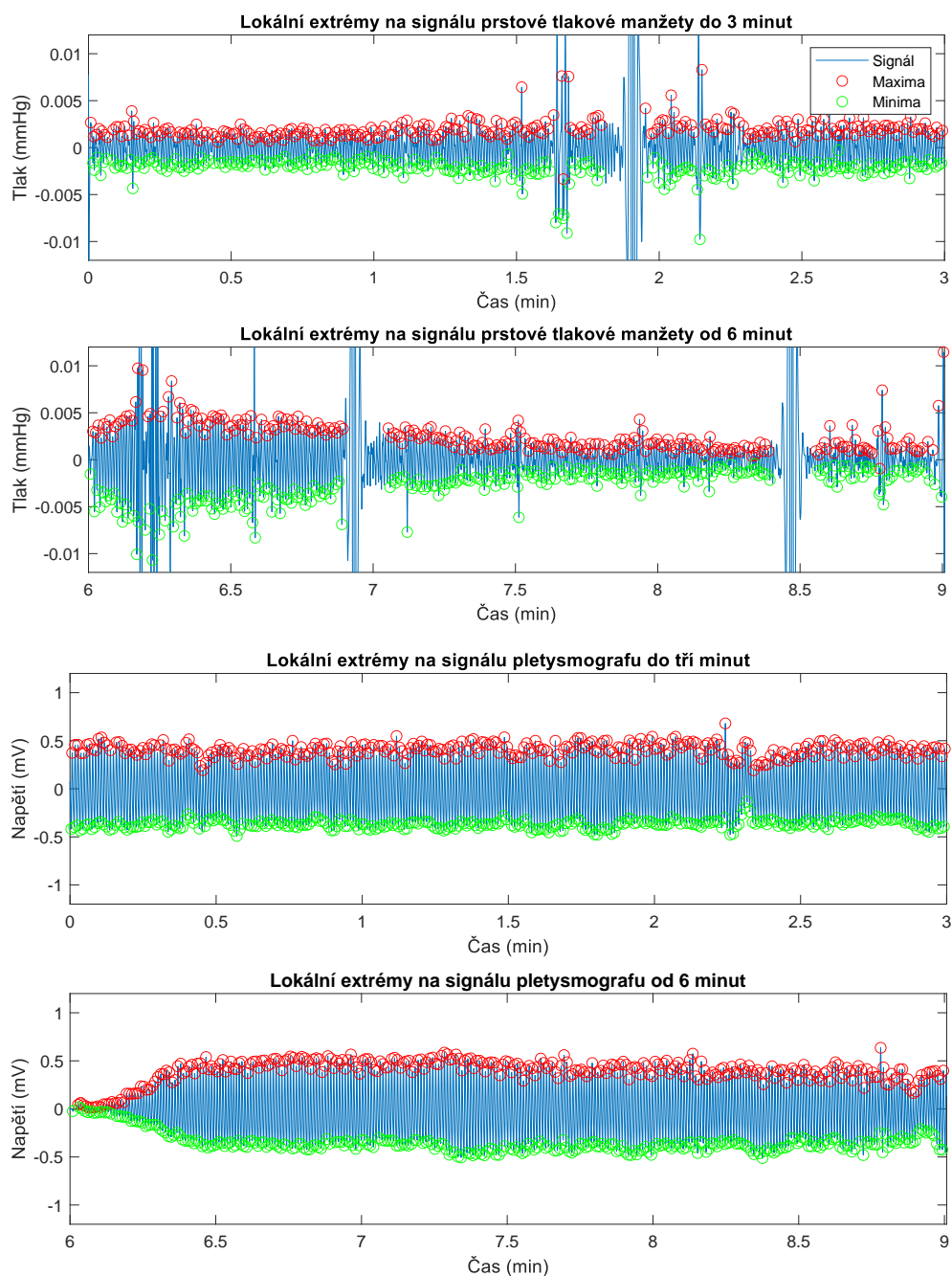
kde P je signál v jednotkách mmHg a U je původní signál v jednotkách mV. Následně na signál prstové tlakové manžety byla použita horní propust podle Čebyševova filtru pro odstranění izolinií. Tento filtr byl zvolen díky jeho nezvlnění v propustném pásmu. Z důvodu požadavku na velkou strmost byl zvolen řád pět. Původní signál a signál po odstranění izolinií jsou zobrazeny na obrázku 5.2. Na tomto obrázku je možné vidět, že se v signálu objevují skoky. Jedná se o pohybové artefakty nebo vyrovnání statického manžetového tlaku a tlaku se superponovanými tlakovými pulzacemi. Toto vyrovnání bylo provedeno pomocí experimentálního přístroje vyvinutého na katedře fyziky a docházelo k němu na vstupech diferenčního senzoru tlaku. Díky tomu se senzor nedostal mimo svůj rozsah kvůli netěsnostem v pneumatické části.



Obrázek 5.2. Úprava signálu prstové tlakové manžety.

Jedním z cílů bylo porovnat amplitudy v klidové fázi před natlakováním manžety a ve fázi po vypuštění manžety. Na první a třetí část signálu u pletysmografu a prstové tlakové manžety byla použita funkce `findpeaks`. Funkce `findpeaks` slouží k detekci lokálních maxim a minim v signále. Funkce hledá všechny lokální extrémy a tedy nalezne extrémy i v dikrotických zářezech tlakových křivek. U funkce byl proto použit argument `MinPeakProminence`. Tento argument zajistí, že funkce nalezne pouze ta maxima a minima, která mají relativní důležitost podle zadané hodnoty. Hodnota byla

zvolena jako střední kvadratická hodnota (root mean square) daného signálu. Signál se časem mění, proto tato hodnota neplatí pro celou délku signálu. Z tohoto důvodu byl signál rozdělen na segmenty. Segmenty byly vypočteny pomocí tepové frekvence, kdy segment byl o šířce několika period. Pomocí rozdělení na segmenty a zvolení hodnoty jako střední kvadratickou hodnotu signálu bylo zabráněno hledání extrémů mimo požadované hodnoty. Za požadované hodnoty je rozuměno maximum na systolické tlakové hodnotě a minimum na diastolické tlakové hodnotě. Zobrazení výsledku v MATLABU je možné vidět na obrázku 5.3, kde jsou také zobrazeny již zmiňované tlakové vyrovnání a pohybové artefakty jdoucí mimo zobrazovanou část. Zmíněná funkce pro detekci maxim a minim je znázorněna na obrázku 5.4, kde *castsig* značí část signálu o délce jednoho segmentu a *x* je jeho časová osa.



Obrázek 5.3. Zobrazení lokálních maxim a minim v signále.


```

\% Hledání maxim v signále
[maxV, maxI] = findpeaks(castsig, x, 'MinPeakProminence',rms(castsig));
\% Hledání minim v signále
[minV, minI] = findpeaks(-castsig, x, 'MinPeakProminence',rms(castsig));

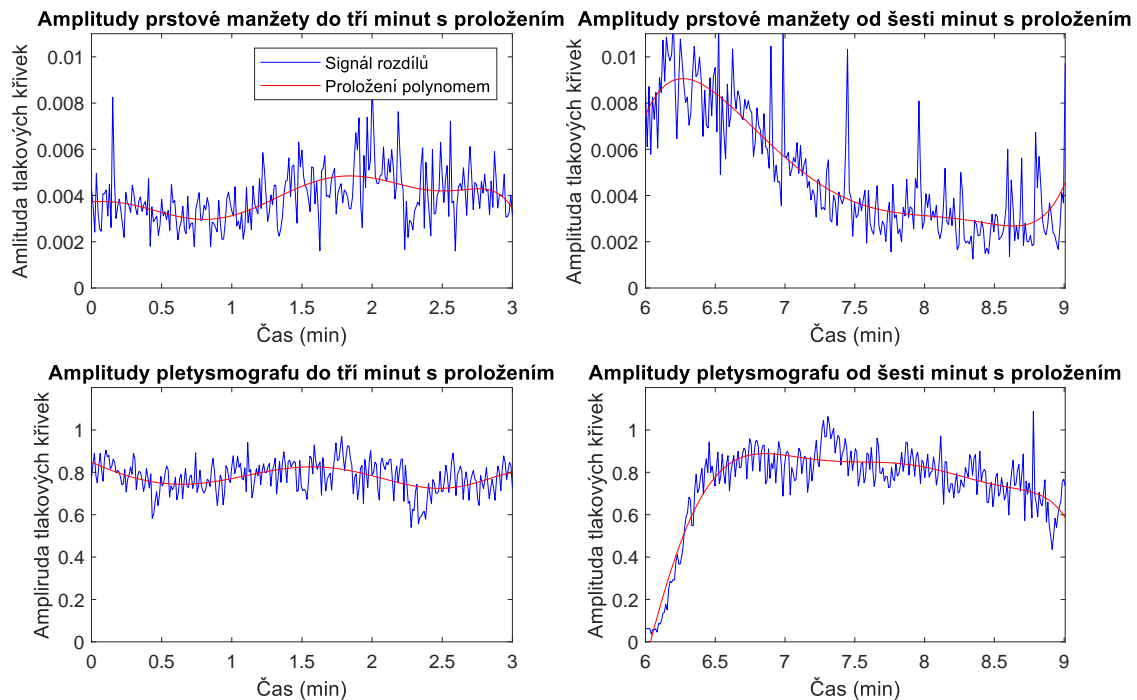
```

Obrázek 5.4. MATLAB kód pro detekci lokálních maxim a minim.

Dalším krokem bylo hledání rozdílů mezi maximy a minimy. Funkce `findpeaks` i po rozdělení signálu na části nenašla všechny vyžadované extrémy. Chyba nenalezení maxim a minim u pletysmografu byla přibližně 3-5 %, což je zanedbatelné číslo. U manžety tato hodnota tvořila méně než 7 %. Pro výpočet správné amplitudy každé tlakové křivky bylo zapotřebí nejdříve z nalezených hodnot přiřadit ke každé křivce správné maximum a minimum. Tedy ke každému maximum bylo pomocí MATLAB funkce `find` nalezeno minimum o nejbližším větším indexu uloženém ve vektoru. Správně nalezená dvojice byla uložena. Následně došlo k nalezení jejich rozdílů.

Následovalo vyloučení extrémních hodnot u manžety pro zobrazení amplitud tlakových křivek. Z dat byl vypočten aritmetický průměr \bar{x} a směrodatná odchylka s bez daných hodnot podezřelých na extrém. Následně byla vypočtena směrodatná odchylka s těmito hodnotami a přičetl se k ní aritmetický průměr. Pokud tato vypočtená hodnota přesahuje $3s$, pak se hodnoty podezřelé na extrém vyloučily ze signálu [38].

Nakonec byl tento signál proložen polynomem osmého řádu. Tento polynom má dostatečnou flexibilitu pro odhalení jemných změn v signále, které by polynomy nižšího řádu přehlédly. Pomocí funkce `polyfit` se našly koeficienty polynomu o daném zvoleném řádu, které nejlépe vyhovují danému signálu. Poté se použila MATLAB funkce `polyval`. Tato funkce dává hodnotu daného polynomu v každém bodě osy. Data tvořená rozdílů, která jsou proložená polynomem s již odstraněnými extrémy je možné vidět na obrázku 5.5.



Obrázek 5.5. Proložení dat polynomem osmého řádu.

5.2 Výsledky

U pletysmografu a prstové tlakové manžety v úseku před natlakováním manžety byla z hodnot polynomů, které jsou vidět v levé části obrázku 5.5, nalezena průměrná hodnota pomocí MATLAB funkce `mean`. Následně u polynomů v části po vypuštění manžety bylo nalezeno s využitím funkce `max` maximum v časovém úseku od 6 do 8 minut. Tyto polynomy se nachází na stejném obrázku v pravé části. Hodnota 8 minut byla zvolena pomocí studie publikované Davidem S. Celermajerem, kde u měření metodou FMD docházelo k pořízení ultrasonografických snímků 1,5 minut po vypuštění manžety [29]. Aby bylo zachyceno dané maximum, tato hodnota byla navýšena na 2 minut. Poté došlo k manuálnímu překontrolování pro zajištění správnosti výsledků.

Následně bylo u pletysmografu a prstové tlakové manžety poděleno nalezené maximum s vypočtenou průměrnou hodnotou. Tento poměr byl následně přepočítán na procenta. Tím bylo získáno procentuální zvětšení amplitud, které je pro každého probanda dané skupiny uloženo v Tabulce 5.1, Tabulce 5.2 nebo Tabulce 5.3. Tato hodnota by měla být výrazně větší u zdravých lidí než u lidí s endoteliální dysfunkcí.

Druhá zkoumaná hodnota byla čas, ve kterém se nacházelo nalezené maximum. Tedy do této doby docházelo k neustálému navyšování amplitudy v signále. Tato hodnota byla zapsána do již zmiňovaných tabulek v minutách.

V tabulkách 5.1, 5.2 a 5.3 chybí některé naměřené údaje. U tří probandů došlo k nefunkčnosti experimentálního přístroje vyvinutého na katedře fyziky, který je potřebný pro měření prstovou tlakovou manžetou. Tyto hodnoty tedy nebyly změřeny. Dále nebyly uváděny hodnoty, pokud změřená data byla nepřehledná kvůli chybnému zapojení, častým pohybovým artefaktům nebo slabým nepřehledným pulzacím.

Subjekty	Prstová tlaková manžeta		Pletysmograf	
	Poměr amplitud (%)	Čas stoupání (min)	Poměr amplitud (%)	Čas stoupání (min)
1	-	-	113,7	0,81
3	177,7	0,54	135,4	0,78
4	275,0	1,69	204,2	1,84
5	162,4	0,80	140,1	0,69
7	329,9	1,73	103,6	1,99
8	214,1	0,72	217,9	1,36
9	171,1	1,99	125,3	0,85
10	194,7	0,64	408,6	1,89
11	202,7	0,29	349,9	0,97
12	333,0	0,27	199,9	1,06
13	319,2	0,58	287,3	0,96
14	187,2	0,72	120,4	1,99
15	247,8	0,73	139,4	1,72
16	129,6	1,28	142,7	1,99
17	814,9	0,30	226,1	0,93
18	-	-	158,7	1,49
19	-	-	430,8	1,54

Tabulka 5.1. Výsledky pro skupinu studentů.

Ze skupiny zdravých studentů byli vyřazeni již zmínění probandi 2 a 20 z důvodu kouření cigaret. Následně byl z této skupiny vyřazen subjekt 6 kvůli nepřehledným hodnotám.

Subjekty	Prstová tlaková manžeta		Pletysmograf	
	Poměr amplitud (%)	Čas stoupání (min)	Poměr amplitud (%)	Čas stoupání (min)
1	109,5	0,38	-	-
2	166,7	0,71	110,1	1,96
3	149,5	0,60	100,4	0,45
4	107,7	0,50	103,4	1,09
5	184,9	0,15	123,4	0,68
6	172,4	0,21	242,6	1,79
7	110,7	0,99	353,2	1,39
8	138,0	0,30	201,9	0,49
9	247,1	1,30	304,0	0,76
10	215,7	0,65	-	-
11	112,0	0,45	95,4	1,89
12	134,7	0,36	278,0	1,98

Tabulka 5.2. Výsledky pro skupinu seniorů.

Subjekty	Prstová tlaková manžeta		Pletysmograf	
	Poměr amplitud (%)	Čas stoupání (min)	Poměr amplitud (%)	Čas stoupání (min)
1	195,3	0,64	121,0	0,38
2	149,7	0,25	145,1	1,10
3	112,9	1,15	108,8	0,79
4	295,8	0,46	-	-
5	290,4	0,90	157,9	0,52
6	214,0	0,28	114,4	0,84
7	250,7	0,65	123,8	1,71
8	140,4	0,35	96,3	1,99

Tabulka 5.3. Výsledky pro skupinu kuřáků.

5.3 Statistika

Dalším krokem bylo statistické porovnání naměřených hodnot. Kolmogorovův–Smirnovův test slouží ke zjištění, zda dané hodnoty pocházejí ze standardního normálního rozdělení. K jeho provedení byla použita funkce `kstest` na hodnoty amplitudových poměru a časů stoupání u každé skupiny pro oba přístroje. Ve vzorci (2) je znázorněna úprava dat před použitím této funkce, kde `mean` je průměrná hodnota nalezených výsledků a `std` jejich směrodatná odchylka.

$$x = \frac{\text{hodnoty} - \text{mean}(\text{hodnoty})}{\text{std}(\text{hodnoty})} \quad (2)$$

Na tyto hodnoty byla následně použita funkce `kstest`. Test prokázal, že naměřené hodnoty všech skupin pocházejí ze standardního normálního rozdělení a lze na ně použít statistické testy.

Dále na data dvou různých skupin byl uplatněn f-test v programu Microsoft Excel, který zkoumá, zda data normálního rozdělení mají stejný rozptyl. Pokud data mají stejný rozptyl, je výsledek označen jako 0 a v opačném případě 1. Výsledky tohoto testu jsou znázorněny v tabulkách 5.4 a 5.5.

Následoval t-test zkoumající zda data dvou skupin mezi sebou nemají žádný signifikantní rozdíl. Pokud f-test u této dvojice dat potvrdil, že tyto dvě skupiny mají rozdílný rozptyl, funkce vypadala takto `T.TEST(skupina1; skupina2; 2; 3)`. V opačném případě bylo číslo 3 nahrazené číslem 2, tedy `T.TEST(skupina1; skupina2; 2; 2)`. Výsledky jsou znázorněny v tabulkách 5.4 a 5.5. Signifikantní rozdíl mezi skupinami je v tabulce označen jako 1 a v opačném případě 0.

	Prstová tlaková manžeta		Pletysmograf	
	Poměr amplitud	Čas stoupání	Poměr amplitud	Čas stoupání
f-test	1	0	0	0
t-test	1	0	0	0

Tabulka 5.4. Výsledky statistických testů mezi skupinou studentů a skupinou seniorů.

Mezi skupinou studentů a skupinou seniorů byl nalezen signifikantní rozdíl v poměru amplitud u měření pomocí prstové tlakové manžety.

	Prstová tlaková manžeta		Pletysmograf	
	Poměr amplitud	Čas stoupání	Poměr amplitud	Čas stoupání
f-test	1	0	1	0
t-test	0	0	1	0

Tabulka 5.5. Výsledky statistických testů mezi skupinou studentů a skupinou kuřáků.

Mezi skupinou studentů a skupinou kuřáků byl nalezen signifikantní rozdíl v poměru amplitud u měření pomocí pletysmografu.

Kapitola 6

Diskuze

6.1 Limitace a chyby

Kvůli malé citlivosti senzorů dochází ke ztrátám informace. U lidí s nízkým tlakem jsou zaznamenány pouze velmi slabé pulzace, ze kterých výsledky nelze přesně určit.

U některých probandů došlo ke špatnému zapojení přístrojů nebo jejich nefunkčnosti. Některá data tedy byla vyřazena z průzkumu nebo nenaměřena.

Kód vytvořený v programu MATLAB nenalezl veškerá maxima a minima. Chyba nenalezení maxim a minim u pletysmografu byla přibližně 3-5 %, což je zanedbatelné číslo. U manžety tato hodnota tvořila méně než 7 %. Avšak díky rozdělení na větší segmenty je zajištěna vyšší rychlost programu.

6.2 Využitelnost v praxi

V budoucnu by tato metodika mohla být použita pro měření endoteliální dysfunkce. Díky této metodě by praktický lékař mohl včas tuto dysfunkci detekovat a případně navrhnout vhodnou léčbu. Pro tento účel jsou potřebné citlivější senzory přístrojů. Dále by bylo vhodné zautomatizovat měření pro jednodušší použití.

6.3 Pokračování do budoucna

Toto měření bylo provedeno u čtyřiceti probandů. V budoucnu by se tato metodika mohla vyzkoušet na větších skupinách. Také by bylo vhodné změřit osoby, které mají endoteliální dysfunkci potvrzenou například pomocí metody FMD.

6.3.1 Vylepšení

Pro získání přesnějších výsledků je potřeba vyzkoušet metodiku na větším počtu probandů a na lidech s potvrzenou endoteliální dysfunkcí. Výsledky by dále zlepšily přesněji naměřené pulzace při použití citlivějších senzorů daných přístrojů. Používal se senzor tlakových pulzací s citlivostí ± 4 mmHg, avšak existuje i senzor s citlivostí ± 1 mmHg. Zároveň by bylo vhodné použití poddajnější prstové tlakové manžety a pažní tlakové manžety.

Pro pohodlnost a jednoduchost by bylo vhodné zautomatizovat natlakování pažní tlakové manžety a zajistit udržení hodnot nad systolickým tlakem.

Závěr

Endoteliální dysfunkce se vyznačuje neschopností cév provádět dilataci. Je tomu tak kvůli nízké produkci nebo zvýšené inaktivaci NO [15]. Dochází ke zhoršení schopnosti cévní stěny reagovat na různé podněty (např. smykové napětí) vazodilatací [9]. Přístroj EndoPAT, který byl inspirací této práce, zkoumá reakci cév na zvýšený průtok krve po vypuštění pažní manžety. V tomto okamžiku dochází u zdravých jedinců ke zvýšení smykového napětí a nadměrné produkci NO. Zvýšené smykové napětí a nadměrná produkce NO se projeví zvětšením amplitudy tlakových křivek [30, 32].

Pro detekci tlakových křivek byla navržena metodika měření využívající prstovou tlakovou manžetu a pletysmograf. Pomocí pažní tlakové manžety došlo k zamezení průtoku krve paží. Následně byla zkoumána reakce cév na náhlý průtok krve po vypuštění manžety. Měření se účastnilo čtyřicet probandů ze tří skupin: studenti-nekuřáci, senioři a lidé kouřící již několik let.

Data byla zpracována v programu MATLAB, kde byl vytvořen kód pro nalezení extrémů tlakových křivek. Rozdíly maxim a minim značily amplitudy těchto křivek. První výslednou hodnotu tvořil poměr amplitud naměřených z části po vypuštění manžety a části před natlakováním manžety. Druhá výsledná hodnota byla čas, kdy dojde k dosažení maxima v části po vypuštění manžety. Bylo zjištěno, že naměřené hodnoty jednotlivých skupin pocházejí ze standardního normálního rozdělení, a proto je lze statisticky porovnat pomocí statistických testů.

Byl nalezen signifikantní rozdíl mezi skupinou studentů a skupinou seniorů u poměru amplitud naměřených pomocí prstové tlakové manžety. Dále byl nalezen signifikantní rozdíl mezi skupinou studentů a skupinou kuřáků v poměru amplitud, které byly zaznamenávány pomocí pletysmografu.

Dále bylo zjištěno, že prstová tlaková manžeta měří výrazně přesněji oproti pletysmografu. Pletysmograf měří pravděpodobně méně přesně kvůli problému s napolohováním senzoru, který následně způsobuje pohybové artefakty. Dalším důvodem je méně citlivý senzor.

Literatura

- [1] *Cardiovascular diseases statistics*. [online]. 2022, [cit. 05. 05. 2023]. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics.
- [2] J. Štefánek. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK: Endotel*. [online]. 2011, [cit. 18. 10. 2022]. <https://www.stefajir.cz/endotel>.
- [3] J. Bultas a J. Hořejší. *Od endoteliální dysfunkce k ischemické chorobě srdeční*. In: Galén, 1999, 1. vydání, s. 11-32. ISBN 80-7262-026-6.
- [4] J. F. Bermejo-Martin, M. Martín-Fernandez, C. López-Mestanza, P. Duque a R. Almansa. *Shared Features of Endothelial Dysfunction between Sepsis and Its Preceding Risk Factors (Aging and Chronic Disease)*. *Journal of Clinical Medicine*. [online]. 2018, [cit. 18. 10. 2022], roč. 7, č. 11, s. 3. DOI 10.3390/JCM7110400.
- [5] K. Yoshinaga, O. Manabe a N. Tamaki. *Assessment of coronary endothelial function using PET*. *Journal of Nuclear Cardiology*. [online]. 2011, [cit. 18. 10. 2022], roč. 18, č. 3, s. 486-500. DOI 10.1007/s12350-011-9370-3.
- [6] A. R. Pries a W. M. Kuebler. *Normal endothelium*. *Handbook of Experimental Pharmacology*. [online]. 2006, [cit. 18. 10. 2022], roč. 176, č. 1, s. 2. DOI 10.1007/3-540-32967-6_1/COVER.
- [7] W. W. Nichols, M. F. O'Rourke, C. Vlachopoulos, A. P. Hoeks a R. S. Reneman. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. In: Hodder Arnold, [online]. 2011, 6. vydání, s. 111-123. ISBN 978 0 340 985 014.
- [8] K. Mercan a Ö. Civalek. *What is The Correct Mechanical Model of Aorta Artery*. *International Journal Of Engineering & Applied Sciences*. [online]. 2017, [cit. 26. 04. 2023], roč. 9, č. 2, s. 140. DOI 10.24107/IJEAS.322526.
- [9] D. Karásek, H. Vaverková, M. Halenka a M. Hutýra. *Endoteliální dysfunkce, možnosti její detekce a využití v klinické praxi*. [online]. 2004, [cit. 24. 03. 2023], s. 1-3. <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2004/09/06.pdf>.
- [10] M. Birk, E. Baum, J. K. Zadeh, C. Manicam, N. Pfeiffer, A. Patzak, J. Helmstädter, S. Steven, M. Kuntic, A. Daiber a A. Gericke. *Angiotensin II Induces Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Mouse Ophthalmic Arteries via Involvement of AT1 Receptors and NOX2*. *Antioxidants* 2021. [online]. 2021, [cit. 24. 03. 2023], roč. 10, č. 8, s. 1238. DOI 10.3390/ANTIOX10081238.
- [11] P. K. Mehta a K. K. Griendling. *Angiotensin II cell signaling: Physiological and pathological effects in the cardiovascular system*. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. [online]. 2007, [cit. 24. 03. 2023], roč. 292, č. 1, s. 86, 91. DOI 10.1152/ajpcell.00287.2006.

- [12] S. Moncada a J. R. Vane. *The role of prostacyclin in vascular tissue*. Federation Proceedings. [online]. 1979, [cit. 25. 03. 2023], roč. 38, č. 1, s. 66-71. ISBN 0014-9446,
- [13] B. Liu a Y. Zhou. *Endothelium-dependent contraction: The non-classical action of endothelial prostacyclin, its underlying mechanisms, and implications*. The FASEB Journal. [online]. 2021, [cit. 25. 03. 2023], roč. 35, č. 9, s. 78. DOI 10.1096/FJ.202101077R.
- [14] M. R. Ward, A. Jeremias, H. Huegel, P. J. Fitzgerald a A. C. Yeung. *Accentuated remodeling on the upstream side of atherosclerotic lesions*. The American Journal of Cardiology. [online]. 2000, [cit. 10. 04. 2023], roč. 85, č. 5, s. 524. DOI 10.1016/S0002-9149(99)00804-8.
- [15] J. Blanco-Rivero, V. Cachofeiro, V. Lahera, R. Aras-Lopez, I. Márquez-Rodas, M. Salaices, F. E. Xavier, M. Ferrer a G. Balfagón. *Participation of Prostacyclin in Endothelial Dysfunction Induced by Aldosterone in Normotensive and Hypertensive Rats*. Hypertension. [online]. 2005, [cit. 03. 04. 2023], roč. 46, č. 1, s. 107. DOI 10.1161/01.HYP.0000171479.36880.17.
- [16] J. F. Bermejo-Martin, M. Martín-Fernandez, C. López-Mestanza, P. Duque a R. Almansa. *Shared Features of Endothelial Dysfunction between Sepsis and Its Preceding Risk Factors (Aging and Chronic Disease)*. Journal of Clinical Medicine. [online]. 2018, [cit. 03. 04. 2023], roč. 7, č. 11, s. 400. DOI 10.3390/JCM7110400.
- [17] S. Tsimikas a J. L. Witztum. *Shifting the diagnosis and treatment of atherosclerosis to children and young adults: a new paradigm for the 21st century**. Journal of the American College of Cardiology. [online]. 2002, [cit. 03. 04. 2023], roč. 40, č. 12, s. 2123. DOI 10.1016/S0735-1097(02)02599-8.
- [18] R. Češka, M. Prusíková a M. Šnejdrlová. *Predikce a prevence aterosklerózy a personalizovaná léčba dyslipidemií*. [online]. 2011, [cit. 03. 04. 2023], s. 80-81. <https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2011-2/predikce-a-prevence-aterosklerozy-a-personalizovana-lecba-dyslipidemii-35126/download?hl=cs>.
- [19] S. Giannitsi, M. Bougiakli, A. Bechlioulis a K. Naka. *Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation*. JRSM Cardiovascular Disease. [online]. 2019, [cit. 15. 04. 2023], roč. 8, s. 3. DOI 10.1177/2048004019843047.
- [20] J. Bauersachs a J. D. Widder. *Endothelial dysfunction in heart failure*. [online]. 2008, [cit. 15. 04. 2023], s. 120. http://if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2008/1_119.pdf.
- [21] G. Gallo, M. Volpe a C. Savoia. *Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications*. Frontiers in Medicine. [online]. 2022, [cit. 15. 04. 2023], roč. 8, s. 2. DOI 10.3389/fmed.2021.798958.
- [22] A. Virdis. *Endothelial Dysfunction in Obesity: Role of Inflammation*. High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention. [online]. 2016, [cit. 15. 04. 2023], roč. 23, č. 2, s. 84. DOI 10.1007/s40292-016-0133-8.
- [23] V. Soška a O. Kyselák. *Familiární hypercholesterolemie: co potřebuje vědět kardiolog*. [online]. 2016, [cit. 15. 04. 2023], roč. 18, č. 3. <https://www.muni.cz/vyzkum/publikace/1352359>.
- [24] M. Vrablík a M. Vaclová. *Familiární hypercholesterolemie: aktualita*. [online]. 2021, [cit. 15. 04. 2023], roč. 3, s. 163.

<https://www.prolekare.cz/casopisy/athero-review/2021-3-23/familiarni-hypercholesterolemie-aktuality-128524>.

- [25] M. D. Herrera, C. Mingorance, R. Rodríguez-Rodríguez a M. Alvarez de Sotomayor. *Endothelial dysfunction and aging: An update*. Ageing Research Reviews. [online]. 2010, [cit. 24. 04. 2023], roč. 9, č. 2, s. 143. DOI 10.1016/J.ARR.2009.07.002.
- [26] D. R. Seals, K. L. Jablonski a A. J. Donato. *Aging and vascular endothelial function in humans*. Clinical Science. [online]. 2011, [cit. 24. 04. 2023], roč. 120, č. 9, DOI 10.1042/CS20100476.
- [27] B. Messner a D. Bernhard. *Smoking and Cardiovascular Disease*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. [online]. 2014, [cit. 24. 04. 2023], roč. 34, č. 3, s. 510-511. DOI 10.1161/ATVBAHA.113.300156.
- [28] P. Poredoš, M. Orehek a E. Tratnik. *Smoking is Associated with Dose-Related Increase of Intima-Media Thickness and Endothelial Dysfunction*. [online]. 1999, [cit. 24. 04. 2023], roč. 50, č. 3, s. 206. DOI 10.1177/000331979905000304.
- [29] D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch, O. I. Miller, I. D. Sullivan, J. K. Lloyd, J. E. Deanfield a D. J. Spiegelhalter. *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. The Lancet. [online]. 1992, [cit. 05. 04. 2023], roč. 340, č. 8828, s. 1112. DOI 10.1016/0140-6736(92)93147-F.
- [30] M. Moerland, A. J. Kales, L. Schrier, M. G. J. Van Dongen, D. Bradnock a J. Burggraaf. *Evaluation of the endoPAT as a tool to assess endothelial function*. International Journal of Vascular Medicine. [online]. 2012, [cit. 20. 11. 2022], roč. 2012, s. 1. DOI 10.1155/2012/904141.
- [31] I. Siddiqui. *Cubital fossa*. [online]. 2018, [cit. 28. 04. 2023]. <https://www.slideshare.net/idris01/cubital-fossa-93793690>.
- [32] A. Meeme, G. A. B. Buga, M. Mammen a A. Namugowa. *Endothelial dysfunction and arterial stiffness in pre-eclampsia demonstrated by the EndoPAT method*. Cardiovascular journal of Africa. [online]. 2017, [cit. 20. 11. 2022], roč. 28, č. 1, s. 24. DOI 10.5830/CVJA-2016-047.
- [33] *Cardiac output patient monitor - EndoPAT® - Itamar Medical - intensive care / vascular diagnostic / tabletop*. [online]. [cit. 28. 04. 2023]. <https://www.medicaexpo.com/prod/itamar-medical/product-68916-821673.html>.
- [34] M. C. Houston. *Endothelial Dysfunction and Testing | Thoracic Key*. [online]. 2020, [cit. 22. 11. 2022]. <https://thoracickey.com/endothelial-dysfunction-and-testing/>.
- [35] U. M. Jadhav a N. N. Kadam. *Non-invasive assessment of arterial stiffness by pulse-wave velocity correlates with endothelial dysfunction*. [online]. 2005, [cit. 22. 04. 2023]. <http://imsear.searo.who.int/handle/123456789/5395>.
- [36] *MP ACQUISITION UNITS MP36 Four Channel Data Acquisition System MP46 Two Channel Data Acquisition System*. [online]. 2022, [cit. 04. 05. 2023]. <https://www.biopac.com/wp-content/uploads/MP36-MP46.pdf>.
- [37] V. Fabián, V. Křemen a Martin Doblas. *US Patent for Method for an accurate automated non-invasive measurement of blood pressure waveform and apparatus to carry out the same*. [online]. Patent US20170196468A1, 201, [cit. 22. 04. 2023]. <https://patents.justia.com/patent/10251567>.

- [38] I. Bedáňová a V. Večerek. *Základy statistiky pro studující veterinární medicíny a farmacie*. [online]. 2019, [cit. 13. 05. 2023], s. 54.
<https://cit.vfu.cz/statpotr/POTR/Skripta.pdf>.