



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

**Vliv středního tlaku vysokofrekvenční
oscilační ventilace na oxygenaci a srdeční
výdej**

Disertační práce

Doktorský studijní program: Biomedicínská a klinická technika
Studijní obor: Biomedicínská a klinická technika

Autor: Ing. Jan Matějka
Školitel: doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.
Školitel specialista: MUDr. Petr Waldauf, Ph.D

Kladno 2022

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem disertační práci s názvem *Vliv středního tlaku vysokofrekvenční oscilační ventilace na oxygenaci a srdeční výdej* vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

V Kladně 22. února 2022

.....

Ing. Jan Matějka

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval svému školiteli docentu Martinu Rožánkovi za vedení a pomoc při řešení tématu disertační práce. Panu docentovi patří také dík za vhodné rady a připomínky ke směřování práce v průběhu jejího vypracování, bez nichž by nemohla vzniknout. Dále bych chtěl poděkovat doktoru Jakubu Ráflovi za redigování textu odborných publikací vydaných v souvislosti s disertační prací, za revidování metod použitých v práci a za výbornou spolupráci trvající od bakalářské práce. Také bych rád poděkoval profesoru Karlu Roubíkovi za pomoc při vypracování disertační práce i za užitečné rady, které jsem mnohdy uplatnil i ve svém dalším profesním životě. Rovněž bych chtěl poděkovat doktoru Petru Kudrnovi za vhodné poznámky k disertační práci, které vyzvedly její úroveň. V neposlední řadě bych rád poděkoval všem členům Nekonvenčního ventilačního týmu včetně výše uvedených a týmu pracovníků Fyziologického ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, kteří se podíleli na animálních experimentech tvořící základ této práce.

ABSTRAKT

Vliv středního tlaku vysokofrekvenční oscilační ventilace na oxygenaci a srdeční výdej

Vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV) patří mezi nekonvenční režimy umělé plicní ventilace s protektivním potenciálem, která je využívána pro ventilaci pacientů trpících syndromem dechové tísně dospělých (ARDS). V současnosti stále není zřejmé, jakým způsobem optimalizovat použití HFOV a to především nastavení středního tlaku u vstupu do respiračního systému (mP_{aw}). Bylo demonstrováno, že mP_{aw} je přímo svázán s recruitmentem plic a efektivní oxygenací, ale současně může negativně ovlivnit hemodynamický stav pacienta. Cílem disertační práce je nalezení způsobu nastavení optimálního mP_{aw} dle parametrů plicní mechaniky a oxygenace při ventilaci animálního modelu ARDS pomocí HFOV a ověřit, zda takto nastavený mP_{aw} nemá negativní vliv na hemodynamiku.

Jako parametr plicní mechaniky, jehož měření je snadno realizovatelné při HFOV byla zvolena reaktance respiračního systému (X_{rs}). Vhodnost použití X_{rs} byla ověřena za laboratorních podmínek na fyzikálním modelu respiračního systému o dobře definovaných a stabilních vlastnostech, přičemž bylo prokázáno, že X_{rs} reflektuje poddajnost plic. Byly realizovány animální experimenty, při kterých byly měřeny ventilační a hemodynamické parametry. V jejich průběhu byla zvyšována hodnota mP_{aw} tak, aby byl zjištěn vliv mP_{aw} na plicní mechaniku a hemodynamiku. Experimenty byly realizovány na modelu zdravé plíce a ARDS. V zaznamenaných datech byly nalezeny tlaky: optimální mP_{aw} ventilace a mP_{aw} , po kterém začne docházet k hemodynamické adverzi.

V práci byl nalezen způsob nastavení optimálního mP_{aw} ventilace. Výsledky experimentů ukazují, že u animálního modelu zdravé plíce i ARDS leží optimální mP_{aw} ventilace na vyšších úrovních tlaku, než při kterých začne docházet k hemodynamické adverzi.

Klíčová slova

Vysokofrekvenční oscilační ventilace, syndrom dechové tísně dospělých, střední tlak, technika vynucených oscilací, poddajnost plic, reaktance respiračního systému, model respiračního systému, oxygenace, srdeční výdej

ABSTRACT

Effect of mean airway pressure on oxygenation and cardiac output in High-frequency oscillatory ventilation

High-Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV) is one of the unconventional modes of mechanical ventilation with protective potential which is used to ventilate patients suffering from Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS). To this day it is still not clear how to optimize use of HFOV, especially setting of the mean airway pressure (mP_{aw}). It has been demonstrated that mP_{aw} is directly related to lung recruitment and effective oxygenation, but at the same time it can adversely affect the patient's hemodynamic status. The aim of the work is to find a way how to set the optimal mP_{aw} according to lung mechanics parameters and oxygenation during ventilation of the animal ARDS model with HFOV and to verify whether the mP_{aw} set in the found way does not have a negative effect on hemodynamics.

The reactance of the respiratory system (X_{rs}) was selected as a lung mechanics parameter which can be easily measured in HFOV. The suitability of X_{rs} has been verified under laboratory conditions on physical model of the respiratory system with well-defined and stable properties. In the experiment it has been demonstrated that X_{rs} reflects lung compliance. Animal experiments were performed in which ventilation and hemodynamic parameters were measured. In the animal experiments, mP_{aw} value was increased to determine effect of mP_{aw} on lung mechanics and hemodynamics. The experiments were performed on a model of healthy lung and ARDS. Optimal ventilation mP_{aw} and mP_{aw} after which hemodynamic deterioration begins to occur were identified in data from the experiments.

A way to set optimal ventilation mP_{aw} was identified in the work. The results of the animal experiments show that in the animal model of healthy lung and ARDS, the optimal ventilation mP_{aw} is located at higher pressure levels than mP_{aw} at which hemodynamic deterioration begins.

Keywords

High-Frequency Oscillatory Ventilation, Adult Respiratory Distress Syndrome, mean airway pressure, forced oscillation technique, lung compliance, respiratory system reactance, respiratory system model, oxygenation, cardiac output

Obsah

Seznam symbolů a zkratk.....	7
1 Úvod	10
1.1 Umělá plicní ventilace pacientů s ARDS	10
1.2 Přehled současného stavu.....	11
1.3 Cíle práce.....	12
2 Základy vybraných metod a parametrů	13
2.1 Oxygenační index.....	13
2.2 Technika vynucených oscilací	13
2.3 Welchova metoda průměrování modifikovaných periodogramů.....	14
2.4 Adaptivní segmentace	14
3 Reaktance jako ukazatel poddajnosti plic.....	16
3.1 Metody nastavení optimálního mP_{aw}	16
3.2 Vztah mezi rektancí a poddajností plic	20
3.3 Laboratorní experiment	21
3.3.1 Metody.....	21
3.3.2 Výsledky.....	23
3.4 Diskuze.....	24
4 Optimální ventilace a hemodynamický práh	27
4.1 Metody	27
4.1.1 Příprava zvířete a experimentální protokol	27
4.1.2 Extrakce experimentálních dat	30
4.1.3 Extrakce oblastí zájmu	38
4.1.4 Identifikace P_{hem} a P_{vent}	70
4.2 Výsledky.....	72
4.3 Diskuze.....	75
5 Závěr	79
Literatura	80
Příloha A: Seznam publikací autora k tématu disertační práce	89
Příloha B: Dokumentace k projektu pokusů.....	90
Příloha C: Obsah přiloženého CD.....	96

Seznam symbolů a zkratk

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
<i>ABP</i>	mmHg	Invazivní arteriální tlak (Arterial Blood Pressure)
<i>ADIF</i>	-	Amplitudová diference mezi okny
<i>C</i>	L/ cmH ₂ O, mL/cmH ₂ O	Poddajnost plic
<i>C_{ef}</i>	L/ cmH ₂ O	Efektivní poddajnost plic
<i>CO</i>	L/min	Srdeční výdej (Cardiac Output)
<i>csO₂</i>	%	Kontinuálně měřená saturace krve kyslíkem
<i>CVP</i>	mmHg	Centrální žilní tlak (Central Venous Pressure)
<i>D</i>	-	Vzdálenost počátečních bodů sousedních segmentů signálu
<i>dABP</i>	mmHg	Diastolický invazivní arteriální tlak (Diastolic Arterial Blood Pressure)
<i>dPAP</i>	mmHg	Diastolický tlak v <i>a. pulmonalis</i> (Diastolic Pulmonary Artery Pressure)
<i>EELV</i>	mL	Objem plic na konci expirace (End-Expiratory Lung Volume)
<i>FDIF</i>	-	Frekvenční diference mezi okny
<i>F_iO₂</i>	%	Frakce kyslíku v inpirované ventilační směsi
<i>f_{max}</i>	Hz	Frekvence s maximálním výkonem ve spektrální husotě
<i>f_o</i>	Hz	Frekvence tlakových oscilací
<i>f_s</i>	Hz	Vzorkovací frekvence
<i>G</i>	-	Diferenční funkce
<i>HR</i>	bpm	Tepová frekvence (Heart Rate)
<i>I:E</i>	-	Poměr inspiria k expiriu
<i>I_K</i>	-	Modifikovaný periodogram k-tého segmentu signálu
<i>j</i>	-	Index vzorku signálu
<i>K</i>	-	Počet segmentů signálu
<i>L</i>	cmH ₂ O·s ² /L	Inertance dýchacích cest
<i>Le</i>	-	Délka segmentu signálu
<i>mABP</i>	mmHg	Sřední invazivní arteriální tlak (Mean Arterial Blood Pressure)
<i>mPAP</i>	mmHg	Sřední tlak v <i>a. pulmonalis</i> (Mean Pulmonary Artery Pressure)
<i>mP_{aw}</i>	cmH ₂ O	Sřední tlak u vstupu do respiračního systému (Mean Airway Pressure)
<i>MV_{HF}</i>	mL ² /s	Minutová ventilace při vysokofrekvenční oscilační ventilaci
<i>OI</i>	-	Oxygenační index
<i>N</i>	-	Počet vzorků signálu v okně
<i>P_aCO₂</i>	mmHg	Parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi
<i>P_aO₂</i>	mmHg	Parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
<i>PAP</i>	mmHg	Tlak v <i>a. pulmonalis</i> (Pulmonary Artery Pressure)

Symbol	Jednotka	Význam
P_{aw}	cmH ₂ O	Tlak u vstupu do respiračního systému (Airway Pressure)
pH	-	pH arteriální krve
P_{hem}	cmH ₂ O	Prahový střední tlak pro hemodynamiku
P_L	cmH ₂ O	Transpulmonální tlak
P_{vent}	cmH ₂ O	Optimální střední tlak ventilace
Q_{aw}	L/min, L/s	Objemový průtok u vstupu do respiračního systému
Q_{bias}	L/min	Objemový průtok patientským okruhem (Bias Flow)
R	cmH ₂ O·s/L	Průtočný odpor
R_{rs}	cmH ₂ O·s/L	Rezistance respiračního systému
$sABP$	mmHg	Systolický invazivní arteriální tlak (Systolic Arterial Blood Pressure)
$sPAP$	mmHg	Systolický tlak v <i>a. pulmonalis</i> (Systolic Pulmonary Artery Pressure)
S_vO_2	%	Saturace smíšené žilní krve kyslíkem
S_{xx}	cmH ₂ O ² /Hz	Výkonová spektrální hustota tlaku
S_{yx}	cmH ₂ O·L·s ⁻¹ /Hz	Křížová výkonová spektrální hustota průtoku a tlaku
V_L	L	Objem plic
V_T	mL	Dechový objem (Tidal Volume)
w	-	Koeficienty filtru
W_A	-	Váha amplitudové diference mezi okny
W_F	-	Váha frekvenční diference mezi okny
x_i	-	Vzorek signálu v okně
x_K	-	<i>K</i> -tý segment signálu
X_K		Fourierova transformace <i>k</i> -tého segmentu signálu
X_{rs}	cmH ₂ O·s/L	Reaktance respiračního systému
y_j	-	Vzorek signálu v okně
Z_{ang}	°	Úhel impedance respiračního systému
Z_{mag}	cmH ₂ O·s/L	Amplituda impedance respiračního systému
Z_{rs}	cmH ₂ O·s/L	Impedance respiračního systému
ΔmP_{aw}	cmH ₂ O	Změna středního tlaku u vstupu do respiračního systému (Mean Airway Pressure Change)
ΔP	cmH ₂ O	Amplituda tlakových oscilací
ΔV_L	L	Změna objemu plic

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
ARDS	Syndrom dechové tísně dospělých (Adult Respiratory Distress Syndrome)
CMV	Konvenční umělá plicní ventilace (Conventional Mechanical Ventilation)
EIT	Elektrická impedanční tomografie
EKG	Elektrokardiogram
ETT	Endotracheální trubice
FIR	Konečná impulzní odezva (Finite Impulse Response)
FOT	Technika vynucených oscilací (Forced Oscillatory Technique)
HFO	Vysokofrekvenční oscilační (High-frequency Oscillatory)
HFOV	Vysokofrekvenční oscilační ventilace (High-frequency Oscillatory Ventilation)
IM	Intramuskulárně
IV	Intravenózně
P-V	Tlakově-objemová (Pressure-Volume)
RIP	Respirační indukční pletysmografie
SD	Směrodatná odchylka (Standard Deviation)

1 Úvod

Management pacientů vyžadujících umělou plicní ventilaci se v průběhu času adaptoval podle nejnovějších poznatků medicíny založené na důkazech, což vedlo k zlešení přežití této skupiny pacientů [1]. Nicméně úmrtnost pacientů s akutním respiračním selháním zůstává, i přes použití protektivní ventilace, vysoká [2]. Bylo ukázáno, že redukce mechanického výkonu dodávaného do respiračního systému v průběhu umělé plicní ventilace je slibnou strategií pro zlepšení přežití pacientů. Stále však není přesně definováno jak a pro jaké pacienty mechanický výkon limitovat [2]. Tato skutečnost se ukázala i u pandemie COVID-19, kdy téměř polovina pacientů vyžadujících umělou plicní ventilaci zemřela [3].

1.1 Umělá plicní ventilace pacientů s ARDS

Syndrom dechové tísně dospělých (ARDS) je závažné onemocnění plic, se kterým se často potýkají lékaři na jednotkách intenzivní péče. ARDS se projevuje jako závažná hypoxémie refrakterní vůči podávání zvýšené frakce kyslíku v inspirované ventilační směsi (F_iO_2). ARDS vyžaduje umělou plicní ventilaci a je spojen s vysokou úmrtností [4]. Konvenční řízení ventilace při ARDS je komplikované z důvodu: vážného zhoršení shody ventilace a perfuze [5] a vysoce nehomogenní distribuce regionální ventilace v plicích závislé na regionální poddajnosti plic (C) [6].

Vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV) patří mezi nekonvenční režimy umělé plicní ventilace s protektivním potenciálem [7] a teoreticky poskytuje efektivní přístup k ventilaci pacientů trpících ARDS. Existuje několik potenciálních výhod HFOV. První výhodou je ventilace pacienta malými dechovými objemy (1–3 mL/kg versus 6–8 mL/kg při konvenční umělé plicní ventilaci (CMV)), které zabraňují hyperinflaci alveolů, ale současně jsou schopny, díky vysoké dechové frekvenci (3–15 Hz), poskytnout adekvátní ventilaci. Druhou výhodou je zlepšení recruitmentu plic a zabránění kolapsu alveolů díky udržování relativně vysokého středního tlaku u vstupu do respiračního systému (mP_{aw}) v průběhu ventilace [8–10]. Tlak mP_{aw} je současně kritickým parametrem pro ventilaci indukované poškození plic a měl by být nastaven tak, aby se dosáhlo maximálního recruitmentu plic za jejich minimálního přepínání [11]. Pro střední tlak u vstupu do respiračního systému se také používá označení střední distenzní tlak. Třetí výhodou HFOV je homogennější ventilace plic než při použití CMV, což je důsledkem krátkého inspiračního času při HFOV invokovaného vysokými dechovými frekvencemi. Ventilace plic při HFOV je také méně závislá na rozložení regionální C [12–14].

Ventilace pacientů s ARDS pomocí HFOV má potenciální rizika, které lze shrnout následovně: potřeba sedace a/nebo neuromuskulární blokády, možnost významné redukce srdečního preloadu, potřebnost personálu zkušeného v aplikaci HFOV, neexistence transportních ventilátorů, možnost poklesu mP_{aw} při rozpojení patientského okruhu a hlučnost vysokofrekvenčního oscilačního (HFO) ventilátoru [15].

1.2 Přehled současného stavu

HFOV je lékaři oblíbený způsob péče u novorozenců a dětí nereagujících na CMV, přestože jediná realizovaná pediatrická randomizovaná kontrolovaná studie neprokázala významný pozitivní efekt na úmrtnost [16]. U dospělých pacientů není HFOV tak široce používána [17]. Dřívější studie s HFOV aplikované na dospělé pacienty s ARDS měly slibné výsledky [18–21]. Dvě rozsáhlé multicentrické studie (OSCILLATE a OSCAR) ovšem neprokázaly snížení mortality u pacientů s ARDS ventilovaných pomocí HFOV oproti kontrolní skupině pacientů s ARDS ventilovaných pomocí CMV [22–23]. Následně publikované meta-analýzy, ve kterých byla zahrnuta data z dřívějších menších studií a studií OSCILLATE a OSCAR nepotvrdily snížení mortality [24–25]. Experimentální data a klinické zkušenosti z neonatálních, pediatrických a dospělých jednotek intenzivní péče nicméně vyzdvihují potenciální pozitivní efekt HFOV oproti CMV v prevenci ventilací indukovaném poškození plic [17; 26–28]. HFOV může být relevantní u dospělých pacientů s ARDS jako záchranná terapie v případě oxygenačního selhání při CMV [14; 29–30]. U těchto pacientů bylo demonstrováno, že HFOV významně zlepšuje oxygenaci [19–23; 30–31] a poskytuje efektivnější eliminaci CO_2 [32].

Po publikování studií OSCILLATE a OSCAR někteří autoři navrhli možná vysvětlení vysoké mortality u dospělých pacientů s ARDS ventilovaných pomocí HFOV [15; 33–35]. Jedním z možných vysvětlení je odlišný přístup v nastavování mP_{aw} v rámci OSCILLATE a OSCAR [22–23]. Přesto, že v minulosti bylo realizováno mnoho studií, jejichž cílem bylo nalézt způsob optimálního nastavení mP_{aw} [36–43]. Žádný z uvedených přístupů se ovšem v klinické praxi neprosadil a mP_{aw} je tak obvykle nastavován jako střední tlak z předchozí CMV navýšený o několik cmH_2O [40]. Tento způsob nastavení mP_{aw} je však při nejmenším sporný [40]. Dalším možným vysvětlením vysoké mortality je, že vysoké hodnoty mP_{aw} , použité pro zlepšení oxygenace a recruitmentu plic při HFOV, způsobily významnou hemodynamickou adverzi. Tato idea byla podpořena studiemi [21; 44–45].

Pozitivní zkušenosti s HFOV včetně zlepšení oxygenace a eliminace CO_2 na straně jedné a výsledky studií OSCILLATE a OSCAR a následných meta-analýz na straně druhé podtrhují fakt, že v současnosti stále není zřejmé, jakým způsobem optimalizovat použití HFOV [46] a to především nastavení mP_{aw} . Bylo ukázáno, že nastavení mP_{aw} má přímý vliv na C , která je současně svázána s recruitmentem plic [12; 39]. V současnosti ovšem

jediný používaný HFO ventilátor pro dospělé pacienty 3100B (Vyair Medical, Mettawa, USA) neumožňuje monitorování plicní mechaniky. To je možné pouze u modernějších HFO ventilátorů určených pro neonatální a pediatrické pacienty. Také bylo demonstrováno, že příliš vysoce nastavený mP_{aw} vede ke snížení srdečního výdeje (CO) [21; 44] a ke kompromitování funkce pravé komory srdeční [45]. Současně ale může vysoký mP_{aw} pomoci efektivní oxygenaci [47].

K vyřešení problému nastavování mP_{aw} při HFOV u dospělých pacientů s ARDS by mohla pomoci alespoň částečná znalost plicní mechaniky, zejména C , a sledování hemodynamického stavu pacienta. Znalost plicní mechaniky by měla umožnit nalezení optimálního mP_{aw} , na kterém jsou plíce maximálně recruitovány a je tak maximalizována plocha pro výměnu plynů v plicích, což přímo ovlivňuje oxygenaci [48]. Na optimálním mP_{aw} je ve stejném okamžiku zabráněno škodlivému přepínání plic [48]. Takováto optimální úroveň mP_{aw} z pohledu ventilace však současně může způsobit vážnou hemodynamickou adverzi [19; 44–45].

1.3 Cíle práce

Hlavním cílem této práce bylo nalezení způsobu nastavení optimálního středního tlaku u vstupu do respiračního systému dle parametrů plicní mechaniky a oxygenace při ventilaci animálního modelu ARDS pomocí HFOV a ověřit, zda takto nastavený mP_{aw} nemá negativní vliv na hemodynamiku.

Dílčí cíle práce byly určeny následovně:

- 1, Nalézt ventilační parametr, který by měl být schopný reflektovat poddajnost plic pacienta při ventilaci s HFOV. Měření tohoto parametru by mělo být snadno realizovatelné v klinické praxi.
- 2, Ověřit, že nalezený ventilační parametr odráží poddajnosti plic při HFOV v laboratorních podmínkách.
- 3, Na animálním modelu zdravých plic a ARDS ventilovaného s HFOV stanovit optimální mP_{aw} ventilace (P_{vent}) dle nalezeného parametru a oxygenace.
- 4, Na animálním modelu zdravých plic a ARDS při HFOV stanovit mP_{aw} , po kterém začne docházet k hemodynamické adverzi (prahový mP_{aw} pro hemodynamiku, P_{hem}) a porovnat jej s nalezeným P_{vent} .

2 Základy vybraných metod a parametrů

2.1 Oxygenační index

Oxygenační index (OI) je běžně používán pro hodnocení závažnosti respiračního selhání. Index OI je v porovnání s poměrem parciálního tlak kyslíku v arteriální krvi a frakce kyslíku v inspirované ventilační (P_aO_2/F_iO_2) považován za kvalitnější indikátor respiračního selhání, protože OI v sobě zahrnuje střední tlak u vstupu do respiračního systému (mP_{aw}). Tlak mP_{aw} je důležitým determinantem oxygenace. V klinické praxi je index často používán pro řízení respirační terapie [49]. Index OI je vypočítán dle rovnice [49]:

$$OI = \frac{F_iO_2 \cdot mP_{aw}}{P_aO_2}. \quad (1.1)$$

2.2 Technika vynucených oscilací

Technika vynucených oscilací (FOT) je neinvazivní metoda pro měření mechaniky respiračního systému. Při FOT jsou na vstup respiračního systému aplikovány vysokofrekvenční tlakové oscilace superponované na dýchání pacienta [50].

Jádrem FOT je parametr impedance respiračního systému (Z_{rs}), který popisuje vztah mezi tlakovými oscilacemi na vstupu respiračního systému a vyvolaným průtokem vzduchu ve frekvenční doméně [50–51]. Parametr Z_{rs} je komplexní číslo, jehož reálná část odpovídá rezistanci respiračního systému (R_{rs}) a imaginární část odpovídá reaktanci respiračního systému (X_{rs}). Obě veličiny jsou funkcemi frekvence tlakových oscilací (f_o). Parametr R_{rs} popisuje disipativní mechanické vlastnosti respiračního systému a X_{rs} je vztažena ke schopnosti respiračního systému kumulovat mechanickou energii. Reaktance je tak dána elastickými a inerciálními vlastnostmi respiračního systému. Pro popis elastických vlastností se používá parametr poddajnost plic (C) a pro inerciálních vlastností se používá parametr inertance dýchacích cest (L) [50]. Impedance může být z tlaku (P_{aw}) a průtoku (Q_{aw}) u vstupu do respiračního systému a průtoku vypočítána ve frekvenční doméně jako:

$$Z_{rs}(f_o) = \frac{P_{aw}(f_o)}{Q_{aw}(f_o)}. \quad (1.2)$$

Při klasickém použití FOT se f_o použité pro diagnostiku respiračního systému pohybují od 2–4 Hz až k 30 Hz [50]. V takovémto frekvenčním rozsahu je u zdravého respiračního systému R_{rs} pouze málo frekvenčně závislý. Hodnota X_{rs} se s rostoucí f_o roste z negativních hodnot do pozitivních. Na nízkých frekvencích je dominantní složkou X_{rs} poddajnost C a na vysokých frekvencích je dominantní

inertance L . Význačným bodem v průběhu X_{rs} je rezonanční frekvence respiračního systému, kdy se vliv C a L vzájemně vyruší a X_{rs} je tak nulová. Použití nízkých a vysokých frekvencí je podstatné pro měření rozličných mechanických vlastností respiračního systému [50].

Při FOT se používají jak sinové signály o jedné frekvenci, tak kompozitní signály složené z širšího spektra frekvencí [50–51]. Použití kompozitních signálů je vhodnější pro diagnostiku respiračního systému, kdyžto použití jediné frekvence je vhodnější pro měření změn Z_{rs} v průběhu dechového cyklu.

2.3 Welchova metoda průměrování modifikovaných periodogramů

Welchova metoda průměrování modifikovaných periodogramů je aplikací rychlé Fourierovy transformace pro výpočet spektrální výkonové hustoty, jež zahrnuje rozdělení signálu do segmentů, výpočet modifikovaných periodogramů v těchto segmentech a jejich průměrování [52].

Rozdělení signálu do K segmentů délky Le je dáno předpisem [52]:

$$x_K(j) = x(j + (K-1) \cdot D), \quad (1.3)$$

Kde x_K je K -tý segment signálu, j označuje index vzorku signálu a jde od 0 do $Le-1$ a D je vzdálenost počátečních bodů sousedních segmentů. Segmenty se mohou vzájemně překrývat. Po rozdělení signálu jsou jednotlivé segmenty vyfiltrovány dolnoproputním filtrem s konečnou impulzní odezvou (FIR) [53]. Modifikované periodogramy jsou vypočítány z Fourierovy transformace jednotlivých segmentů X_K jako [53]:

$$I_K = \frac{1}{w^T \cdot w} \cdot X_K \cdot X_K^*, \quad (1.4)$$

Kde I_K značí modifikovaný periodogram, w označuje koeficienty použitého FIR filtru, w^T je transponovaná matice w a X_K^* je komplexně sdružený k X_K . Spektrální výkonová hustota je pak vypočítána jako průměr I_K . Welchova metoda průměrování modifikovaných periodogramů je vhodná i pro výpočet křížové výkonové spektrální hustoty. V takovém případě je v rovnici (1.4) jeden ze segmentů prvního signálu nahrazen odpovídajícím segmentem signálu druhého [52].

2.4 Adaptivní segmentace

Adaptivní segmentace je metoda sloužící pro rozdělení nestacionárního signálu do kvazi-stacionárních segmentů různé délky [54]. Použitá modifikace původního algoritmu (VAR algorithm) je založená na použití dvou spojených oken klouzajících po signálu, mezi nimiž je počítána amplitudová (ADIF) a frekvenční diference (FDIF). Amplitudová a frekvenční diference jsou s různými váhami sečteny do diferenční funkce (G), ve které

jsou hledány lokální maxima. Pokud lokální maximum překročí prahovou hodnotu, je detekována hranice mezi segmenty signálu [54–55]. Amplitudová diference je počítána podle vzorce [54]:

$$ADIF = \left| \sum_{i=1}^N |x_i| - \sum_{j=1}^N |y_j| \right|, \quad (1.5)$$

kde N značí počet vzorků signálu v okně a x_i a y_j značí jednotlivé vzorky signálu v daném okně. Frekvenční diference byla aproximována pomocí vzorce [54]:

$$FDIF = \left| \sum_{i=2}^N |x_i - x_{i-1}| - \sum_{j=2}^N |y_j - y_{j-1}| \right| \quad (1.6)$$

a diferenční funkce G byla z $ADIF$ a $FDIF$ počítána podle:

$$G = W_A \cdot ADIF + W_F \cdot FDIF, \quad (1.7)$$

kde W_A značí váhu pro amplitudovou diferenci a W_F značí váhu pro frekvenční diferenci. V této studii byla adaptivní segmentace používána pro extrakci oblastí zájmu ze signálů měřených v průběhu animálních experimentů, viz sekce 4.1.3.

3 Reaktance jako ukazatel poddajnosti plic

Třetí kapitola pojednává o prvních dvou dílčích cílech této práce, tedy o nalezení ventilačního parametru reflektujícího poddajnost plic (C) a o laboratorním experimentu, jehož účelem bylo ověření, že nalezený parametr skutečně C odráží. V první části této kapitoly je uveden přehled publikovaných metod sloužících k nalezení optimálního středního tlaku u vstupu do respiračního systému (mP_{aw}). Metody jsou uvedeny v abecedním pořadí dle příjmení prvního autora publikace. Druhá část je věnována popisu zvoleného ventilačního parametru – reaktanci respiračního systému měřené na frekvenci tlakových oscilací $f_o = 5$ Hz (X_{rs}). Třetí část této kapitoly se zabývá metodami a výsledky realizovaného laboratorního experimentu a poslední sekce se věnuje diskuzi nad zvolením X_{rs} a výsledky laboratorního experimentu.

3.1 Metody nastavení optimálního mP_{aw}

Casserly a kolegové ve své studii [36] použili pro nastavení optimálního mP_{aw} parametry: objem plic na konci exspirace ($EELV$) a parciální tlak kyslíku v arteriální krvi (P_aO_2). Optimální mP_{aw} byl definován jako hodnota mP_{aw} , po jejímž snížení došlo k největšímu poklesu $EELV$ a P_aO_2 . Do této studie byli zahrnuti pacienti trpící ARDS, kteří selhávali na CMV. Parametr $EELV$, respektive jeho změna, byl měřen pomocí respirační indukční pletysmografie (RIP). Hledání optimálního mP_{aw} bylo realizováno postupným snižováním mP_{aw} o 2,5 cmH₂O každých 15 minut z iniciální hodnoty $mP_{aw} = 35$ cmH₂O. Použití RIP pro nalezení optimálního mP_{aw} v průběhu HFOV má ovšem následující nevýhody. RIP je schopno měřit absolutní změny objemu plic pouze po odpovídající kalibraci, poskytuje pouze globální informaci o stavu plic a pro zjištění plicní mechaniky je nutné provádět změny mP_{aw} [56]. Parametr P_aO_2 je jakožto ukazatel oxygenace použit i v této práci.

Studie [37] od autorů Genderingen, Vught, Jansen a dalších testovala, zda pro nalezení optimálního mP_{aw} lze použít oxygenační index (OI , viz sekce 2.1). Dle této studie by měl být OI na optimálním mP_{aw} na svém minimu. Optimální mP_{aw} byl definován jako minimální mP_{aw} , na kterém byla zkratová perfuze nižší než 0,1. Zkratová perfuze označuje poměr žilní krve, která proteče kolem alveolu, aniž by došlo k jejím okysličení vůči srdečnímu výdeji [57]. Pro ověření hypotézy byl použit animální model ARDS vyvolaný laváží plic. Experimentální protokol se skládal z postupného zvyšování mP_{aw} po krocích 3 cmH₂O, dokud P_aO_2 nepřesáhl hodnotu 450 mmHg, nebo pokud zvýšení P_aO_2 na daném kroku nebylo méně jak poloviční oproti kroku předchozímu. Po fázi zvyšování mP_{aw} byl proveden recruitment manévr nastavením mP_{aw} na hodnotu 40 cmH₂O. Následně byl mP_{aw} postupně snižován po krocích 3 cmH₂O, dokud P_aO_2 nebyl nižší než 80 mmHg. Popsaným způsobem bylo zjištěno, že OI je minimální na

hodnotě mP_{aw} blízké optimálnímu mP_{aw} . Nevýhodou pro použití OI k nalezení optimálního mP_{aw} v této práci je to, že nereflektuje plicní mechaniku.

Studie [38] od Goddon a dalších zkoumala, zda může být optimální mP_{aw} nalezen z tlakově-objemové (P-V) křivky plic měřené za statických podmínek. Optimální mP_{aw} byl definován jako hodnota mP_{aw} , na které bylo dosaženo nejlepší oxygenace bez současné přítomnosti hemodynamické adverze. Ve studii bohužel není vymezeno, dle jakých kritérií byla oxygenace a hemodynamická adverze hodnocena. Může být ovšem odvozeno, že oxygenace byla hodnocena podle hodnot krevních plynů, OI , poměru P_aO_2/F_iO_2 a zkratové perfuze. Hemodynamická adverze byla na základě sekce Výsledky pravděpodobně odvozována z tepové frekvence (HR), středního invazivního arteriálního tlaku ($mABP$), středního tlaku v *a. pulmonalis* ($mPAP$), plicního kapilárního tlaku v zaklínění, centrální žilního tlaku (CVP), ejekčního objemu levé komory, systémové a plicní vaskulární rezistance a srdečního výdeje (CO). Pro hledání optimálního mP_{aw} byl použit animální model ARDS vyvolaný laváží plic. Statická P-V křivka plic byla měřena s kalibrovanou stříkačkou o objemu 2 L, přičemž byla nejdříve změřena inflační část křivky, následně byla krátce obnovena ventilace a poté byla, po opětovném dosažení konečného objemu plic (V_L) na inflační části křivky, změřena její deflační část. Měření křivky probíhalo postupným zvyšováním a snižováním V_L s krokem 50 a 100 mL za současného měření tlaku v plicích. Na statické P-V křivce plic byl pro potřeby stanovení optimálního mP_{aw} definován tlak, po kterém začne docházet k derecruitmentu alveolů. Část experimentálního protokolu, která je podstatná pro nalezení optimálního mP_{aw} , se skládala ze změření P-V křivky, derecruitmentu plic, recruitment manévru a ventilování na nastaveném mP_{aw} . Proces derecruitmentu, recruitmentu a ventilování byl čtyřikrát opakován s různým mP_{aw} . Hodnoty nastaveného mP_{aw} byly voleny na základě tlaku z P-V křivky plic v náhodném pořadí. Výše popsaným způsobem studie zjistila, že P-V křivka plic může být použita pro nalezení optimálního mP_{aw} , který byl na hodnotě – tlak, po kterém dochází k derecruitmentu plic na deflační části křivky plus 6 cmH₂O. Překážkou pro použití statické P-V křivky plic pro nastavení optimálního mP_{aw} je složitost prováděného manévru a to, že pacient není po dobu měření křivky ventilován.

Autoři Habib, Pyon a Courtney ve studii [39] počítali efektivní poddajnost plic (C_{ef}), která by podle autorů mohla sloužit pro nalezení optimálního nastavení HFOV a tedy i optimálního mP_{aw} . Efektivní poddajnost byla počítána ze změny objemu plic (ΔV_L) vyvolanou změnou mP_{aw} a danou změnou mP_{aw} (ΔmP_{aw}) jako:

$$C_{ef} = \frac{\Delta V_L}{\Delta mP_{aw}}. \quad (2.1)$$

Parametr ΔV_L byl měřen pomocí nekalibrované RIP a ΔmP_{aw} byl odečítán z nastaveného mP_{aw} na ventilátoru. V této studii byl použit animální model ARDS vyvolaný laváží plic. Měření ΔV_L probíhala tak, že byl nastaven $mP_{aw} = 0$ cmH₂O a následně byl mP_{aw} zvednut na určenou hodnotu. Tento postup byl několikrát opakován s různými hodnotami mP_{aw} .

Pro měření pomocí RIP ovšem platí stejné nevýhody jako ve studii [36] popsané v prvním odstavci této sekce (3.1). Další zásadní nevýhodou postupu použitého v této studii je, že měření C_{ef} vyžaduje nežádoucí nastavení mP_{aw} na hodnotu 0 cmH₂O [39], na které může dojít k derecruitmentu plic.

Ve studii [40] bylo zkoumáno, zda na hodnotě mP_{aw} nastavené dle transpulmonálního tlaku (P_L) bude zlepšena oxygenace, ventilace plic a stav hemodynamiky oproti hodnotě mP_{aw} nastavené u HFOV obvyklým způsobem [40]. Při prvním jmenované metodě byl mP_{aw} nastaven na hodnotu P_L měřeného při CMV + 5 cmH₂O, při druhé jmenované metodě byl mP_{aw} nastaven na hodnotu střední tlak při CMV + 5 cmH₂O. Pro porovnání oxygenace na dvou úrovních mP_{aw} byl použit P_aO_2 . Pro porovnání ventilace plic byly použity parametry hustota plicní tkáně, celkový V_L a procentuální zastoupení normálně provzdušněné, slabě provzdušněné, neprovzdušněné a převzdušněné tkáně plic. Pro porovnání stavu hemodynamiky byly použity parametry HR , $mABP$, CVP , $mPAP$, CO , index nitrohrušního krevního objemu, index extravaskulární plicní vody a index end-diastolického objemu pravé komory. V této studii byl použit animální model ARDS vyvolaný laváží plic. Experimentální protokol HFOV se skládal z ventilování zvířat na mP_{aw} nastaveného obvyklým způsobem a následně na hodnotě mP_{aw} podle P_L . Zde popsaná studie zjistila, že ventilování animálního modelu ARDS na mP_{aw} podle P_L bylo spojeno s menší hemodynamickou adverzí a menším přepínáním plic oproti ventilování na obvyklém mP_{aw} . Oxygenace se mezi metodami nastavení mP_{aw} nelišila. Použití P_L v této práci je vhodné, protože P_L nepřímě odráží C [58–59]. Čím je P_L vyšší na daném mP_{aw} , tím je menší C [58–59]. Nevýhodou použití P_L je to, že ve většině případů je odvozován z esofageálního tlaku, o jehož validitě pro stanovení P_L panují pochybnosti [60].

Luecke a spoluautoři ve své studii [41] zkoumali efekt nastavení mP_{aw} podle spodního inflexního bodu P-V křivky plic měřené za statických podmínek. Efekt na organismus byl hodnocen podle parametrů hemodynamiky a ventilace. Použité hemodynamické parametry byly: HR , $mABP$, $mPAP$ a CO . Použité ventilační parametry byly: P_aO_2 , parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi (P_aCO_2), zkratová perfuze, dodávka kyslíku a OI , celkový V_L a procentuální zastoupení normálně provzdušněné, slabě provzdušněné, neprovzdušněné a převzdušněné tkáně plic. Tlak mP_{aw} byl při ventilování zvířete pomocí HFOV postupně nastaven na hodnotu: 1; 1,5; 2; 1,5 a 1 násobek tlaku na spodním inflexním bodu statické P-V křivky plic. Křivka byla měřena pomocí stříkačky o objemu 1,5 L, přičemž plíce byly nafukovány z klidového objemu v krocích 0,1 L až do objemu 1,4 L nebo tlaku v plicích 50 cmH₂O (inflační část křivky), následně byly plíce ve stejných krocích vyfukovány (deflační část křivky). Spodní inflexní bod byl z křivky získán průnikem lineárních extrapolací počáteční a nejstrmější části křivky. Porovnáním hemodynamických a ventilačních parametrů při zaměření se na udržení recruitmentu plic bylo zjištěno, že optimální mP_{aw} leží v blízkosti 1,5 násobku tlaku na spodním inflexním bodu po maximum mP_{aw} . Překážkou pro použití postupu pro

nastavení optimálního mP_{aw} podle této studie je složitost měření P-V křivky plic a to, že pacient není po dobu měření křivky ventilován.

Studie [42] se zabývala použitím daných ukazatelů plicní mechaniky pro nalezení optimálního V_L při HFOV. Optimální V_L je skrze poddajnost plic přímo svázaný s optimálním mP_{aw} . Jako ukazatele plicní mechaniky byly zvoleny parametry: transkutánní CO_2 , dechový objem (V_T) a minutová ventilace při HFOV (MV_{HF}). Dechový objem byl získán dvěma způsoby. Prvním způsobem byla integrace signálu průtoku měřeného u vstupu do respiračního systému (Q_{aw}). Druhým způsobem bylo použití nekalibrované RIP. Minutová ventilace při HFOV byla počítána z V_T získaného integrací a frekvence oscilací (f_o) podle vzorce:

$$MV_{HF} = V_T^2 \cdot f_o. \quad (2.2)$$

Tato studie byla realizována na zaintubovaných uměle ventilovaných novorozencích dostávajících svalová relaxancia. Hledání optimálního V_L bylo započato recruitment manévrem provedeným postupným zvyšováním mP_{aw} každých deset minut o hodnotu 2 cmH₂O až do bodu, kdy dvě po sobě jdoucí zvýšení mP_{aw} nevedly ke zlepšení saturace krve kyslíkem. Po recruitment manévru následovalo postupné snižování mP_{aw} každých deset minut o hodnotu 2 cmH₂O až do stavu, kdy bylo dosaženo úrovně mP_{aw} před recruitment manévrem + 2 cmH₂O. Následně byl mP_{aw} snižován o 1 cmH₂O dokud saturace krve kyslíkem neklesla pod hodnotu 85 % nebo nebylo dosaženo $mP_{aw} = 5$ cmH₂O. Popsaným způsobem bylo ve studii zjištěno, že parametry transkutánní CO_2 , MV_{HF} a V_T jsou použitelné pro nalezení optimálního V_L při HFOV a tudíž optimálního mP_{aw} . Nevýhodou pro použití transkutánního měření CO_2 ve tkáni v této práci je, že neodráží plicní mechaniku. Parametry MV_{HF} a V_T jsou vzájemně svázané skrze f_o , viz Rovnice (2.2). Nevýhodou těchto parametrů je pouze nepřímé reflektování plicní mechaniky a jejich závislost na nastaveném mP_{aw} v situaci, kdy bylo zabráněno změně mechanických parametrů plic [61].

Zannin a spoluautoři se v publikaci [43] věnovali popsání vztahu mezi mP_{aw} a X_{rs} a porovnáním optimálního mP_{aw} nalezeného z: X_{rs} , oxygenace, V_L a V_T . Oxygenace byla hodnocena dle hodnoty poměru saturace krve kyslíkem vůči F_iO_2 . Reaktance byla počítána z tlaku u vstupu do respiračního systému (P_{aw}) a Q_{aw} měřených na proximálním konci endotracheální trubice (ETT). Za zdroj tlakových oscilací nutných pro výpočet X_{rs} byly brány tlakové oscilace generované HFO ventilátorem. Parametr V_L byl brán jako relativní V_L získaný z měření pomocí elektrické impedanční tomografie (EIT). Dechový objem byl získán integrací signálu Q_{aw} . Optimální mP_{aw} založený na X_{rs} byl definován jako nejnižší mP_{aw} , na kterém nedošlo k poklesu X_{rs} . Optimální mP_{aw} z oxygenace byl definován jako mP_{aw} , na kterém bylo nutné zvýšit F_iO_2 o 0,1, aby byla saturace krve kyslíkem udržena v rozmezí 88–94 % + 2 cmH₂O. Optimální mP_{aw} získaný z V_L byl stanoven jako horní inflexní bod deflační části P-V křivky plic. Optimální mP_{aw} založený na V_T byl definován jako nejnižší mP_{aw} , který maximalizoval hodnotu V_T . Ve studii bylo

použito devět předčasně narozených jehňat. Jehňata byla porozena ve 131–132 dni březosti císařským řezem. Experimentální protokol se skládal z recruitment manévru provedeného postupným zvyšováním mP_{aw} o 4 cmH₂O každé dvě minuty až do úrovně, kdy přestalo zvyšování hodnoty saturace krve kyslíkem nebo do maximální hodnoty $mP_{aw} = 34$ cmH₂O. Po recruitment manévru následovalo postupné snižování mP_{aw} o 4 cmH₂O každé dvě minuty až na hodnotu $mP_{aw} = 18$ cmH₂O, poté bylo mP_{aw} snižováno o 2 cmH₂O. Snižování mP_{aw} bylo zastaveno, pokud bylo nutné zvýšit F_iO_2 o 0,1, aby byla saturace krve kyslíkem udržena v rozmezí 88–94 %. Tato studie zjistila, že X_{rs} může být použita pro nalezení optimálního mP_{aw} . Optimální mP_{aw} založený na X_{rs} měl hodnotu blízkou optimálnímu mP_{aw} dle V_L a V_T , podle oxygenace byl optimální mP_{aw} významně nižší. Nevýhodou X_{rs} pro nastavování je potřeba přidání dalšího prvku do patientského okruhu HFO ventilátoru a nutnost ventilace na $f_o = 5$ Hz. Nevýhodou použití V_L je měření pouze relativní hodnoty objemu EIT a nevýhody V_T byly popsány v předchozím odstavci.

Pro nastavení mP_{aw} v této práci byla z výše uvedených metod vybrána metoda používající X_{rs} . Tato volba vychází z kritéria reflektování plicní mechaniky (poddajnosti plic) a snadnosti použití v klinické praxi.

3.2 Vztah mezi reaktancí a poddajností plic

Studie [11, 43] ukázaly, že X_{rs} měřená pomocí techniky vynucených oscilací (FOT, viz sekce 2.2) je slibným nástrojem pro posouzení mechaniky respiračního systému při HFOV. Reaktance je při FOT zjištěna z vysokofrekvenčních tlakových oscilací aplikovaných na vstup respiračního systému a z vyvolaného průtoku. Reaktance je svázána s poddajností plic (C), inertancí dýchacích cest (L) a frekvencí tlakových oscilací f_o dle rovnice:

$$X_{rs} = 2 \cdot \pi \cdot f_o \cdot L - \frac{1}{2 \cdot \pi \cdot f_o \cdot C}. \quad (2.3)$$

Inertance reprezentuje tendenci částic plynu setrvávat v pohybu a závisí na vlastnostech použité ventilační směsi a geometrických vlastnostech proximálních dýchacích cest [62]. Frekvence tlakových oscilací určuje senzitivitu X_{rs} vůči změnám mechaniky plic v různých oblastech respiračního systému [63]. Reaktance X_{rs} měřená na $f_o = 5$ Hz je senzitivní indikátor změn v mechanice periferní oblasti plic [63–66]. Za předpokladu konstantní ventilační frekvence a proximálních dýchacích cest s konstantními rozměry a neměnným tvarem lze považovat změny L za minimální. První člen v Rovnici (2.3) proto může být považován za konstantu. Za tohoto předpokladu je hodnota X_{rs} definovaná Rovnicí (2.3) přímo úměrná hodnotě C ventilované soustavy. Vyšší hodnota C znamená i vyšší (méně negativní) hodnotu X_{rs} .

Při standardní konfiguraci FOT jsou vysokofrekvenční tlakové oscilace generovány zařízením připojeným k inspirační větvi patientského okruhu a průtok je měřen u vstupu do respiračního systému. Bylo však ukázáno, že při HFOV mohou být pro měření X_{rs}

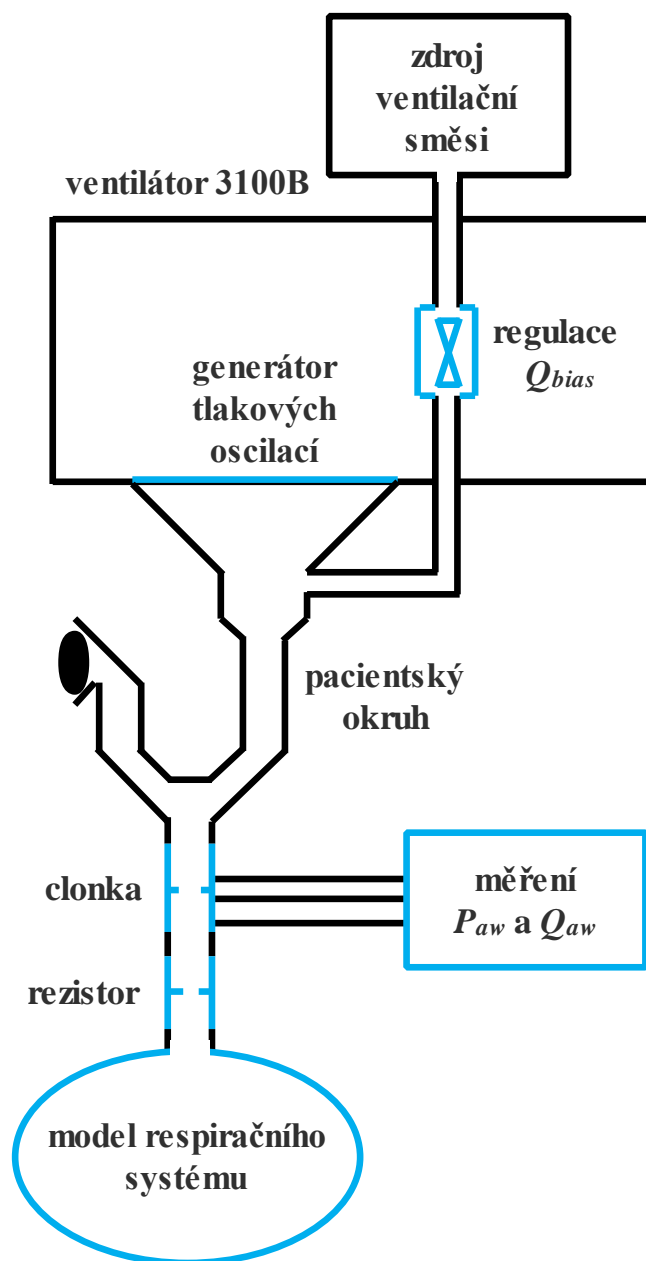
použity tlakové oscilace generované samotným HFO ventilátorem [11, 43]. Tato metoda byla ovšem úspěšně použita pouze u malých animálních modelů (králíci, předčasně narozená jehňata), jejichž parametry respiračního systému odpovídají neonatálním pacientům. Použití metody nebylo potvrzeno u větších fyzických nebo animálních modelů, které by korespondovaly s pediatrickými a dospělými pacienty.

3.3 Laboratorní experiment

3.3.1 Metody

Schéma laboratorního experimentu je uvedeno na Obrázku 3.1. Při experimentu byl použit HFO ventilátor 3100B se standardním patientským okruhem pro dospělého pacienta. Patientský okruh byl připojený ke skleněné nádobě, která reprezentovala model respiračního systému. Konstantní objem nádoby určoval modelovanou poddajnost C . Postupně byly ventilovány skleněné rigidní nádoby o objemu 54; 35 a 25 L, které reprezentovaly respirační systém s $C = 37; 24$ a 17 mL/cmH₂O. Měření bylo realizováno ve dvou fázích, bez přidaného rezistoru a s přidaným parabolickým rezistorem Rp5 (Michigan Instruments, Grand Rapids, USA), který simuloval navýšení průtočného odporu (R) dýchacích cest. Při laboratorním experimentu byly použity následující ventilační parametry: průtok ventilační směsi patientským okruhem $Q_{bias} = 30$ L/min, poměr inspiria k expiriu $I:E = 1:1$, ventilační $f_o = 5$ Hz, $mP_{aw} = 12$ cmH₂O a amplituda tlakových oscilací $\Delta P = 20$ cmH₂O. Ventilační parametry byly nastaveny dle [67]. V klinické praxi se hodnoty mP_{aw} a ΔP nastavují při zahájení ventilace pomocí HFOV tak, aby se dosáhlo fyziologických hodnot P_{aO_2} a P_{aCO_2} . Tlak a průtok vzduchu u vstupu do respiračního systému (P_{aw} , Q_{aw}) byly zaznamenány na vstupu do modelu pomocí měřicího systému iMon, který byl vyvinut na Fakultě biomedicínského inženýrství, ČVUT v Praze speciálně pro monitoraci HFOV [68]. Průtok Q_{aw} byl měřen jako tlaková diference na clonece, která byla zkalibrována pro odpovídající průtoky. Oba signály byly zaznamenány se vzorkovací frekvencí $f_s = 1000$ Hz.

Reaktance X_{rs} byla počítána na základě výkonové spektrální hustoty tlaku S_{xx} a křížové výkonové spektrální hustoty průtoku a tlaku S_{yx} . Spektrální hustoty byly počítány ze signálů tlaku P_{aw} a průtoku Q_{aw} při použití oken šířky 2 sekundy, která klouzala po signálech s periodou 1 sekunda. V oknech byla od signálů odečtena jejich průměrná hodnota v časové oblasti s cílem odstranit stejnosměrnou složku z frekvenční oblasti. Obě spektrální hustoty S_{xx} a S_{yx} byly vypočteny pomocí Welchovy metody průměrování modifikovaných periodogramů (viz sekce 2.3). Při výpočtu spektrálních hustot byly části obou signálů obsažených v okně rozděleny do osmi z 50 % se překrývajícími segmentů a každý segment byl vyfiltrován Hammingovým oknem.



Obr. 3.1: Schéma realizovaného laboratorního experimentu pro ověření, zda X_{rs} odráží C .

Ve vypočtených spektrálních hustotách S_{xx} a S_{yx} byla nalezena frekvence s maximálním výkonem f_{max} . Tato frekvence odpovídá první harmonické frekvenci oscilací generovaných ventilátorem, která byla nastavena na nominální frekvenci $f_o = 5$ Hz. Dalším krokem ve výpočtu X_{rs} bylo vypočtení amplitudy Z_{mag} a úhlu Z_{ang} impedance respiračního systému dle rovnic [51]:

$$Z_{mag} = \frac{S_{xx}(f_{max})}{|S_{yx}(f_{max})|}, \quad (2.4)$$

$$Z_{ang} = -\tan^{-1} \left\{ \frac{\text{Im} [S_{yx} (f_{max})]}{\text{Re} [S_{yx} (f_{max})]} \right\}. \quad (2.5)$$

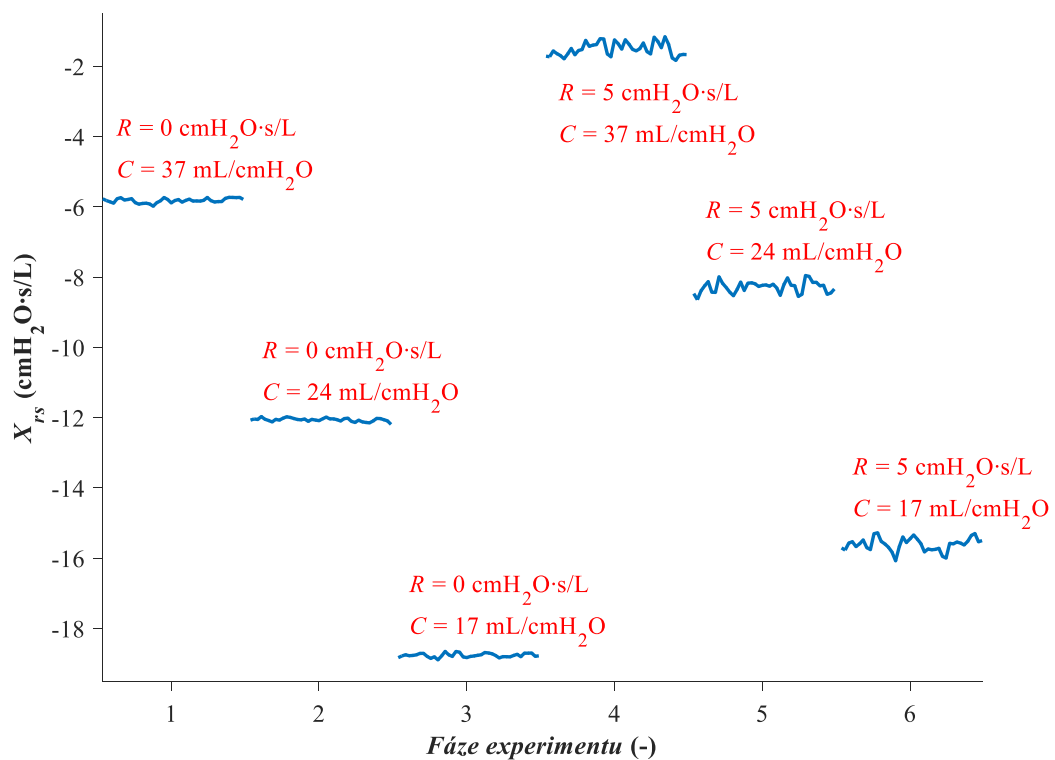
Reaktance byla pak vypočtena převodem impedance respiračního systému z polárních souřadnic do kartézských:

$$X_{rs} = Z_{mag} \cdot \sin(Z_{ang}). \quad (2.6)$$

Pro výpočet X_{rs} byl použit postup publikovaný v [51]. Pro zpracování signálů P_{aw} a Q_{aw} a výpočet X_{rs} byl použit software MATLAB (MathWorks, Natick, USA). Funkci použitou pro výpočet X_{rs} je možno nalézt na přiloženém CD v adresáři *Matlab\Reactance* pod názvem *ImpedanceCalculation.m*. Ve shodném adresáři je také možno nalézt funkci *PressureToFlow.m*, která je v *ImpedanceCalculation.m* použita.

3.3.2 Výsledky

Průběh X_{rs} je zachycen na Obrázku 3.2 při měření modelované respirační soustavy bez ($R = 0 \text{ cmH}_2\text{O}\cdot\text{s/L}$) a s přidáním rezistoru Rp5 ($R = 5 \text{ cmH}_2\text{O}\cdot\text{s/L}$) a se třemi velikostmi skleněné nádoby: 54 L, 35 L a 25 L. Reaktance X_{rs} stanovená z tlaku P_{aw} a průtoku Q_{aw} v respiračním okruhu klesala s hodnotou objemu použité rigidní nádoby, a tedy i s klesající C . Při měření s přidáním rezistoru byly pozorovány vyšší hodnoty X_{rs} než při měření bez rezistoru.



Obr. 3.2: Průběh X_{rs} v jednotlivých fázích experimentu při různých kombinacích R a C .

Průměrné hodnoty X_{rs} pro jednotlivé objemy použitých rigidních nádob jsou shrnuty v Tabulce 3.1 při měření bez a s přidaným rezistorem. V Tabulce 3.1 je spolu s průměrem uvedena také směrodatná odchylka.

Tabulka 3.1: Shrnutí vypočtených hodnot X_{rs}

Objem rigidní nádoby (L)	bez rezistoru		s rezistorem	
	průměr (cmH ₂ O·s/L)	SD* (cmH ₂ O·s/L)	průměr (cmH ₂ O·s/L)	SD* (cmH ₂ O·s/L)
54	-5,82	0,06	-1,56	0,17
35	-12,07	0,05	-8,26	0,17
25	-18,76	0,06	-15,62	0,17

*SD (Standard Deviation) je zkratka pro směrodatnou odchylku.

3.4 Diskuze

Výsledky provedeného laboratorního experimentu prokazují možnost sledování trendu C ventilované soustavy během HFOV pomocí zvolené metody využívající X_{rs} . Dle modelů do celkové C respiračního systému přispívaly i periferní části plicí [69]. Laboratorní experiment byl realizován s využitím definovaných modelů respirační soustavy s různými hodnotami C a R . Pomocí zpracování signálu tlaku P_{aw} a průtoku Q_{aw} byla vypočtena X_{rs} ventilovaného fyzikálního modelu a bylo ukázáno, že hodnota změny X_{rs} reflektovala změnu C modelu.

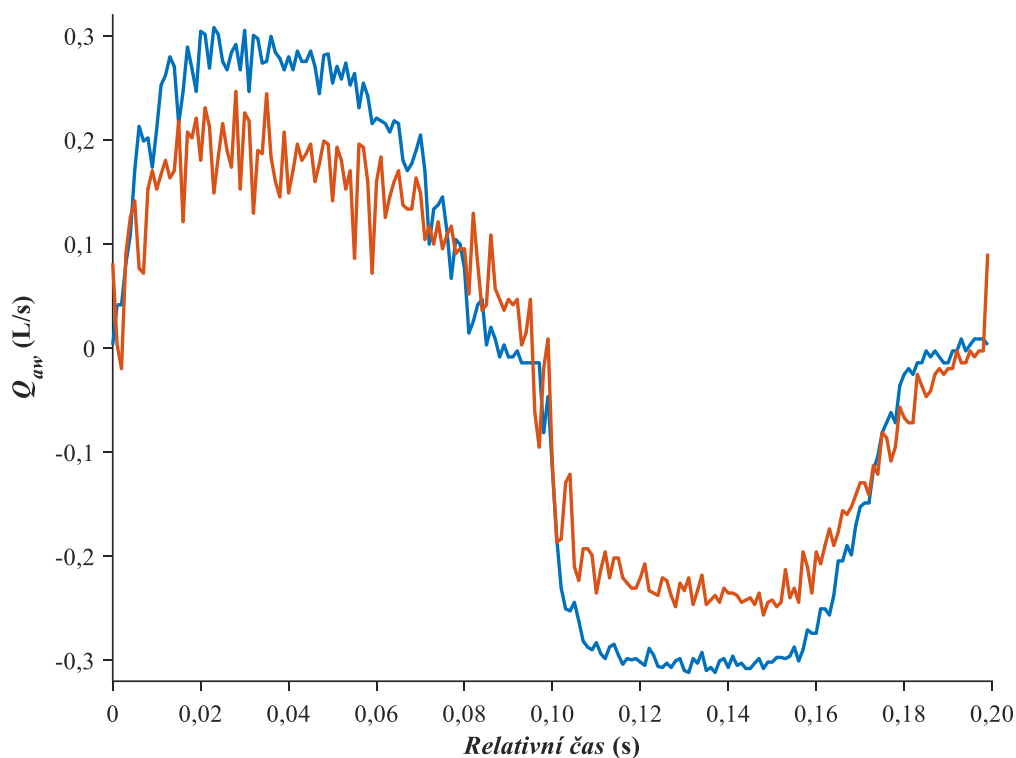
Z výsledků laboratorního experimentu bylo rovněž zřejmé, že sledování změny C při HFOV bylo možné i při různých hodnotách průtočného odporu R . Přidání parabolického rezistoru Rp5 do modelované respirační soustavy, který simuloval zvýšení R dýchacích cest, mělo za následek zvýšení hodnoty měřené X_{rs} při porovnání ventilace stejných rigidních nádob v modelové situaci s a bez přidaného odporu Rp5. Inertance L trubice kruhového průřezu je nepřímo úměrná jejímu průřezu. Přidáním rezistoru Rp5 do modelu respiračního systému vznikne zúžení, které se kromě zvýšení R projevilo také jako zvýšení L a tomu odpovídající nárůst X_{rs} , viz vztah (2.3) v sekci 3.2. Nicméně v klinické praxi by nemělo u ventilovaných pacientů docházet k výrazným změnám R dýchacích cest během krátkého časového intervalu nastavování mP_{aw} . Za tohoto předpokladu lze vliv R na X_{rs} zanedbat.

In vitro experiment s rigidní skleněnou nádobou umožnil vyhodnocení metody měření X_{rs} pro účely sledování trendu C za stabilních podmínek. Publikované studie zabývající se analýzou výkonové spektrální hustoty tlaku a průtoku ve ventilačním okruhu byly provedeny na malých laboratorních zvířatech: králicích a předčasně narozených jehňatech. Před aplikováním metody měření X_{rs} na velký animální model bylo žádoucí metodu vyhodnotit za stabilních podmínek dobře definovaného fyzikálního modelu respiračního systému, jehož C odpovídala pediatrickým a dospělým pacientům.

Výsledky laboratorního experimentu jsou v souladu se studiemi [11; 43] a naznačují, že vybraná metoda měření X_{rs} je vhodná pro analýzu plicní mechaniky velkých laboratorních zvířat.

Hodnoty směrodatné odchylky X_{rs} byly velmi nízké (viz Tabulka 3.1), což svědčí o dobré robustnosti algoritmu pro výpočet X_{rs} . Kmitání X_{rs} okolo průměrné hodnoty je způsobeno šumem v měřených signálech P_{aw} a Q_{aw} . Z Tabulky 3.1 je zřejmé, že přidání rezistoru Rp5 do ventilované soustavy mělo za následek zvýšení hodnoty směrodatné odchylky X_{rs} . Toto zvýšení je způsobeno nárůstem amplitudy šumu v signálu průtoku po přidání rezistoru, viz Obrázek 3.3, na kterém se nachází porovnání signálů Q_{aw} bez a s přidaným rezistorem v průběhu jednoho dechového cyklu. Průtok vykreslený modrou barvou byl zaznamenán před přidáním rezistoru a průtok vykreslený oranžovou barvou byl zaznamenán po přidání rezistoru.

Zvolená metoda měření X_{rs} při HFOV je dostatečně jednoduchá pro použití u lůžka pacienta. Jediným prvkem přidaným do patientského okruhu je clonka pro měření P_{aw} a Q_{aw} a celý systém se skládal pouze z clonky, senzorů, digitalizačního hardwaru a měřicího notebooku s vyhodnocovacím software [68]. V klinické praxi by bylo dostačující jakékoli standardní monitorovací zařízení schopné měřit P_{aw} a Q_{aw} . Možnou nevýhodou vybrané metody je zvýšení R ventilované soustavy a mrtvého prostoru při přidání clonky do patientského okruhu. Limitací zvolené metody je potřeba ventilace pacienta na $f_o = 5$ Hz pro správný výpočet X_{rs} u ventilátoru 3100B z důvodu nedostatečného množství informace na 5 Hz při ventilaci s odlišnou dechovou frekvencí. U dalších typů vysokofrekvenčních ventilátorů toto nemusí být problém, protože tlak a průtok generovaný ventilátorem může obsahovat dostatečné množství informace i na frekvenci 5 Hz [68].



Obr. 3.3: Porovnání signálů Q_{aw} s rezistorem Rp5 a bez. Modrou barvou je zobrazen průtok bez rezistoru, oranžovou barvou je zobrazen průtok s rezistorem.

Vybraná metoda umožňuje stanovení X_{rs} s ohledem na L a R , její praktická aplikace je omezena na manévry, v jejichž průběhu je změna C dominantním parametrem ovlivňujícím mechaniku respiračního systému. Příkladem takového manévru je optimalizace mP_{aw} v iničiální fázi HFOV nebo jeho přehodnocení v průběhu ventilace. Další výhodou použití X_{rs} může být vyhodnocení efektivity recruitment manévru, který je běžně realizován jako postupné zvyšování a následné snižování mP_{aw} za současného sledování fyziologických parametrů [70]. V takovýchto situacích, kdy mohou být L a R respiračního systému považovány za konstantní poskytuje měření X_{rs} rychlejší reakci oproti standardním metodám využívající měření výměny dechových plynů. Maximální C a maximální eliminace oxidu uhličitého z plic jsou značně korelované [71], z toho důvodu může X_{rs} indikovat vhodnost provedeného kroku v optimalizaci mP_{aw} . Suter a další [72] popsali, že u dospělých pacientů s atelektatickým onemocněním plic, nedostatečná ventilace plic i přepínání plic negativně ovlivnily C . Změny ve funkční reziduální kapacitě plic v průběhu recruitment manévru mají vliv na C , protože se pozice ventilace pohybuje podél inflační a deflační větve tlakově-objemové křivky plic [73]. Snižování X_{rs} tudíž indikuje posun ventilace mimo lineární oblast tlakově-objemové křivky plic, jinými slovy je schopna detekovat počínající kolaps či přepínání plic.

4 Optimální ventilace a hemodynamický práh

Tato kapitola je věnována hlavnímu cíli práce a třetímu a čtvrtému dílčímu cíli práce. Kapitola se tedy zabývá nalezením optimálního středního tlaku u vstupu do respiračního systému (mP_{aw}) dle reaktance respiračního systému měřené na frekvenci tlakových oscilací $f_o = 5$ Hz (X_{rs}) a dle oxygenace vyjádřené pomocí parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi (P_aO_2). Tento tlak je v práci nazýván optimální střední tlak ventilace (P_{vent}). Dále je v kapitole popsáno stanovení mP_{aw} , po kterém začne docházet k hemodynamické adverzi a jeho porovnání s P_{vent} . Tlak mP_{aw} , jehož překročení začalo způsobovat hemodynamickou adverzi, je v práci nazýván prahový mP_{aw} pro hemodynamiku (P_{hem}). Popsané tlaky byly stanoveny při experimentech na animálním modelu zdravých plic a ARDS.

4.1 Metody

4.1.1 Příprava zvířete a experimentální protokol

Animální experimenty byly realizovány ve spolupráci s Fyziologickým ústavem 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze jako součást širšího projektu pokusů s názvem Vliv vysokofrekvenční oscilační ventilace na hemodynamické a metabolické parametry v podmínkách experimentálního modelu ARDS. Animální experimenty byly schváleny Odbornou komisí pro práci s pokusnými zvířaty Univerzity Karlovy v Praze, 1. lékařské fakulty. Do uvedeného projektu a souhlasného stanoviska odborné komise je možno nahlédnout v Příloze B. Do práce bylo zahrnuto celkem 8 samic prasete domácího (*Sus scrofa domestica*).

Medikace

Zvířata byla v průběhu experimentu udržována v celkové anestezii s myorelaxací. Před podáním anestetik byla zvířata premedikována pomocí azaperonu (2 mg/kg intramuskulárně (IM)) nebo midazolamu (0,1–0,2 mg/kg IM) a atropinu (0,05–0,10 mg/kg IM). Celková anestezie byla zahájena ketaminem (20 mg/kg IM), po kterém následoval iniciální bolus propofolu (2 mg/kg intravenózně (IV)) a morfinu (0,1 mg/kg IV). Zvířata byla následně umístěna do supinační polohy na vyhřívanou podložku, pomocí které byla udržována tělesná teplota v normálním rozsahu (38–39 °C), ETT s manžetou o vnitřním průměru 7,5 mm byla provedena intubace a zvířata byla připojena ke konvenčnímu ventilátoru (Hamilton G5, Hamilton Medical, Bonaduz, Švýcarsko). Celková anestezie byla udržována kontinuální infuzí propofolu (8–10 mg/kg/hod IV) a morfinu (0,1 mg/kg/hod IV). Pro snížení koagulace krve byl kontinuální infuzí podáván heparin (40 IU/kg/hod IV). Myorelaxace byla navozena a udržována pomocí myorelaxans

pipecuronium (bolus 4 mg IV každých 45 min). Z důvodu udržování centrálního žilního tlaku v rozsahu 6–7 mmHg byl zvířatům IV infuzí podáván fyziologický roztok v iniciální dávce o objemu 1000 mL následovanou kontinuální dávkou 250 mL/hod.

Monitorované parametry

Pro potřeby monitorování hemodynamiky zvířat byla provedena arteriální a venózní kanylace. Invazivní arteriální tlak (*ABP*, *a. femoralis*), tlak v *a. pulmonalis* (*PAP*), centrální žilní tlak (*CVP*, *v. jugularis interna*), tepová frekvence (*HR*) a tlak ventilační směsi u vstupu do respiračního systému (P_{aw}) byly měřeny patientským monitorem BSM 6000 (Nihon Kohden Corporation, Tokio, Japonsko).

Srdeční výdej (*CO*) byl měřen zařízením PV Tool (Transonic Systems, Ithaca, USA). Pro měření saturace smíšené žilní krve kyslíkem (S_vO_2 , *a. pulmonalis*) byl použit přístroj Vigilance Monitor (Edwards Lifesciences, Irvine, USA). Parametry ze zařízení PV Tool, Vigilance Monitor a P_{aw} z patientského monitoru BSM 6000 byly z důvodu extrakce oblastí zájmu zaznamenávány systémem LabChart (AD Instruments, Oxford, UK), viz sekce 4.1.3.

Parciální tlak kyslíku (P_aO_2), parciální tlak oxidu uhličitého (P_aCO_2) a *pH* krve byly měřeny v arteriální krvi zařízením CDI 500 (Terumo, Tokio, Japonsko), které bylo před zahájením experimentu zkalibrováno podle laboratorního analyzátoru krevních plynů AVL Compact 2 (Roche, Basilej, Švýcarsko). Zařízení CDI 500 využívá pro měření optický senzor, který byl umístěn na vytvořený extrakorporální arteriovenózní zkrat mezi *a. femoralis* a *v. femoralis*.

Objemový průtok ventilační směsi u vstupu do respiračního systému (Q_{aw}) a P_{aw} byly zaznamenávány měřicím systémem iMon vyvinutém speciálně pro monitoraci HFOV [68]. Tlak P_{aw} zaznamenávaný více zařízeními a Q_{aw} byly měřeny ve clonce umístěné mezi patientským okruhem HFO ventilátoru a ETT, Q_{aw} byl získán přepočtem z tlakové diference přes obstrukci ve clonce. Zařízení iMon zaznamenávalo data pouze při ventilaci zvířete pomocí HFOV.

Všechny výše uvedené parametry byly měřeny kontinuálně se vzorkovacími frekvencemi (f_s) odvislými od měřicího zařízení. Vzorkovací frekvence jednotlivých zařízení jsou uvedeny v Tab. 4.1. Tlak P_{aw} byl zaznamenáván více zařízeními z důvodu extrakce oblastí zájmu z dat z jednotlivých zařízení, viz sekce 4.1.3.

Tabulka 4.1: Vzorkovací frekvence f_s jednotlivých měřicích zařízení

Měřicí zařízení	f_s (Hz)
BSM 6000	125
LabChart	400
CDI 500	0,1667
iMon	1000

Experimentální protokol

Experiment se skládal ze dvou fází oddělených laváží plic, ve kterých bylo zvíře ventilováno pomocí HFOV. Laváž plic slouží k indukci nedostatečnosti surfaktantu v plicích, čímž dojde k navození ARDS. V první fázi experimentu byl tedy ventilován animální model zdravé plíce a ve druhé fázi experimentu byl ventilován animální model ARDS. Na začátku a konci obou fází byly do signálů P_{aw} a pH vloženy synchronizační značky pomocí zastavení tlakových oscilací na HFO ventilátoru po dobu 5 sekund a bolusu bikarbonátu (1 mEq/mL, 20 mL) před senzor zařízení CDI 500. Synchronizační značky byly do dat vkládány z důvodu extrakce oblastí zájmu z dat, viz sekce 4.1.3.

Subjekt byl nejdříve stabilizován CMV a následně přepojen na HFOV (3100B), čímž byla započata první fáze experimentu. Přepojení bylo realizováno, pokud byl subjekt normoxemický ($P_aO_2 = 73\text{--}92$ mmHg) a normokapnický ($P_aCO_2 = 35\text{--}44$ mmHg) [74]. Nastavení HFO ventilátoru bylo následující: $f_o = 5$ Hz, poměr inspiria k expiriu $I:E = 1:1$, průtok ventilační směsi patientským okruhem $Q_{bias} = 40$ L/min, nastavení frakce kyslíku v inspirované ventilační směsi F_iO_2 bylo zachováno z CMV a amplituda tlakových oscilací ΔP byla nastavena tak, aby byla udržena hodnota P_aCO_2 z CMV. V průběhu celé první fáze experimentu bylo výše uvedené nastavení ventilátoru zachováno. Tlak mP_{aw} byl na HFO ventilátoru iniciálně nastaven na hodnotu 8 cmH₂O. Poté byl mP_{aw} každých deset minut zvyšován o hodnotu 2 cmH₂O až do stavu vážné hemodynamické adverze. Zvyšování mP_{aw} bylo konkrétně zastaveno, pokud nastala alespoň jedna z možností: $HR \geq 160$ bpm, střední invazivní arteriální tlak $mABP \leq 50$ mmHg, nebo střední tlak v *a. pulmonalis* $mPAP \geq 35$ mmHg. Po zastavení zvyšování, byl mP_{aw} každých deset minut snižován o hodnotu 2 cmH₂O až na počáteční hodnotu 8 cmH₂O, následně byl subjekt přepojen zpět na CMV a byla provedena laváž plic. Přepojením na CMV byla ukončena první fáze experimentu.

Laváž plic byla provedena s fyziologickým roztokem, do kterého byl v koncentraci 0,05 % přidán neiontový detergent Triton X-100. Výsledný roztok o teplotě 37 °C byl aplikován v objemu 30–40 mL/kg. Pro navození ARDS byla nejdříve provedena dvojnásobná laváž plic následovaná stabilizační periodou o délce 1 hod. Subjekty byly přepojeny zpět na HFOV, pokud po stabilizační periodě vykazovaly známky těžkého ARDS ($P_aO_2/F_iO_2 < 100$ mmHg na hodnotě $PEEP \geq 5$ cmH₂O) [4]. Pokud subjekty známky těžkého ARDS nevykazovaly, byla provedena další laváž plic a výše uvedený postup byl opakován. Po přepojení subjektu na HFOV byla zahájena druhá fáze experimentu.

Ve druhé fázi bylo nastavení HFO ventilátoru následující: $f_o = 5$ Hz, $I:E = 1:1$, $Q_{bias} = 40$ L/min, nastavení F_iO_2 bylo zachováno z CMV a ΔP byla nastavena tak, aby byla udržena hodnota P_aCO_2 z CMV. V průběhu celé druhé fáze experimentu bylo výše uvedené nastavení ventilátoru zachováno. Tlak mP_{aw} byl na HFO ventilátoru iniciálně nastaven na hodnotu 18 cmH₂O. Poté byl mP_{aw} každých deset minut zvyšován o hodnotu

2 cmH₂O až do stavu vážné hemodynamické adverze. Zvyšování mP_{aw} bylo konkrétně zastaveno, pokud nastala alespoň jedna z možností: $HR \geq 180$ bpm, $mABP \leq 50$ mmHg, nebo $mPAP \geq 45$ mmHg. Po zastavení zvyšování, byl mP_{aw} každých deset minut snižován o hodnotu 2 cmH₂O až na počáteční hodnotu 18 cmH₂O a následně byl subjekt přepojen zpět na CMV. Přepojením na CMV byla ukončena druhá fáze experimentu.

Po ukončení experimentu bylo zvíře usmrceno podáním chloridu draselného za současného pokračování infuze propofolu a morfinu a bolusů pipecuronium.

4.1.2 Extrakce experimentálních dat

Měřicí zařízení použitá v průběhu experimentu zaznamenávala data do typů souborů .mwf a .txt se způsobem organizace dat uvnitř souborů specifickým pro dané zařízení. Z důvodu zjednodušení další práce s daty a sjednocení organizace dat byla z původních souborů extrahována pomocná data (např. čas začátku a konce experimentu), signály obsahující záznam průběhu daného parametru a časový vektor. Jednotlivé signály s časovým vektorem a pomocnými daty byly následně uloženy do pracovního typu souboru .mat. Soubor typu .mat je nativním typem souboru v softwaru MATLAB sloužícím pro ukládání dat. Pro extrakci dat byly použity skripty napsané v programovém prostředí MATLAB.

Extrakce dat z BSM 6000

Pro extrakci dat ze zařízení BSM 6000 byl použit skript, který je možno nalézt na příloženém CD v adresáři *Matlab\FilesToMat* pod názvem *MakeMatBsm_v1_1.m*. Tento skript při svém běhu využívá funkce *MwfHeaderRead*, *MwfHeaderCheck* a *MwfSignal*, které jsou na příloženém CD přítomny společně se skriptem. Skript po svém spuštění nejprve pomocí modálního okna uživatele vyzve k výběru souborů .mwf a na základě zadaného vstupu je konkatenační vytvořena cesta k souborům včetně jejich názvů. Cesta k souborům je argumentem funkce *MwfHeaderRead*, která vyčítá data z hlavičky souborů .mwf. Vyčítání hlavičky je realizováno postupným iterováním přes řídicí bajty hlavičky, dokud není nalezen bajt s hodnotou 30 decimálně, který označuje začátek části souboru se signály. Řídicí bajty označují začátek sekce hlavičky obsahující logicky uzavřený celek informací. Každá sekce hlavičky je vyčtena samostatně, a pokud obsahuje užitečnou informaci, je tato informace uložena a vrácena.

Po vyčtení hlavičky je zavolána funkce *MwfHeaderCheck*, která jako argumenty přijímá vyčtené hlavičky dvou po sobě jdoucích souborů .mwf. Funkce *MwfHeaderCheck* vzájemně porovnává informace obsažené ve dvou hlavičkách a jsou-li informace shodné, je vrácena logická jednička, v opačném případě je vrácena logická nula. Logická jednička značí, že po sobě jdoucí soubory .mwf byly zaznamenány v průběhu jednoho experimentu, což znamená, že skript může dále pokračovat. Logická nula značí opačnou situaci a nutnost zastavit běh skriptu. Před zastavením běhu skriptu je uživatel informován, které soubory na sebe navazují a vyzván, aby při dalším spuštění skriptu

vybral pouze vzájemně navazující skupinu souborů. Skript dále kontroluje, zda se signály s nejmenší délkou bloku dat a největší vzorkovací periodou nacházejí na shodné pozici v souboru. Délka bloku dat znamená, po kolika vzorcích zařízení BSM 6000 signály ukládalo. Platí, že čím menší délka bloku dat signálu tím větší vzorkovací perioda signálu, čehož je při výše popsané kontrole využito. Poté je realizována kontrola počtu různých vzorkovacích period přítomných v souboru, ty mohou být maximálně dvě, a kontrola, zda je delší vzorkovací perioda dvounásobkem kratší. Tato kontrola vychází ze specifikace BSM 6000. Pokud některá ze dvou posledních kontrol selže, je indikována chyba a zastaven běh skriptu.

Po uvedených kontrolách je provedena samotná extrakce dat ze souborů .mwf. V první části extrakce probíhá inicializace proměnných a převod názvů signálů a jejich jednotek z číselné reprezentace do lidsky čitelné podoby. Za převod názvů a jednotek zodpovídá funkce *MwfSignal*. Ve druhé části extrakce dat je iterováno přes uživatelem zvolené soubory, které jsou jeden po druhém otvírány a načítány do paměti počítače. Po načtení daného souboru jsou v rámci vnořeného cyklu vybrány signály s danou délkou bloku dat a je pro ně připraven časový vektor. V dalším vnořeném cyklu je iterováno přes vybrané signály, kdy je nejdříve připraven vektor s pozicemi vzorků signálu v souboru, který je následně použit pro extrakci vzorků z reprezentace souboru v paměti počítače. V dalším kroku jsou vzorky přepočítány na jejich reálné hodnoty a společně s časovým vektorem uloženy na příslušnou pozici vektoru držícího signály ze všech souborů. Po vyčtení dat ze všech souborů jsou vektory držící celé signály oříznuty o nulové hodnoty na jejich koncích a jsou připravena pomocná data pro uložení se signálem. Na závěr běhu skriptu je zkontrolována časová návaznost mezi částmi signálů z jednotlivých souborů a v případě, že je nalezen časový rozestup větší než jeden a půl násobek vzorkovací periody, je tento časový rozestup vyplněn příslušným počtem nul. Poté je připravena poslední část pomocných dat k signálu a signál je společně s pomocnými daty uložen. Po uložení všech zaznamenaných signálů je běh skriptu úspěšně ukončen.

Extrakce dat z LabChart

Pro extrakci dat ze zařízení LabChart byl použit skript *MakeMatLabchart_v7_0.m*, který je přítomen na příloženém CD v adresáři *Matlab\FilesToMat*. Po spuštění skriptu je nejdříve uživatel vyzván, aby pomocí zobrazeného modálního okna vybral soubory .txt obsahující data z daného experimentu a aby zadal číslo experimentu (prasete). Následně je realizována extrakce signálů ze zvolených souborů .txt. Pro úspěšnou extrakci signálů bylo nutné vyřešit tři základní problémy: (1) přítomnost hlavičky na několika místech v souborech, (2) vyčítání atypicky uložených tlakově-objemových smyček z levé srdeční komory a (3) nedostatečnou velikost paměti RAM pro uložení celé délky všech signálů. První problém byl vyřešen použitím cyklu, který je opakován do dosažení konce souboru, a použitím funkce *textscan*, která vyčítá data ze souboru .txt. Funkce *textscan* čte řádky souboru, dokud nenarazí na řádek, který není možné specifikovaným formátem přečíst,

což indikuje přítomnost hlavičky. Druhý problém byl vyřešen očekáváním řetězce znaků na konci formátu pro čtení dat funkcí *textscan*. Řetězec znaků je v případě přítomnosti dat tlakově-objemových smyček z levé srdeční komory naplněn a data jsou pak dále zpracována. Poslední problém s velikostí paměti RAM byl vyřešen průběžným ukládáním vyčtených signálů na disk počítače a jejich vymazáním z paměti RAM. Ukládání signálů bylo realizováno po sekcích načtených při jednom zavolání funkce *textscan*. Maximální velikost sekce byla empiricky limitována tak, aby nedošlo k přetečení paměti RAM o velikosti 8 GB.

Samotná extrakce signálů probíhá dále popsáním způsobem uvnitř cyklu, který iteruje přes uživatelem zvolené soubory a postupně je otvírá pro čtení. Přes otevřený soubor je v cyklu iterováno po jednotlivých sekcích se signály až do jeho konce. Ze souboru je nejdříve po jednotlivých řádcích souboru vyčtena hlavička. Vyčítání hlavičky je řízeno možností převést začátek aktuálního řádku na číslo, přičemž je předpokládáno, že všechny řádky hlavičky začínají slovem a všechny řádky se signály začínají číslem. Čtení hlavičky je tedy realizováno do prvního řádku začínajícího číslem a po jejím celém vyčtení jsou uloženy následující informace: vzorkovací perioda, datum počátku záznamu signálů, názvy signálů, rozsah hodnot signálů a fyzikální jednotky signálů. Informace v hlavičce jsou vždy platné pouze pro segment se signály nacházející se mezi aktuálně vyčtenou a další hlavičkou. Po uložení informací z hlavičky je specifikován formát jednotlivých řádků v segmentu obsahující signály. Specifikace formátu je nutná pro funkci *textscan*. Použitý formát řádků se odvíjí od toho, zda je v segmentu se signály přítomen i signál s datem záznamu, který musí být čten jako řetězec znaků a nikoli jako číslo z důvodu použití lomítek v datu. Po specifikování formátu je nastavena maximální velikost sekce pro čtení signálů ze souboru a je realizováno samotné čtení signálů pomocí funkce *textscan*. Z vyčtených signálů je následně odstraněn signál s datem, pokud byl přítomen, a jsou zpracovány tlakově-objemové smyčky z levé srdeční komory.

Zpracování tlakově-objemových smyček je provedeno v následujících krocích. Za prvé jsou zjištěny indexy naplněných řetězců znaků z konce formátu řádků. V případě, že jsou všechny řetězce znaků prázdné, tlakově-objemové smyčky nebyly v sekci se signály přítomny a zpracování je tak ukončeno. V opačném případě následuje druhý krok zpracování, kterým je rozdělení řetězce znaků na části obsahující údaje: pořadové číslo tlakově-objemové smyčky, její hodnotu a časovou periodu mezi aktuální a předchozí smyčkou. Po rozdělení je zkontrolováno, zda naplněný řetězec znaků skutečně obsahoval tlakově-objemovou smyčku a jsou zjištěny indexy potvrzených řetězců se smyčkami. Pokud existuje alespoň jeden řetězec s tlakově-objemovou smyčkou, pak zpracování pokračuje třetím krokem, kterým je převod výše uvedených údajů o smyčce do číselné podoby a jejich uložení do připravené struktury. V posledním kroku zpracování smyček je připravená struktura začleněna do proměnné obsahující signály z dané sekce.

Po tlakově-objemových smyčkách srdce následuje úprava časového vektoru, který je v souborech uložen jako počet sekund od půlnoci daného dne. Úprava časového vektoru

spočívá v jeho převodu na počet dní od počátku našeho letopočtu (0. leden, rok 0, čas 0:00:00) [75], což je provedeno přepočítáním sekund od počátku dne na zlomek dne a přičtením data začátku záznamu signálů převedeného na počet dní od počátku letopočtu. Datum začátku záznamu signálů je přítomno v hlavičce. Vyjma převodu je také zkontrolováno, zda časový vektor nepřechází přes půlnoc. O půlnoci je počet sekund od počátku daného dne v signálu vynulován a k části signálu času po půlnoci je nutné přičíst jeden den z důvodu zajištění časové návaznosti signálů. Na závěr cyklu iterujícího přes otevřený soubor jsou jednotlivé signály z vyčtené sekce uloženy na disk počítače do připravené dočasné složky. Ve zmíněném cyklu jsou přítomny větve kódu, do kterých běh skriptu vstupuje v závislosti na tom, zda funkce *textscan* vyčte maximální velikost sekce se signály. V uvedené situaci by nebylo vyčítání sekce ukončeno přítomností hlavičky, ale limitací maximální velikosti sekce, což znamená, že na konci sekce není přítomna hlavička pro sekci navazující. Tomuto je nutné adekvátně přizpůsobit běh skriptu tak, aby navazující část skriptu se skládáním a ukládáním signálů mohla být co nejjednodušší a aby nebyla negativně ovlivněna extrakce signálů.

Po vyčtení dat ze všech uživatelem zvolených souborů .txt následuje skládání signálů z jednotlivých sekcí a jejich ukládání do souborů .mat. Tato část skriptu je řízena proměnnou obsahující vektor s názvy signálů ze všech vyčtených sekcí. Přes tuto proměnnou je iterováno, dokud obsahuje alespoň jeden název. V řídicí proměnné jsou nalezeny pozice s názvy skládaného signálu z jednotlivých sekcí a ty jsou po složení a uložení signálu vyprázdněny. V cyklu použitém pro iterování přes řídicí proměnnou je nejdříve nalezena první neprázdná pozice a z té je vyčten název skládaného signálu. Tento název je pak použit pro nalezení všech pozic s názvy skládaného signálu v řídicí proměnné a v proměnné s názvy uložených souborů v dočasné složce. Poté je provedena kontrola, zda byly uloženy všechny vektory času. V případě, že kontrola neprojde, je běh skriptu ukončen. Po úspěšné kontrole jsou z disku počítače vyčteny signály ze souborů se jménem obsahující název skládaného signálu, které jsou uloženy v dočasné složce. Dále je běh skriptu rozdělen do dvou větví. V první větvi je složen vektor času a jsou vytvořeny matice pro vyplnění signálů nulami v situaci, kdy zařízení LabChart nezaznamenávalo. K doplnění signálu příslušným počtem nul dochází v situaci, kdy je nalezen časový rozestup větší než jeden a půl násobek vzorkovací periody. Ve druhé větvi probíhá samotné skládání signálů a jejich ukládání. Běh skriptu v druhé větvi je dále dělen dle toho, zda jsou zpracovávány tlakově-objemové smyčky srdce, nebo ostatní signály. Pro tlakově-objemové smyčky byla z důvodu jejich charakteru zvolena jiná datová struktura ukládání než pro ostatní signály a je tak nutné i při jejich skládání vyřešit specifikta daná zvolenou datovou strukturou. Prvním krokem při skládání signálů je nalezení sekce, kdy daný signál nebyl zaznamenáván a nahrazení této sekce nulami. V druhém kroku je k signálu přiřazen časový vektor a signál z jednotlivých sekcí je složen do jednoho. Ve třetím kroku je signál doplněn o matice s nulami dle výsledků výpočtů provedených ve větvi skriptu se skládáním vektoru času. V posledním kroku je

připravena struktura s pomocnými daty k signálu a signál je společně s pomocnými daty uložen. Po uložení všech signálů je odstraněna dočasná složka se signály z jednotlivých sekcí a běh skriptu je úspěšně ukončen.

Extrakce dat z CDI 500

Pro extrakci dat ze zařízení CDI 500 byl použit skript *MakeMatCdi_v2_1.m*, který se nachází přiloženém CD v adresáři *Matlab\FilesToMat*. Po spuštění běhu skriptu je uživatel nejdříve vyzván, aby s pomocí zobrazeného modálního okna vybral soubory .txt obsahující signály zaznamenané v průběhu jednoho experimentu zařízením CDI 500. Dále je uživatel dotázán na číslo experimentu (prasete) a na datum začátku experimentu, které musí být zadané v požadovaném formátu. Uživatel je na datum dotazován opakovaně, dokud jej nezadá ve validní podobě.

V následujícím kroku probíhá extrakce signálů z uživatelem zvolených souborů .txt. Extrakce je realizována v cyklu iterujícím přes zvolené soubory. Každý soubor je vyčten do paměti počítače po jednotlivých řádcích. Řádky jsou ukládány jako řetězce znaků. Datový typ řetězce znaků byl zvolen z důvodu možné přítomnosti znaků, které nemohou být standardně převedeny na číselný typ. Konkrétně se jedná o znaky *S* a *o*, které se vyskytují na začátku některých řádků, o znak *%*, který je přítomen u signálu kontinuálně měřené saturace krve kyslíkem (csO_2), a o znaky *-.-*, *---*, *--* a *.-.*, kterými CDI 500 nahrazuje chybějící číselné hodnoty signálů. Po vyčtení řádků ze souboru jsou znaky *S*, *o* a *%* z řetězců odstraněny a znaky *-.-*, *---*, *--* a *.-.* jsou nahrazeny nulami. Následně jsou vyčtené řádky rozděleny do jednotlivých signálů a pro další zpracování jsou vybrány pouze řádky obsahující vzorky signálů. Na různých místech v souborech se záznamem signálů ze zařízení CDI 500 může být přítomna hlavička s názvy signálů, která je pro další zpracování nepotřebná.

V dalším kroku je připraven časový vektor, který je přítomen v prvním sloupci souborů .txt. Příprava časového vektoru spočívá v jeho převodu na počet dní od počátku našeho letopočtu, viz předchozí sekce s popisem extrakce dat ze zařízení LabChart, a v přičítání jednoho dne k datu v situaci, kdy je překročena půlnoc. Pro převod časového vektoru na počet dní je použito datum začátku experimentu dříve zadané uživatelem. Toto datum je nutné zadávat manuálně, protože soubory ze zařízení CDI 500 neobsahují informaci o datu. Překročení půlnoci je detekováno pomocí záporné difference vypočtené z hodiny, kdy byly dané sousední vzorky signálu zaznamenány. Po dokončení přípravy časového vektoru jsou signály převedeny z řetězce znaků na číselný datový typ a je zkontrolována časová návaznost vzorků v signálech. V případě, že je nalezen časový rozestup mezi vzorky větší než jeden a půl násobek vzorkovací periody, je tento časový rozestup vyplněn příslušným počtem nul.

V poslední části skriptu jsou připravena pomocná data, k jednotlivým signálům je přidán časový vektor a signály jsou společně s pomocnými daty uloženy. Tímto je běh skriptu úspěšně dokončen.

Extrakce dat z iMon

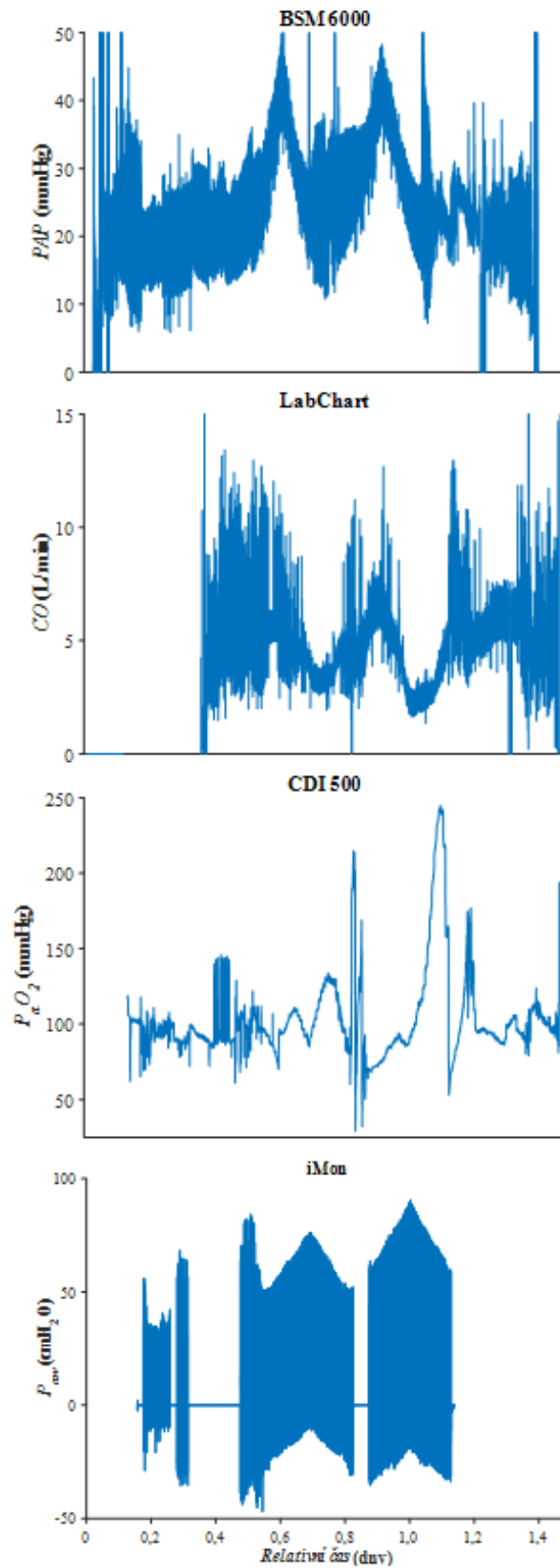
Pro extrakci dat ze zařízení iMon byl použit skript *MakeMatIMon_v3_0.m*, který se nachází přiloženém CD v adresáři *Matlab\FilesToMat*. Po spuštění skriptu je uživatel postupně dotázán na následující vstupy: (1) kořenový adresář obsahující podadresáře se soubory .txt vygenerované zařízením iMon, (2) kalibrační konstanty pro přepočet měřeného napětí na tlak či tlakovou diferenci v kPa, (3) výběr souboru .mat obsahující kalibrační funkci pro přepočet tlakové difference v kPa na průtok Q_{aw} v L/min a (4) číslo experimentu (prasete). Výběr kořenového adresáře je nutný z důvodu organizace zaznamenaných dat zařízením iMon, kdy je vytvářeno několik adresářů obsahující soubory se signály a pomocnými daty. Každý adresář obsahuje všechny nahrávané signály za určitý časový úsek experimentu. Kalibrační konstanty a soubor .mat s kalibrační funkcí pro převod tlakové difference na Q_{aw} je nutné zadat z důvodu použití různých clonek a jejich pravidelné recalibraci. Oba faktory mají za následek různé kalibrační konstanty a funkce pro různé experimenty. Při výběru kořenového adresáře je kontrolováno, zda zvolený adresář obsahuje podadresáře a zda je přítomen alespoň jeden soubor s příponou .txt. Uživatel je na kořenový adresář dotazován opakovaně, dokud není uvedená kontrola úspěšná. Při volbě souboru s kalibrační funkcí pro Q_{aw} je soubor načten a je provedeno ověření, že ze zvoleného souboru byla skutečně vyčtena kalibrační funkce, která je zakomponována do dvou proměnných. První proměnná obsahuje část kalibrační funkce pro pozitivní hodnoty tlakové difference a druhá proměnná pro negativní. Uživatel je na výběr souboru s kalibrační funkcí dotazován opakovaně, dokud není zjištěno, že obě uvedené proměnné jsou ze souboru načteny.

Po úspěšném zadání uživatelských vstupů je realizována extrakce dat z nalezených souborů se signály. Extrakce probíhá ve dvou vnořených cyklech. Vnější cyklus iteruje přes podadresáře přítomné ve zvoleném kořenovém adresáři a vnitřní cyklus iteruje přes soubory se signály v jednotlivých adresářích. V prvním kroku extrakce dat je daný soubor načten jako řetězec znaků, je provedena náhrada desetinných čárek za desetinné tečky a výsledný řetězec znaků je uložen do dočasného souboru .txt. Náhrada desetinných čárek za tečky je nutná, protože programové prostředí MATLAB nerozeznává čárku jako desetinný znak. Ukládání do dočasného souboru je nutné, protože vyčtený řetězec znaků si nezachovává všechny vlastnosti nutné pro správnou translaci dat z textové podoby. Tyto vlastnosti jsou při uložení do dočasného souboru obnoveny. Ve druhém kroku extrakce dat je dočasný soubor otevřen a postupně vyčítán. Prvně je vyčtena hlavička souboru a je provedena kontrola, zda byl originál otevřeného souboru skutečně vygenerován zařízením iMon. Tato kontrola se skládá ze dvou částí. V první části je ověřeno, že se konec hlavičky nachází v předdefinovaném rozmezí řádků. To zaručuje, že informace přítomné v hlavičce nebudou hledány přes celý soubor, což by mělo negativní efekt na dobu běhu skriptu. Ve druhé části je ověřeno, že v hlavičce jsou ve správném pořadí přítomny všechny informace ukládané zařízením iMon. Tyto informace jsou nezbytné pro další běh skriptu. Konkrétně se jedná o informace: názvy signálů, čas

začátku záznamu signálů a vzorkovací periodu signálů. Při neúspěšné kontrole je uživatel upozorněn, že daný soubor nebyl vygenerován zařízením iMon a extrakce dat z tohoto souboru je ukončena. Při úspěšné kontrole jsou potřebné informace z hlavičky souboru uloženy do tří proměnných (každá pro jeden typ informace), je zjištěn počet signálů v souboru, signály jsou vyčteny do další proměnné a dočasný soubor je zavřen.

Po vyčtení hlaviček a signálů ze všech souborů probíhá přepočítání jednotlivých signálů z napětí na odpovídající fyzikální veličinu a jejich ukládání společně s pomocnými daty. Přepočítání a ukládání je započato identifikováním unikátních názvů signálů. Unikátní názvy reprezentují jednotlivé signály, které byly v průběhu experimentu zaznamenány zařízením iMon. Přepočítání a ukládání dále probíhá v cyklu iterujícím přes zmíněné unikátní názvy. V první části cyklu jsou nalezeny pozice unikátního názvu v proměnné se všemi názvy signálů. Tyto pozice jsou následně použity pro vyčtení daného signálu z proměnné se všemi signály a na základě času začátku záznamu a vzorkovací periody z hlavičky souborů je pro daný signál připraven časový vektor. Ve druhé části cyklu je realizován přepočítání signálů z napětí na fyzikální veličinu odpovídající danému signálu a je zahájeno vytváření pomocných dat. V případě průtoku Q_{aw} je před přepočítáním z napětí navíc provedena filtrace filtrem s konečnou impulzní odezvou (FIR) o zlomové frekvenci 170 Hz. Filtr FIR byl zvolen z důvodu jeho lineární charakteristiky a zlomová frekvence 170 Hz byla zvolena empiricky tak, aby bylo zaručeno, že ze signálu Q_{aw} nebude odfiltrována užitečná informace. Ve třetí části cyklu je zkontrolována časová návaznost sousedních vzorků signálu a v případě, že je nalezen časový rozestup větší než jeden a půl násobek vzorkovací periody, je tento časový rozestup vyplněn odpovídajícím počtem nul. Poté je dokončeno vytváření pomocných dat k signálu a signál je společně s pomocnými daty uložen. Po uložení všech zaznamenaných signálů je běh skriptu úspěšně ukončen.

Příklad průběhů signálů PAP , CO , P_aO_2 a P_{aw} extrahovaných ze zařízení BSM 6000, LabChart, CDI 500 a iMon z jednoho animálního experimentu je uveden na Obrázku 4.1. Časová osa je společná pro všechny grafy. Takto připravené signály byly vstupem pro algoritmus extrakce oblastí zájmu popsanému v následující sekci.

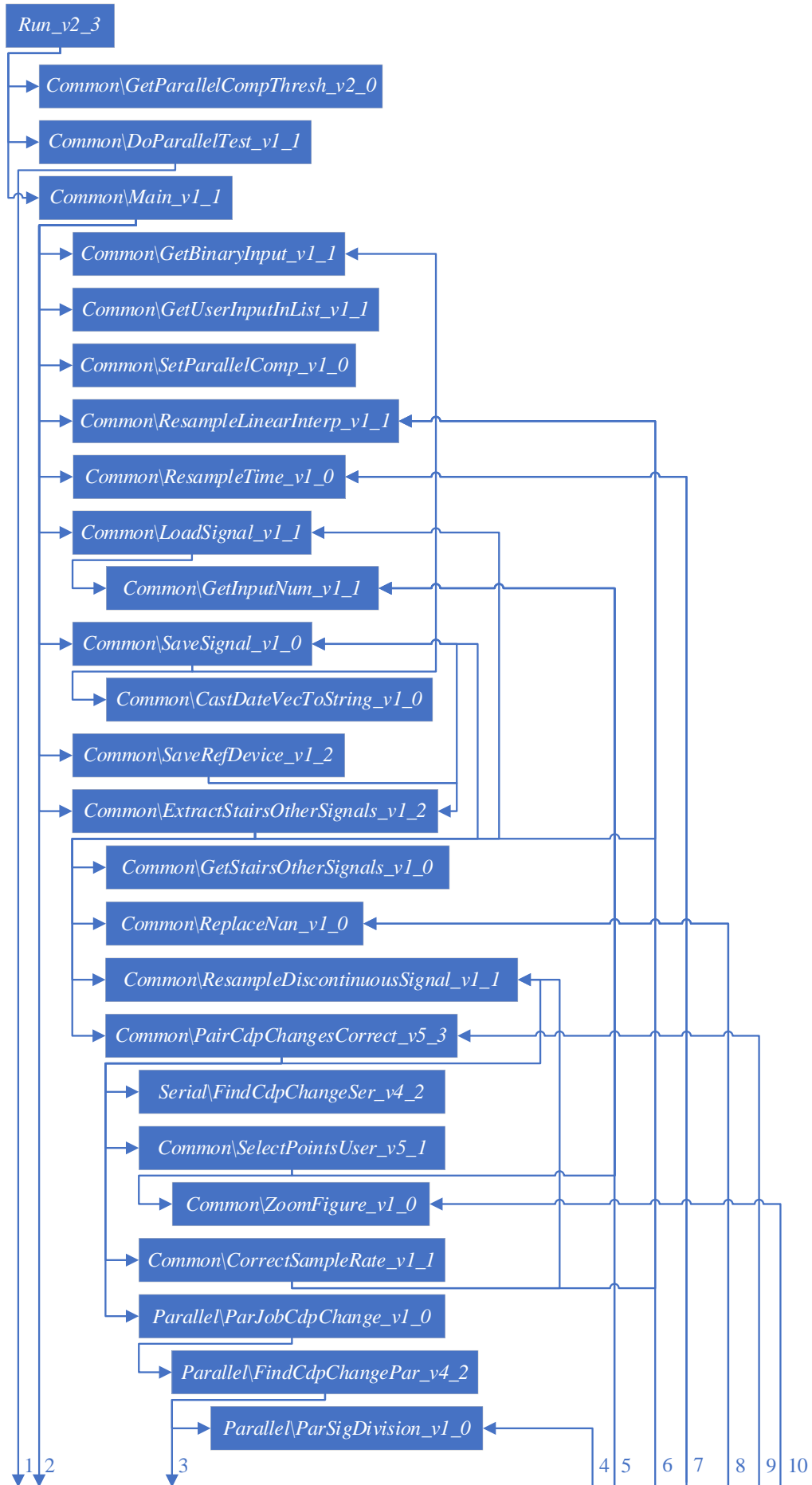


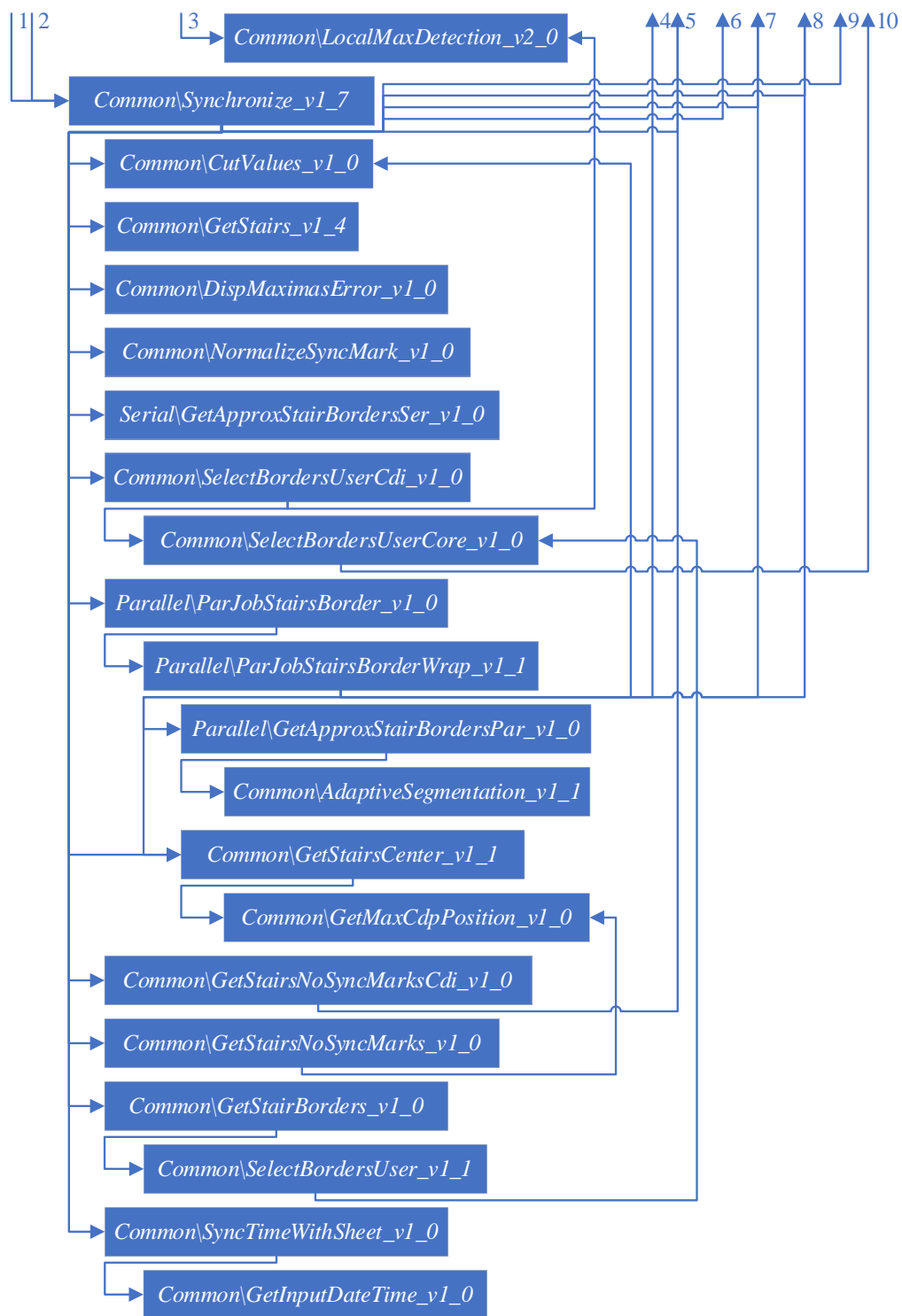
Obr. 4.1: Příklad průběhů signálů PAP , CO , P_{aO_2} a P_{av} extrahovaných ze zařízení BSM 6000, LabChart, CDI 500 a iMon

4.1.3 Extrakce oblastí zájmu

Po vyčtení zaznamenaných dat ze souborů, jejichž organizace byla unikátní pro každé měřicí zařízení, a jejich uložení do jednotného formátu `.mat`, bylo před samotným zpracováním dat nutné extrahovat ze signálů oblasti zájmu a vzájemně je časově synchronizovat podle zvoleného referenčního měřicího zařízení. Oblastí zájmu se v případě této práce rozumí části animálního experimentu, kdy bylo realizováno postupné zvyšování a snižování hodnoty tlaku mP_{aw} . Referenčním měřicím zařízením se chápe zařízení, jímž zaznamenaná data mají v čase neměnnou vzorkovací frekvenci, která je také naprosto shodná s vzorkovací frekvencí udávanou výrobcem daného měřicího zařízení.

Pro extrakci oblastí zájmu byl použit soubor funkcí *RoiExtraction*, který se nachází na příloženém CD v adresáři `Matlab\RoiExtraction\`. Soubor funkcí byl napsán v programovém prostředí MATLAB. Mapa volání funkcí v *RoiExtraction* je uvedena na Obrázku 4.2, který je kvůli čitelnosti rozdělen na dvě strany. Čísla v dolní části první strany mapy a čísla v horní části druhé strany mapy značí pokračování spoje. Z důvodu náročnosti popisu algoritmu, který obsahuje desítky vzájemně se volajících funkcí, viz Obrázek 4.2, je tato kapitola rozdělena do sekcí dle funkce, ve které se *RoiExtraction* aktuálně nachází. Některé nadpisy sekcí se tak mohou opakovat. Při druhém volání již kompletně popsané funkce, je v textu pouze uveden odkaz na sekci, kde je daná funkce popsána.





Obr. 4.2: Mapa volání v souboru funkcí *RoiExtraction*

Run_v2_3, Common\DoParallelTest_v1_1, Common\GetParallelCompThresh_v2_0

Vstupním bodem *RoiExtraction* je skript *Run_v2_3.m*, jež v prvním kroku své implementace kontroluje správnost cesty ke všem souborům, jež jsou součástí *RoiExtraction*. V případě, že není adresářová struktura v pořádku či alespoň jeden

vyžadovaný soubor není ve správné složce, pak je běh *RoiExtraction* ukončen s příslušnou chybovou hláškou. V opačném případě je uživatel informován o úspěšném ukončení kontroly a skript pokračuje druhým krokem, jímž je nastavení paralelního režimu, který umožňuje běh dvou výpočetně nejnáročnějších částí *RoiExtraction*, ve formě paralelních výpočtů místo klasických sekvenčních. Výhodou paralelního režimu je možnost rozložit výpočty mezi více jader procesoru počítače oproti standardu programového prostředí MATLAB, kdy výpočty probíhají pouze na jednom jádru procesoru, a tím je urychlit. Nevýhodou paralelního režimu je nutnost dostat data k danému jádru procesoru a v některých případech potřeba sdílení dat mezi jádry. Zmíněné nevýhody zapříčiňují, že paralelní výpočty jsou rychlejší než sekvenční pouze od nebo do dané prahové hodnoty počtu operací provedených procesorem, v případě této práce od dané prahové hodnoty počtu vzorků v signálu. Při nastavení paralelního běhu *RoiExtraction* pak probíhá hledání těchto prahových hodnot, jež je realizováno spuštěním extrakce oblastí zájmu a časové synchronizace se sadou testovacích signálů ve funkci *Common\DoParallelTest_v1_1*, čímž se získají výpočetní časy paralelního a sekvenčního běhu pro různé počty vzorků v testovacích signálech. Získané časy jsou dále interpolovány mocninou funkcí, jejíž nezávislou proměnou je počet vzorků v signálech. Ve funkci *Common\GetParallelCompThresh_v2_0* jsou hodnoty funkce pro paralelní a sekvenční běh následně porovnány a počet vzorků v signálu, kdy začne být hodnota funkce nižší pro paralelní běh v porovnání se sekvenčním, je uložen jako hledaná prahová hodnota. Nastavení paralelního režimu je spuštěno pouze v případě, pokud nebylo na daném počítači dříve spuštěno, uživatel jej chce realizovat a k programovému prostředí MATLAB je nainstalován Parallel Computing Toolbox.

Common\Main_v1_1

Po dokončení výše uvedených přípravných prací vstupuje *RoiExtraction* do funkce *Common\Main_v1_1*, která má na zodpovědnost získání uživatelského nastavení pro běh *RoiExtraction* a orchestraci: vyčtení signálů z pevného disku počítače, extrakce oblastí zájmu s časovou synchronizací a uložení zpracovaných signálů. Funkce *Common\Main_v1_1* se nejdříve pomocí funkce *Common\GetBinaryInput_v1_1* táže uživatele, zda chce zpracované signály převzorkovat na vzorkovací frekvenci referenčního měřicího zařízení a zda chce provést korekci kolísání vzorkovací frekvence uvnitř oblastí zájmu. Korekcí kolísání vzorkovací frekvence se rozumí oprava jemných odchylek vzorkovací frekvence od hodnoty deklarované výrobcem měřicího zařízení. Tyto jemné odchylky by se při délce měření například několik minut neprojevíly, ovšem při délce oblasti zájmu v řádech hodin jsou již znatelné.

Common\GetBinaryInput_v1_1

Funkce *Common\GetBinaryInput_v1_1* vyvolává dialogové okno s výběrem ze dvou nabízených možností. Po zvolení jedné ze dvou možností je výběr uživatele transformován na příslušnou logickou hodnotu.

Common\Main_v1_1

Po získání prvních dvou nastavení je uživatel vyzván k zadání cesty k souborům .mat, které obsahují signály extrahované z jednotlivých měřicích zařízení, viz předchozí kapitola. Z názvu souborů .mat v zadané cestě je zkonstruován seznam s názvy měřicích zařízení a zaznamenaných signálů. Tento seznam je poté použit pro výběr referenčního měřicího zařízení a synchronizačního signálu referenčního zařízení. Synchronizačním signálem jsou míněny signály P_{aw} z BSM 6000, Labchart a iMon a signál pH z CDI 500. Výběr synchronizačního signálu nemohl být automatizován, protože nebylo možné zaručit, že soubor .mat s daným názvem bude vždy obsahovat synchronizační signál.

Common\GetUserInputInList_v1_1

Výběr položek ze seznamu s názvy měřicích zařízení a zaznamenaných signálů je realizován ve funkci *Common\GetUserInputInList_v1_1*. Tato funkce nejdříve provádí kontrolu, zda ji byl předán seznam ve správném datovém typu a poté vyvolává dialogové okno, ve kterém uživatel může zvolit položku ze seznamu. Pro vyvolání dialogové okna je použita funkce *listdlg*, která je v programové prostředí MATLAB nativní a obsahuje tlačítko „Cancel“ pro zavření dialogového okna bez výběru položky, které není možné deaktivovat. Z tohoto důvodu funkce *Common\GetUserInputInList_v1_1* vyvolává dialogové okno opakovaně, dokud uživatel neprovede výběr a nepotvrdí jej tlačítkem „Ok“. Následně je vybraná položka a její index v seznamu předána zpět funkci *Common\Main_v1_1*. Se zadanou cestou k souborům .mat, zvoleným referenčním zařízením a synchronizačním signálem je zavolána funkce *Common\LoadSignal_v1_1*.

Common\LoadSignal_v1_1

Funkce *Common\LoadSignal_v1_1* nejdříve pomocí seznamu s názvy měřicích zařízení a zaznamenaných signálů zrekonstruuje název souboru .mat, který se má načíst z disku počítače a následně tuto operaci také provede. Po vyčtení souboru je zjištěn název proměnné se signálem a název proměnné s pomocnými daty, které byly v daném souboru uloženy. Názvy proměnných jsou pak využity pro převod signálu ze dvousloupcového vektoru do datového typu struktura. Struktura byla pro reprezentaci signálů v *RoiExtraction* použita z důvodu zvýšení čitelnosti kódu, kdy je na první pohled zřejmé, zda je operováno s časovým vektorem či vektorem hodnot. V závěru funkce *Common\LoadSignal_v1_1* jsou názvy proměnných použity pro identifikaci proměnné s pomocnými daty. Pokud není tato proměnná nalezena, je uživatel ve funkci *Common\GetInputNum_v1_1* vyzván k zadání hodnoty vzorkovací frekvence vyčteného signálu. Vzorkovací frekvence je nutná pro převzorkování signálu.

Common\GetInputNum_v1_1

Funkce *Common\GetInputNum_v1_1* je založena principu nekonečné smyčky, která je přerušena pouze v případě, kdy uživatelem zadaný vstup splňuje daná kritéria. V této smyčce je nejdříve uživatel vyzván k zadání číselné hodnoty, jejíž validita je následně

ověřena. Pokud uživatelský vstup odpovídá kritériím pro číselnou hodnotu, je smyčka přerušena a kontrola je vrácena volající funkci. V opačném případě se kód vrací na začátek smyčky. Po ukončení *Common\GetInputNum_v1_1* je ukončena i *Common\LoadSignal_v1_1* a funkci *Common>Main_v1_1* je zpět vrácen synchronizační signál z referenčního zařízení a pomocná data k signálu.

Common>Main_v1_1

Funkce *Common>Main_v1_1* pak pokračuje vytvořením seznamu s názvy měřicích zařízení bez zvoleného referenčního zařízení a inicializací proměnných použitých pro následující cyklus, v němž probíhá: (1) vyčítání signálů z pevného disku počítače, (2) jejich časová synchronizace a případně převzorkování či korekce kolísání vzorkovací frekvence a (3) ukládání nalezených oblastí zájmu. Cyklus iteruje přes index položek v seznamu s názvy měřicích zařízení. Kvůli tomuto bylo nejdříve v cyklu nutné zajistit ignorování indexu referenčního zařízení, což bylo vyřešeno přeskočením veškerých operací v cyklu, pokud se aktuální hodnota indexu ze seznamu rovná indexu referenčního zařízení. Po kontrole indexu je dvakrát zavolána výše popsaná funkce *Common\GetUserInputInList_v1_1*. Poprvé je funkce použita pro zvolení měřicího zařízení, jehož signály mají být v aktuální iteraci cyklu synchronizovány s referenčním zařízením a podruhé je funkce použita pro výběr synchronizačního signálu daného měřicího zařízení. Po prvním volání funkce je provedena korekce indexu synchronizovaného zařízení v seznamu s názvy měřicích zařízení z důvodu použití seznamu s vyjmutým referenčním zařízením jakožto vstupu pro *Common\GetUserInputInList_v1_1*. Se znalostí synchronizovaného zařízení a jeho synchronizačního signálu je zavolána funkce *Common\LoadSignal_v1_1* a daný signál je vyčten z disku do paměti počítače.

Dále v textu je z důvodu zjednodušení synchronizační signál referenčního zařízení nazýván referenčním signálem a synchronizační signál synchronizovaného zařízení je nazýván synchronizovaným signálem.

Následuje zapnutí nebo vypnutí paralelního režimu ve funkci *Common\SetParallelComp_v1_0*, která je v případě první iterace výše zmíněného cyklu volána pro referenční i synchronizovaný signál a v případě dalších iterací pouze pro synchronizovaný signál. Funkce je zavolána pouze, pokud má uživatel k programovému prostředí MATLAB nainstalován Parallel Computing Toolbox.

Common\SetParallelComp_v1_0

Funkce *Common\SetParallelComp_v1_0* nastavuje paralelní běh na základě dodané prahové hodnoty počtu vzorků signálu pro spuštění paralelního běhu a počtu vzorků referenčního a synchronizovaného signálu. V jednom případě je prahová hodnota počtu vzorků závislá na délce referenčního i synchronizovaného signálu a je tak nutné dodatečně nalézt přesnou prahovou hodnotu pomocí interpolace. V ostatních případech

je prahová hodnota konstantou a lze tak nastavit paralelní běh prostým porovnáním počtů vzorků signálu s prahovou hodnotou. S prahovou hodnotou je vždy porovnáván počet vzorků referenčního signálu, protože synchronizovaný signál je v průběhu výpočtů v *RoiExtraction* převzorkován na frekvenci referenčního signálu a má tak počet vzorků blízký délce reference. Ve funkci je také použita kladná a záporná prahová hodnota počtu vzorků, což má za cíl odlišit situací, kdy je paralelní běh výhodný do nebo od dané prahové hodnoty. Po nastavení paralelního běhu je vrácena logická hodnota indikující nalezené nastavení a kontrola je vrácena zpět volající funkci.

Po posledním zavolání funkce *Common\SetParallelComp_v1_0* a návratu z ní, je kontrola předána funkci *Common\Synchronize_v1_7*, ve které probíhá samotná časová synchronizace a korekce kolísání vzorkovací frekvence mezi referenčním a synchronizovaným signálem.

Common\Synchronize_v1_7

Funkce *Common\Synchronize_v1_7* začíná inicializací výstupních proměnných na prázdné hodnoty z důvodu prevence chybového stavu při přerušení exekuce funkce a nastavením perzistentních proměnných. Perzistentní proměnné si zachovávají svoji hodnotu mezi jednotlivými voláními funkce. Hodnoty standardních proměnných ve funkci jsou po ukončení jejího běhu odstraněny z paměti počítače.

Funkce obsahuje několik větví kódu, které se spouštějí pouze při nastavování paralelního režimu. Tyto větve slouží k potlačení potřeby uživatelského vstupu nebo pro provedení specifických nastavení.

Po inicializačních pracích se funkce *Common\Synchronize_v1_7* dostává do části kódu, jejíž spouštění je řízeno vstupním parametrem funkce. Daná část kódu je dle vstupního parametru spuštěna při prvním zavolání funkce a téže při druhém zavolání, pokud bylo napoprvé synchronizováno zařízení CDI 500. Kód za kontrolou vstupního parametru začíná zobrazením průběhu referenčního signálu a uživatelským zadáním počtu oblastí zájmu v referenčním signálu pomocí výše popsané funkce *Common\GetInputNum_v1_1*. Pokud se jedná o nastavení paralelního režimu, je počet oblastí zájmu součástí kódu a zobrazení a uživatelské zadání je tak potlačeno. Je-li nastaveno, že má být provedena alespoň jedna z paralelních větví *RoiExtraction*, následuje konstrukce objektu držícího instrukce pro běh paralelních výpočtů. V další části kódu probíhá hledání bodů v referenčním signálu, které mohou potencionálně ohraničovat oblasti zájmu. Toto hledání může dle paralelního nastavení probíhat buďto paralelně nebo sekvenčně.

Parallel\ParJobStairsBorder_v1_0, Parallel\ParJobStairsBorderWrap_v1_1, Parallel\ParSigDivision_v1_0

Při paralelním běhu je hledání zahájeno zavoláním funkce *Parallel\ParJobStairsBorder_v1_0*, jejímž úkolem je vytvoření paralelního výpočtu, jeho

spuštění, vyčtení výsledků a jeho smazání z paměti počítače. Samotný paralelní výpočet je realizován ve funkci *Parallel\ParJobStairsBorderWrap_v1_1*. Ta začíná zavoláním funkce *Parallel\ParSigDivision_v1_0*, jejímž účelem je rozdělení vstupního signálu do rovnoměrných částí odeslaných na jednotlivá jádra procesoru. To je provedeno vytvořením matice o třech sloupcích, jejíž počet řádků odpovídá počtu jader procesoru. V každém řádku matice jsou uloženy následující údaje pro dané jádro procesoru: První sloupec obsahuje počáteční index zpracovávané části signálu ve vztahu k celému signálu, druhý sloupec obsahuje konečný index zpracovávané části signálu ve vztahu k celému signálu a třetí sloupec obsahuje počet vzorků v dané části signálu. Vytvořená matice je vrácena funkci *Parallel\ParJobStairsBorderWrap_v1_1*, která pokračuje zavoláním funkce *Common\ReplaceNan_v1_0*. Současně se zavoláním této funkce je provedeno rozdělení signálu pro jednotlivá jádra procesoru dle výstupní matice z *Parallel\ParSigDivision_v1_0*.

Common\ReplaceNan_v1_0

Funkce *Common\ReplaceNan_v1_0* slouží k nahrazení nečíselných vzorků v signálu aproximovanými hodnotami. To je provedeno vytvořením vektoru obsahujícího logické nuly a jedničky dle přítomnosti nečíselného vzorku a následnou diferencí vektoru. Diferencí logického vektoru vznikne nový vektor s číselnými hodnotami jedna, nula a mínus jedna. Hodnota jedna označuje počátek oblasti s nečíselnými vzorky, hodnota nula označuje neměnný stav a není pro další vyhodnocení použita, hodnota jedna označuje konec oblasti s nečíselnými vzorky. Oblast zde může mít od jednoho po N vzorků. Z hodnot jedna a mínus jedna jsou pak dále získány indexy začátku a konce oblastí s nečíselnými vzorky a z rozdílů indexů je stanovena délka jednotlivých oblastí. Přes odpovídající indexy a délky je pak iterováno, přičemž indexy jsou použity pro aproximaci nečíselných hodnot na začátku a konci oblasti. Aproximace je realizována pomocí zpětné a dopředné difference mezi hodnotami signálu přilehlými k nečíselné oblasti. Mezi aproximovanými hodnotami je s pomocí délky nečíselné oblasti následně provedena lineární interpolace, jejíž výsledek je použit k nahrazení dané nečíselné oblasti. Tímto krokem je běh *Common\ReplaceNan_v1_0* ukončen a signál bez nečíselných vzorků je navrácen do funkce *Parallel\ParJobStairsBorderWrap_v1_1*, která obratem volá funkci *Common\CutValues_v1_0*.

Common\CutValues_v1_0

Účelem *Common\CutValues_v1_0* je oříznutí extrémně vysokých a extrémně nízkých hodnot v signálu, což je potřeba pro algoritmus adaptivní segmentace, který je použit dále v *RoiExtraction*. Oříznutí je realizováno vypočtením prahové hodnoty, jakožto sumy či rozdílu 29 násobku průměru signálu a průměru signálu. Konstanta 29 byla zvolena na základě experimentálního pozorování. Tímto se efektivně dosáhlo rozmezí ± 30 násobek průměru signálu, ve kterém mohou jeho hodnoty ležet. Funkce pokračuje nahrazením hodnot mimo definované rozmezí vypočtenou prahovou hodnotou

a ukončením svého běhu společně s vrácením oříznutého signálu zpět volající funkci *Parallel\ParJobStairsBorderWrap_v1_1*.

Parallel\ParJobStairsBorderWrap_v1_1, Common\ResampleTime_v1_0

Funkce *Parallel\ParJobStairsBorderWrap_v1_1* pak pokračuje větví kódu řízenou logickým argumentem funkce, který musí nabývat hodnoty logická jedna, aby byla větev spuštěna. Ve větvi je realizováno převzorkování signálu pomocí nativní funkce programového prostředí MATLAB *resample* a převzorkování časového vektoru signálu pomocí *Common\ResampleTime_v1_0*, v níž je provedena pouze lineární interpolace mezi prvním a posledním elementem časového vektoru s počtem uzlů odpovídajícím délce převzorkovaného signálu. S převzorkováním časového vektoru je provedeno i rozdělení časového vektoru na části pro jednotlivá jádra procesoru. Pokud není časový vektor k dispozici, je jeho převzorkování vynecháno. Po dokončení výše uvedených operací ve funkci *Parallel\ParJobStairsBorderWrap_v1_1* na všech jádrech procesoru je pokračováno konkatencí částí signálu a částí jeho časového vektoru zpět do jednoho celku. Sloučený signál a časový vektor jsou přítomny na každém jádru procesoru. Konkatenace je provedena, protože běh funkce pokračuje zavoláním *Common\GetStairsCenter_v1_1*, která nad signálem uplatňuje jeho globální statistický popis, jež by při rozdělení signálu nebyl možný. Výpočty v této funkci probíhají sekvenčně.

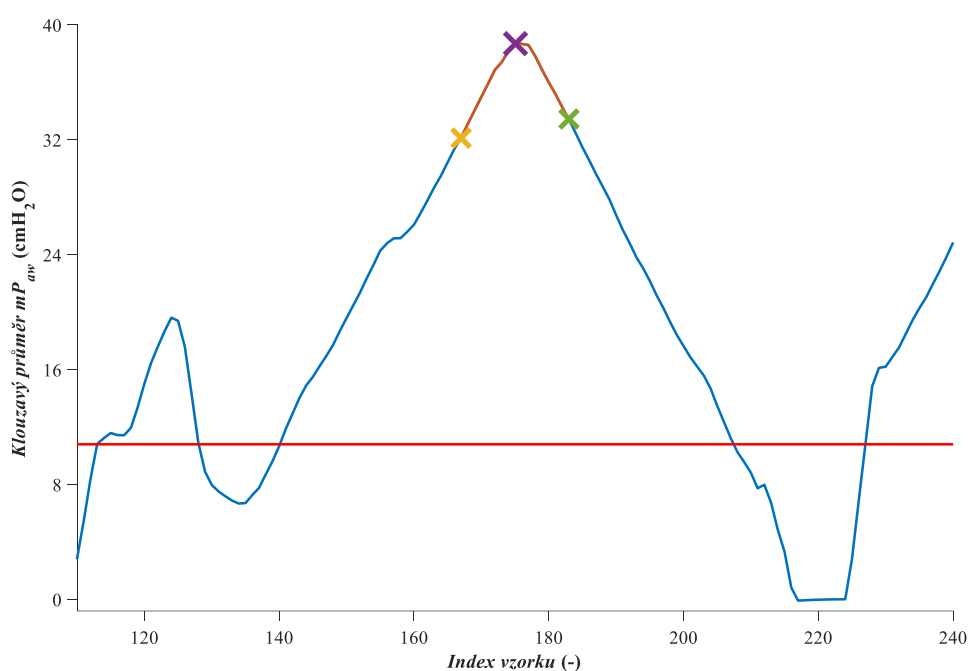
Common\GetStairsCenter_v1_1, Common\GetMaxCdpPosition_v1_0

Funkce *Common\GetStairsCenter_v1_1* ihned po svém zavolání předává řízení funkci *Common\GetMaxCdpPosition_v1_0*, jejímž úkolem je nalezení pozice maximální hodnoty mP_{aw} v referenčním a synchronizovaném signálu. Stanovený úkol je splněn pomocí vyfiltrování signálu klouzavým průměrem s délkou okna deset minut a krokem pět minut. Ve výsledném signálu jsou pak jako pozice maximálního mP_{aw} označeny body splňující všechna následující kritéria, která jsou ilustrována na Obrázku 4.3. U jednotlivých kritérií se pak v závorkách nacházejí odkazy do Obrázku 4.3.

1. Aktuální bod je lokálním maximem (fialový kříž).
2. Aktuální bod (fialový kříž) a body ve vzdálenosti ± 8 vzorků (žlutý a zelený kříž) mají všechny hodnotu přesahující vypočtený práh (červená čára), který je stanoven jako 0,9 násobek střední hodnoty vyfiltrovaného signálu.
3. Mezi aktuálním bodem a poslední nalezenou pozicí maxima mP_{aw} klesla hodnota vyfiltrovaného signálu pod vypočtený práh (začátek signálu se nachází pod červenou čarou). V případě, že pozice maxima mP_{aw} nebyla doposud nalezena, je tato podmínka splněna automaticky.
4. Rozdíl hodnoty aktuálního bodu (fialový kříž) a směrodatné odchylky z bodů ve vzdálenosti -8 vzorků až +8 vzorků od aktuálního bodu (oranžová část klouzavého průměru) je vyšší než hodnota bodu ve vzdálenosti -8 vzorků

(žlutý kříž). Nebo, rozdíl hodnoty aktuálního bodu a směrodatné odchylky z bodů od -8 vzorků k aktuálnímu bodu je vyšší než hodnota bodu ve vzdálenosti -8 vzorků. Druhá možnost není na Obrázku 4.3 zobrazena.

5. Rozdíl hodnoty aktuálního bodu (fialový kříž) a směrodatné odchylky z bodů ve vzdálenosti -8 vzorků až +8 vzorků od aktuálního bodu (oranžová část klouzavého průměru) je vyšší než hodnota bodu ve vzdálenosti +8 vzorků (zelený kříž). Nebo, rozdíl hodnoty aktuálního bodu a směrodatné odchylky od aktuálního bodu k bodu ve vzdálenosti +8 vzorků je vyšší než hodnota bodu ve vzdálenosti +8 vzorků. Druhá možnost není na Obrázku 4.3 zobrazena.



Obr. 4.3: Ilustrace bodu (fialový kříž) splňujícího kritéria pro maximální mP_{aw}

Po projití vyfiltrovaného signálu jsou nalezené pozice maximálního mP_{aw} v signálech před a po filtraci vráceny zpět volající funkci společně s vyfiltrovaným signálem.

Common\GetStairsCenter_v1_1

Funkce *Common\GetStairsCenter_v1_1* pak pokračuje kontrolou, zda *Common\GetMaxCdpPosition_v1_0* vrátila alespoň jednu pozici maximálního mP_{aw} . Pokud není uvedené podmínka splněna, je běh funkce ukončen. Při splnění podmínky funkce pokračuje porovnáním počtu nalezených pozic s uživatelsky zadaným počtem oblastí zájmu. Tyto dva počty by měly být shodné, a pokud tomu tak je, jsou pozice maximálního mP_{aw} vráceny volající funkci a *Common\GetStairsCenter_v1_1* je ukončena. V případě nižšího počtu nalezených pozic oproti počtu oblastí zájmu je místo pozic vrácena prázdná matice a *Common\GetStairsCenter_v1_1* je ukončena. Pokud

nastane poslední možná situace, kdy počet nalezených pozic přesahuje počet oblastí zájmu, jsou přebytečné pozice eliminovány. Toho je dosaženo vyřazením pozic, v jejichž okolí je signál vyfiltrovaný klouzavým průměrem, viz výše, nejméně podobný ostatním okolím pozic. Jako měřítko podobnosti zde byla zvolena směrodatná odchylka. Samotný proces eliminace je realizován tak, že jsou prve vypočteny směrodatné odchylky pro okolí všech nalezených pozic maxim mP_{aw} . Poté je mezi jednotlivými směrodatnými odchylkami vypočtena diference a konečně je vypočtena suma absolutních hodnot diferencí mezi danou směrodatnou odchylkou a ostatními. Nalezená pozice maximálního mP_{aw} s největší hodnotou sumy je vyřazena a celý proces eliminace je opakován, dokud se počet pozic nerovná počtu zadaných oblastí zájmu. Zbylé pozice jsou pak vráceny volající funkci a *Common\GetStairsCenter_v1_1* je ukončena.

Parallel\ParJobStairsBorderWrap_v1_1

Funkce *Parallel\ParJobStairsBorderWrap_v1_1* pokračuje kontrolou, zda byla vrácena alespoň jedna pozice maxima. Pokud tato podmínka není splněna, je funkce ukončena. V opačném případě funkce pokračuje zavoláním *Parallel\GetApproxStairBordersPar_v1_0*, která opět běží v paralelním režimu.

Parallel\GetApproxStairBordersPar_v1_0

Účelem funkce *Parallel\GetApproxStairBordersPar_v1_0* je distribuce částí signálu na jednotlivá jádra procesoru počítače pro algoritmus adaptivní segmentace, který pak probíhá paralelně ve funkci *Common\AdaptiveSegmentation_v1_1*. Rozdělení signálu na jádra procesoru je provedeno iterováním přes nalezené pozice maxim, kdy je na určené jádro procesoru zaslána část signálu mezi dvěma nalezenými pozicemi maxim. Jádro procesoru je určeno s pomocí nativní proměnné *labindex*, která má hodnotu indexu daného jádra procesoru a má tak na každém jádře jinou hodnotu, a s pomocí kontroly rovnosti *labindex* s další proměnnou inkrementovanou při každé iteraci. Pokud kontrola projde, je daná část signálu zaslána na jádro s *labindex* a na tomto jádře je spuštěn algoritmus adaptivní segmentace. Pokud kontrola neprojde, není provedena na jádře s *labindex* žádná akce.

Common\AdaptiveSegmentation_v1_1

Obecný popis adaptivní segmentace je uveden v sekci 2.4, zde se nachází pouze účel algoritmu a je zde popsána jeho konkrétní implementace ve funkci *Common\AdaptiveSegmentation_v1_1*. Adaptivní segmentace slouží k nalezení hranic segmentů signálu, v nichž došlo ke změně charakteru signálu. Adaptivní segmentace je tak vhodným nástrojem pro hledání začátku a konce oblastí zájmu v referenčním a synchronizovaném signálu P_{aw} . Ty jsou charakteristické rychlou změnou stavu, kdy byly na dobu pěti sekund vypínány tlakové oscilace HFO ventilátoru (synchronizační značky, viz sekce 4.1.1). Implementace algoritmu v *RoiExtraction* využívá dvě spojená okna o délce čtyři sekundy, která kloužou po signálu s krokem 10 vzorků. Tento krok byl zvolen

jakožto kompromis mezi rychlostí výpočtů a přesností nalezených hranic segmentů. Při menších hodnotách kroku docházelo k neúměrnému prodloužení doby výpočtů, to i v paralelním režimu. Při vyšších hodnotách kroku již algoritmus nedokázal detekovat hranice segmentů s požadovanou přesností. Mezi spojenými okny je počítána amplitudová diference a aproximace frekvenční diference, viz 2.4. Amplitudová diference je vážena hodnotou 1/400. To je provedeno z důvodu vyrovnání vlivu amplitudové a frekvenční diference na hledání hranic segmentů. Po vypočtení diferencí jsou obě diference sečteny a začíná hledání lokálních maxim v sumě diferencí, která ukazuje na hranice segmentů. Hledání probíhá tak, že je iterováno přes vektor sumy diferencí a je hledána hodnota vektoru, která překročila hodnotu jedné desetiny absolutního maxima sumy diferencí. Po nalezení takovéto hodnoty je z vektoru vzat výsek o délce vypočtené jako poměr délky původních oken a kroku, se kterým klouzala po signálu. Za lokální maximum, čili hranici segmentu, je označena maximální hodnota ve výseku, která současně leží v jeho polovině. Přes index vektoru sumy diferencí, na kterém došlo ke splnění výše uvedené podmínky a polovinu délky původních oken je provedeno mapování na pozici ve vstupním signálu. Ve chvíli, kdy je suma diferencí celá projita, je vektor s nalezenými hranicemi segmentů vrácen zpět volající funkci.

Parallel\GetApproxStairBordersPar_v1_0, Parallel\ParJobStairsBorderWrap_v1_1, Parallel\ParJobStairsBorder_v1_0

Funkce *Parallel\GetApproxStairBordersPar_v1_0* pak sbírá vektory s hranicemi segmentů z jednotlivých jader procesoru do jedné proměnné, kterou vrací volající funkci.

Funkce *Parallel\ParJobStairsBorderWrap_v1_1* po vrácení kontroly od zvané funkce *Parallel\GetApproxStairBordersPar_v1_0* čeká, dokud nejsou k dispozici hranice segmentů ze všech jader procesoru. Jakmile jsou všechny hranice k dispozici, je proveden jejich přesun na první jádro procesoru a tímto je celý paralelní výpočet původně spuštěný v *Parallel\ParJobStairsBorder_v1_0* ukončen. Kontrola je po sesbírání výsledků paralelního výpočtu do návratové proměnné a jeho smazání z paměti počítače vrácena zpět funkci *Common\Synchronize_v1_7*.

Common\Synchronize_v1_7

Funkce *Common\Synchronize_v1_7* pak dokončuje paralelní větev hledání bodů potenciálně ohraničující oblasti zájmu v referenčním signálu rozdělením výsledků paralelního výpočtu do jednotlivých proměnných a smazáním původně vrácených výsledků z paměti počítače. Sekvenční větev hledání potenciálních hranic volá výše popsané funkce v pořadí: *Common\ReplaceNan_v1_0*, *Common\CutValues_v1_0* a *Common\GetStairsCenter_v1_1*. Po dokončení běhu jednotlivých funkcí je provedena kontrola, zda byla z poslední uvedené funkce vrácena alespoň jedna pozice maximálního mP_{av} (viz výše). Při úspěšné kontrole je zavolána funkce

Serial\GetApproxStairBordersSer_v1_0, v opačném případě je hledání potencionálních hranic ukončeno.

Serial\GetApproxStairBordersSer_v1_0

Funkce *Serial\GetApproxStairBordersSer_v1_0* je sekvenční obdobou funkce *Parallel\GetApproxStairBordersPar_v1_0* a platí pro ni i obdobný popis s rozdílem, že signál není rozdělen na různá jádra procesoru počítače, ale veškeré výpočty probíhají na jednom jádře.

Common\Synchronize_v1_7, Common\DispMaximasError_v1_0

Po ukončení hledání bodů, které potencionálně ohraničují oblasti zájmu v referenčním signálu je zkontrolováno, zda byla vrácena alespoň jedna pozice maximálního mP_{aw} (viz výše). Pokud je kontrola neúspěšná je zavolána funkce *Common\DispMaximasError_v1_0*, která zobrazí příslušnou chybovou zprávu a běh *Common\Synchronize_v1_7* je ukončen. Při úspěšné kontrole je pokračováno uživatelským výběrem hranic oblastí zájmu z výše nalezených bodů. Pokud se *Common\Synchronize_v1_7* nachází v nastavení paralelního režimu, je výběr hranic nahrazen jejich načtením z připravených souborů .mat.

Common\GetStairBorders_v1_0

Výběr hranic oblastí zájmu začíná ve funkci *Common\GetStairBorders_v1_0*, jež rozděljuje vstupní signál do částí ohraničenými dvěma sousedními maximy $mP_{aw} \pm 40$ minut. Pokud se jedná o první či poslední maximum mP_{aw} je za hranici zvolen začátek respektive konec signálu. Jednotlivé části signálu společně s potencionálními hranicemi oblastí zájmu pro danou část signálu jsou použity jako vstup pro funkci *Common>SelectBordersUser_v1_1*.

Common>SelectBordersUser_v1_1

Účelem funkce *Common>SelectBordersUser_v1_1* je odfiltrování potencionálních hranic oblastí zájmu, které nesplňují stanovená kritéria, před výběrem hranic uživatelem. Kritéria pro odfiltrování byla stanovena dvě: (1) Vzdálenost sousedních potencionálních hranic méně než pět sekund a (2) vzdálenost sousedních potencionálních hranic více než 80 sekund. Se zbylými potencionálními hranicemi, jakožto vstupem, je dále zavolána funkce *Common>SelectBordersUserCore_v1_0*, ve které probíhá výběr skutečných hranic oblastí zájmu uživatelem.

Common>SelectBordersUserCore_v1_0

Funkce *Common>SelectBordersUserCore_v1_0* začíná svůj běh vykreslením vstupního signálu s označenými body, které ohraničují potencionální hranice oblastí zájmu. S body je vykresleno i jejich pořadové číslo. Běh funkce pak pokračuje vypsáním informací pro uživatele, které jej mají navigovat procesem výběru hraničních bodů a

jejich samotným výběrem. Ten je započat inicializací nezbytných proměnných, vstupem do dvou vnořených cyklů a zavoláním funkce *Common\ZoomFigure_v1_0*. Vnitřní cyklus slouží pro výběr daného bodu hranice a vnější cyklus slouží pro posun výběru k dalšímu bodu. Funkce *Common\ZoomFigure_v1_0* je zavolána pro danou synchronizační značku, která je tvořena dvěma body potencionálně ohraničující oblast zájmu, funkce je tedy volána pro každý druhý bod, pokud se nejedná o synchronizační signál ze zařízení CDI 500. Synchronizační značky (= hranice oblasti zájmu) z tohoto zařízení jsou tvořeny pouze jedním bodem, funkce je v tomto případě tedy volána pro každý bod.

Common\ZoomFigure_v1_0

Účelem funkce *Common\ZoomFigure_v1_0* je umožnit uživateli přiblížení vykresleného signálu s označenými potencionálními hranicemi oblastí zájmu, tak aby bylo pro uživatele snadné rozlišit pořadové číslo skutečných hraničních bodů v synchronizační značce. Uvedený účel je splněn povolením přiblížení grafu, které provedeno uživatelem za současného čekání funkce na potvrzení od uživatele, že přiblížení grafu je již dostatečné. Po obdržení potvrzení je přiblížení grafu zakázáno a běh *RoiExtraction* je vrácen zpět funkci *Common>SelectBordersUserCore_v1_0*.

Common>SelectBordersUserCore_v1_0

Funkce *Common>SelectBordersUserCore_v1_0* pokračuje zavoláním výše popsané funkce *Common\GetInputNum_v1_1*, která zde slouží pro získání pořadového čísla uživatelem zvoleného hraničního bodu. Pořadové číslo je vzápětí podrobena kontrole, zda splňuje následující podmínky: (1) Je větší nebo rovno nule a současně (2) je menší nebo rovno počtu bodů ohraničujících synchronizační značky, nebo (3) je rovno plus nekonečnu. Pokud jsou podmínky splněny, je vnitřní cyklus přerušen a je z něj vystoupeno. Současně s prvními dvěma podmínkami musí být ještě splněno nastavení logické proměnné na hodnotu logická nula. Tato proměnná určuje, zda bylo v předchozí iteraci vnitřního cyklu zvoleno negativní pořadové číslo bodu. Záporná hodnota zde uživateli slouží jako označení bodu, jehož výběr se má opakovat v další iteraci vnitřního cyklu z důvodu přechozí chyby. Nastavování logické proměnné je zde nutné proto, aby po opravě pořadového čísla mohlo dojít k posunu zpět na bod, u jehož selekce byla záporná hodnota zadána. Výše uvedená podmínka, (3) je rovno plus nekonečnu, je signálem, že pro danou synchronizační značku není ve vykresleném signálu přítomen její hraniční bod.

Při nesplnění výše uvedených podmínek dochází k testu pořadového čísla, zda (1) je větší než počet bodů ohraničujících potencionální hranice a současně zda (2) není rovno plus nekonečnu. Splnění těchto dvou podmínek značí chybné zadání od uživatele (zadaná hodnota je vyšší než počet bodů), který je na toto příslušnou chybovou hláškou upozorněn a volba daného pořadového čísla je opakována.

Poslední část vnitřního cyklu obsluhuje opakování volby pořadového čísla bodu při zadání záporné hodnoty. V této části cyklu je prve ověřeno, že absolutní hodnota záporného čísla je menší nebo rovna počtu bodů ohraničujících synchronizační značky. Pokud je tato podmínka splněna, probíhá nastavení proměnných tak, aby byla v další iteraci vnitřního cyklu opakována volba zvoleného bodu. Ve druhé větvi této části cyklu, do které je vstoupeno v následující iteraci, je realizováno přenastavení proměnných na hodnoty, které umožňují pokračovat ve výběru pořadových čísel bodů od posledního zvoleného bodu před zadáním záporné hodnoty. Tímto jsou operace ve vnitřním cyklu ukončeny a funkce *Common\SelectBordersUserCore_v1_0* se přesouvá do vnějšího cyklu.

Vnější cyklus je započat kontrolou, zda uživatel nezadal jako pořadové číslo bodu hodnotu nula. Zadání čísla 0 indikuje, že hraniční bod synchronizační značky je sice přítomen ve vykresleném signálu, není ovšem označen pořadovým číslem a jeho výběr ve vnitřním cyklu tak není možný. Při úspěšné kontrole probíhá výběr hraničního bodu bez pořadového čísla graficky ve vykresleném signálu pomocí nativní funkce programového prostředí MATLAB *ginput*. Před samotným grafickým výběrem jsou uživateli vypsány instrukce pro výběr a je mu umožněno si přiblížit oblast signálu se synchronizační značkou. Vybraný bod je zařazen mezi ostatní zvolená pořadová čísla hraničních bodů.

Ve druhé části vnějšího cyklu je ověřeno, že žádné z pořadových čísel nebylo zadáno dvakrát. V případě, že tomu tak je, je proces výběru bodů opakován od počátku. V opačném případě je výběr posunut k dalšímu bodu a funkce *Common\SelectBordersUserCore_v1_0* se vrací do vnitřního cyklu, pokud již počet vybraných hraničních bodů neodpovídá počtu hledaných bodů. V tomto případě je vektor s pořadovými čísly hraničních bodů synchronizačních značek ve výstupní proměnné doplněn nulami na indexech, kde nebyl hraniční bod přítomen a běh funkce *Common\SelectBordersUserCore_v1_0* je ukončen.

Common\SelectBordersUser_v1_1, Common\GetStairBorders_v1_0

Řízení je tak předáno zpět funkci *Common\SelectBordersUser_v1_1*, jež je vzápětí téže ukončena a běh *RoiExtraction*, tak pokračuje ve funkci *Common\GetStairBorders_v1_0*, která přepočítá pořadová čísla bodů, tak aby odpovídala indexům v kompletním signálu, a její běh je ukončen.

Common\Synchronize_v1_7

Běh se tak vrací do *Common\Synchronize_v1_7*, která výstup z aktuálního zavolání *Common\GetStairBorders_v1_0* uloží jako hranice oblastí zájmu v referenčním signálu. Tímto je ukončena větev kódu, jejíž spouštění je řízeno vstupním parametrem funkce a která je spuštěna pouze při prvním zavolání funkce a téže při druhém zavolání, pokud bylo napoprvé synchronizováno zařízení CDI 500.

Ve funkci *Common\Synchronize_v1_7* následují větve kódu, jejichž účelem je nalezení hranic oblastí zájmu v synchronizovaných signálech. První větev kódu je spuštěna pro zařízení CDI 500 a druhá větev kódu je spuštěna pro všechna ostatní zařízení. První větev kódu začíná zavoláním funkce *Common\ReplaceNan_v1_0*, která je popsána výše a jejímž účelem je nahrazení nečíselných hodnot v signálu.

Common\ResampleLinearInterp_v1_1

V následujícím kroku je zavolána funkce *Common\ResampleLinearInterp_v1_1*, která slouží k převzorkování vstupního signálu metodou lineární interpolace.

Common\Synchronize_v1_7

V dalším kroku je zjištěno, zda synchronizovaný signál z CDI 500 obsahuje i časový vektor. Pokud tomu tak je, je časový vektor převzorkován ve výše popsané funkci *Common\ResampleTime_v1_0*. Po převzorkování signálu a případně i jeho časového vektoru, je zavolána funkce *Common>SelectBordersUserCdi_v1_0*, v níž jdou hledány hranice oblastí zájmu.

Common>SelectBordersUserCdi_v1_0, Common\LocalMaxDetection_v2_0

Funkce *Common>SelectBordersUserCdi_v1_0* svůj běh začíná zavoláním funkce *Common\LocalMaxDetection_v2_0*, jejímž účelem je nalezení lokálních maxim a jejich indexů ve vstupním signálu.

Hledání lokálních maxim s jejich indexy probíhá podle algoritmu, který je možno popsat následujícím způsobem:

1. Pokud je aktuální hodnota signálu větší než stávající hodnota maxima, nahraď stávající hodnotu maxima aktuální hodnotou signálu a ulož aktuální index. V první iteraci je hodnota maxima nastavena na minus nekonečno.
2. Pokud je aktuální hodnota signálu menší než stávající hodnota minima, nahraď stávající hodnotu minima aktuální hodnotou. V první iteraci je hodnota minima nastavena na nekonečno.
3. Pokud je hodnota použité logické proměnné nastavena na logickou jedničku a aktuální hodnota signálu je menší než stávající hodnota maxima minus vstupní konstanta, pak ulož stávající hodnotu maxima s jejím indexem do matice s lokálními maximy, nastav stávající hodnotu minima na aktuální hodnotu signálu a nastav logickou proměnnou na nulu. V první iteraci je logická proměnná nastavena na jedna.
4. Pokud je hodnota použité logické proměnné nastavena na logickou nulu a aktuální hodnota signálu je větší než stávající hodnota minima plus vstupní konstanta, pak nastav stávající hodnotu maxima na aktuální hodnotu signálu, ulož aktuální index a logickou proměnnou nastav na jedna.

Ve výše popsaném algoritmu vstupní konstanta plní úlohu minimálního růstu nebo poklesu hodnot signálu, ke kterému musí dojít, aby byla daná hodnota signálu považována za lokální maximum či minimum. Hodnoty minima nejsou ovšem algoritmem ukládány do výstupní matice. Funkce vrací matici lokálních maxim s jejich indexy.

Common\SelectBordersUserCdi_v1_0

Po nalezení lokálních maxim funkce *Common\SelectBordersUserCdi_v1_0* pokračuje zavoláním výše popsané funkce *Common\SelectBordersUserCore_v1_0*. Nyní ve *Common\SelectBordersUserCore_v1_0* ovšem nejsou uživatelem určována pořadová čísla hraničních bodů synchronizačních značek, nýbrž jsou vybírány pořadová čísla lokálních maxim v synchronizačních značkách. Lokální maxima byla v případě zařízení CDI 500 zvolena, protože v synchronizovaném signálu *pH* byly synchronizační značky tvořeny bolusem bikarbonátu před senzor zařízení CDI 500, jež způsobili prudký růst a následný pokles hodnoty *pH*. Po zvolení lokálních maxim probíhá určení začátku růstu *pH*, což odpovídá začátku bolusu bikarbonátu. Určení začátku růstu je započato hledáním počtu vzorků signálu od lokálního maxima, kdy naposledy nedošlo k růstu *pH*. Tento počet vzorků je pak použit pro začátek okna, ve kterém je hledána maximální akcelerace růstu *pH* před lokálním maximem, ze které je pak odečtením čtyř vzorků (24 sekund) určen začátek bolusu bikarbonátu. Konstanta čtyři vzorky byla určena empiricky. Posledními kroky v aktuální funkci je úprava formátu výstupní proměnné, tak aby odpovídal výstupu z funkce *Common\GetStairBorders_v1_0* a běh *Common\SelectBordersUserCdi_v1_0* je tak ukončen.

Common\Synchronize_v1_7

Běh *RoiExtraction* se pak vrací do funkce *Common\Synchronize_v1_7*, jež poté dále upravuje formát výstupu z *Common\SelectBordersUserCdi_v1_0* do podoby výstupu z *Common\GetStairBorders_v1_0*. Hranice oblastí zájmu jsou v synchronizačních signálech ze všech zařízení, vyjma CDI 500, tvořena dvěma body. U CDI 500 jsou hranice tvořeny pouze jedním bodem a formát mezi CDI 500 a ostatními zařízeními tak neodpovídá. Z tohoto důvodu je druhý bod hranice oblastí zájmu aproximován pomocí vzdálenosti počátečního a konečného bodu hranice oblasti zájmu z referenčního signálu. Dále jsou v synchronizovaném signálu *pH* aproximovány pozice maximálního mP_{aw} , které jsou vypočteny jako průměr mezi body počátku a konce oblasti zájmu v případě, kdy jsou v synchronizovaném signálu přítomny obě synchronizační značky. Pokud u dané oblasti zájmu jedna ze synchronizačních značek chybí, je pozice maximálního mP_{aw} aproximována jakožto součet či rozdíl pozice nechybějící synchronizační značky a průměrné vzdálenosti mezi počáteční synchronizační značkou a aproximovaným maximem mP_{aw} u oblastí zájmu s oběma synchronizačními značkami. Pokud není počet aproximovaných maxim roven zadanému počtu oblastí zájmu, je zavolána funkce *Common\DispMaximasError_v1_0*, která zobrazí příslušnou chybovou zprávu a běh

Common\Synchronize_v1_7 je ukončen. Tímto je ukončena větev kódu pro v *Common\Synchronize_v1_7* pro zařízení CDI 500.

Druhá větev kódu, která je spuštěna pro všechna měřicí zařízení vyjma CDI 500, je započata hledáním bodů v synchronizovaném signálu, které potencionálně ohraničují oblasti zájmu. Toto hledání může dle paralelního nastavení probíhat buďto paralelně nebo sekvenčně. Paralelní větev probíhá pro synchronizovaný signál totožně jako pro referenční signál, viz popis funkce *Parallel\ParJobStairsBorder_v1_0* a výše popsané operace v paralelní větvi pro referenční signál. Sekvenční větev hledání potencionálních hranic probíhá pro synchronizovaný signál obdobně jako referenční signál. Jediným rozdílem je, že mezi voláním funkcí *Common\CutValues_v1_0* a *Common\GetStairsCenter_v1_1* je synchronizovaný signál převzorkován na vzorkovací frekvenci referenčního signálu a pokud synchronizovaný signál obsahuje i časový vektor, je ten též převzorkován. Po ukončení hledání bodů, které potencionálně ohraničují oblasti zájmu, je zkontrolováno, zda byla vrácena alespoň jedna pozice maximálního mP_{aw} (viz výše). Pokud je kontrola neúspěšná je zavolána funkce *Common\DispMaximasError_v1_0*, která zobrazí příslušnou chybovou zprávu a běh *Common\Synchronize_v1_7* je ukončen. Při úspěšné kontrole je pokračováno uživatelským výběrem hranic oblastí zájmu z výše nalezených bodů ve výše popsané funkci *Common\GetStairBorders_v1_0*. Pokud se *Common\Synchronize_v1_7* nachází v nastavení paralelního režimu, je výběr hranic vynechán.

Se znalostí hranic oblastí zájmu v referenčním i synchronizovaném signálu se funkce *Common\Synchronize_v1_7* posouvá k extrakci oblastí zájmu a, pokud tak uživatel zvolil, ke korekci kolísání vzorkovací frekvence. Extrakce i korekce jsou realizovány v cyklu iterujícím přes odpovídající oblasti zájmu v referenčním a synchronizovaném signálu. Pokud se *RoiExtraction* nachází v nastavení paralelního režimu, je provedena pouze jedna iterace cyklu. Před vstupem algoritmu do cyklu je provedena inicializace vyžadovaných proměnných. Cyklus je započat extrakcí oblastí zájmu z referenčního signálu, která je provedena pouze při prvním zavolání *Common\Synchronize_v1_7*, nebo při druhém zavolání, pokud při prvním zavolání bylo synchronizováno zařízení CDI 500. Jádro extrakce oblastí zájmu se nachází ve funkci *Common\GetStairs_v1_4*, která je také při extrakci zavolána jako první.

Common\GetStairs_v1_4

Výstupem funkce *Common\GetStairs_v1_4* jsou: (1) oblasti zájmu, (2) použité hranice oblastí zájmu a (3) logická proměnná indikující, zda jsou v signálu synchronizační značky. Použité hranice oblastí zájmu se v případě přítomnosti synchronizačních značek shodují s hranicemi nalezenými dříve. Pokud v signálu není přítomna synchronizační značka pro začátek oblasti zájmu, je jako počáteční hranice použita synchronizační značka pro konec předchozí oblasti zájmu. Pokud není přítomna ani ta, nebo pokud se nachází v signálu dříve než pozice maximálního mP_{aw} předchozí

oblasti zájmu, je jako hranice použita pozice maximálního mP_{aw} předchozí oblasti zájmu. Pokud se jedná o první oblast zájmu v signálu, je jako hranice použit začátek signálu. Pokud v signálu není přítomna synchronizační značka pro konec oblasti zájmu, je jako konečná hranice použita synchronizační značka pro začátek následující oblasti zájmu. Pokud není přítomna ani ta, nebo pokud se nachází v signálu později než pozice maximálního mP_{aw} následující oblasti zájmu, je jako hranice použita pozice maximálního mP_{aw} následující oblasti zájmu. Pokud se jedná o poslední oblast zájmu v signálu, je jako hranice použit konec signálu. Posledním úkonem v *Common\GetStairs_v1_4* je extrakce oblastí zájmu a následně je řízení předáno zpět do *Common\Synchronize_v1_7*.

Common\Synchronize_v1_7

Funkce *Common\Synchronize_v1_7* pokračuje zjištěním délky vyextrahované oblasti zájmu v referenčním signálu a zápisem do logické proměnné indikující, zda má oblast zájmu i svůj časový vektor. Pokud se *RoiExtraction* nenachází v nastavení paralelního režimu a pokud má oblast zájmu časový vektor, je provedena časová synchronizace denního času podle začátku či konce oblasti zájmu dle údajů zaznamenaných v průběhu animálního experimentu. Časová synchronizace dle začátku oblasti zájmu je provedena, pokud je přítomna synchronizační značka na začátku oblasti zájmu. Pokud ta není přítomna a současně je přítomna synchronizační značka na konci oblasti zájmu, je provedena časová synchronizace dle konce oblasti zájmu.

Common\SyncTimeWithSheet_v1_0, Common\GetInputDateTime_v1_0

Časová synchronizace je realizována ve funkci *Common\SyncTimeWithSheet_v1_0* s pomocí *Common\GetInputDateTime_v1_0*. Funkce *Common\GetInputDateTime_v1_0* přijímá uživatelský vstup ve formě řetězce znaků, který je následně kontrolován, zda je v souladu s požadovaným časovým formátem. Pokud tomu tak je, je funkce ukončena, v opačném případě je uživatel opět dotázán na zadání času. Časovou synchronizací je ukončena extrakce oblastí zájmu z referenčního signálu a následuje shodná operace se synchronizovaným signálem.

Common\Synchronize_v1_7

Extrakce oblastí zájmu ze synchronizovaného signálu je také realizována ve výše popsané funkci *Common\GetStairs_v1_4*. Po ukončení běhu této funkce je zjištěna délka vyextrahované oblasti zájmu a je proveden zápis do logické proměnné indikující, zda má oblast zájmu i časový vektor.

Zbytek operací v cyklu pro extrakci oblastí zájmu a korekci kolísání vzorkovací frekvence je rozdělen na dvě větve. První větev je spuštěna za situace, kdy jsou v referenčním i synchronizovaném signálu přítomny všechny synchronizační značky pro danou oblast zájmu. Druhá větev je spuštěna, pokud není tato podmínka splněna.

První větev je zahájena úsekem kódu, který není spuštěn pro zařízení CDI 500. V tomto úseku kódu probíhá jemná korekce hranic oblasti zájmu synchronizovaného signálu pomocí nalezení časového posunu mezi těmito hranicemi a hranicemi z referenčního signálu. Za uvedeným účelem je prve třeba vyjmout ze signálu synchronizační značky a normalizovat je, což je provedeno ve funkci *Common\NormalizeSyncMark_v1_0*.

Common\NormalizeSyncMark_v1_0

Funkce *Common\NormalizeSyncMark_v1_0* tedy ze signálu vyjme synchronizační značku i s jejím okolím, následně ji podělí jejím maximem a odečte průměrnou hodnotu. Vyjmutí a normalizace synchronizačních značek je pro danou značku v referenčním signálu zavoláno pouze jedinkrát za celý běh *RoiExtraction*.

Common\Synchronize_v1_7

Po *Common\NormalizeSyncMark_v1_0* je zavolána nativní funkce programového prostředí MATLAB *finddelay*, která pomocí křížové korelace mezi vstupními daty vypočítává jejich vzájemný posun [76]. Pomocí vypočteného posunu je pak proveden přepočítání hranic oblastí zájmu synchronizovaného signálu. Touto operací úsek kódu vynechaný pro zařízení CDI 500 končí a v dalším kroku je s přepočtenými hranicemi opakována extrakce oblastí zájmu ze synchronizovaného signálu.

V navazující části *Common\Synchronize_v1_7* je realizována korekce kolísání vzorkovací frekvence, která je spuštěna pouze v případě odpovídající volby uživatele. Korekce vzorkovací frekvence je rozdělena do dvou větví kódu, první je spuštěna pro zařízení CDI 500 a druhá pro ostatní zařízení. Toto rozdělení je nutné z důvodu nepřítomnosti změn mP_{aw} v synchronizovaném signálu pH z CDI 500. V první větvi kódu je korekce kolísání vzorkovací frekvence provedena prostým převzorkováním oblasti zájmu ze synchronizovaného signálu na délku oblasti zájmu z referenčního signálu. Převzorkování je realizováno ve výše popsané funkci *Common\ResampleLinearInterp_v1_1*. Druhá větev kódu využívá změn mP_{aw} v průběhu animálního experimentu, kdy by odpovídající změny mP_{aw} měly mít shodný čas. Tohoto je využito pro rozdělení oblasti zájmu do více úseků, ve kterých je provedena korekce kolísání vzorkovací frekvence, čímž je dosaženo zvýšení přesnosti při změnách odchylky skutečné vzorkovací frekvence od deklarované vzorkovací frekvence v oblasti zájmu.

Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3

Druhá větev kódu se odehrává ve funkci *Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3*, která je krom korekce kolísání vzorkovací frekvence použita i pro hledání nejkrajnějších vzájemně si odpovídajících změn mP_{aw} v referenčním a synchronizovaném signálu, jež jsou použity jako hranice oblasti zájmu při chybějící synchronizační značce. Funkce je zahájena uložením délky oblasti zájmu do perzistentní proměnné. Perzistentní proměnné

si zachovávají svoji hodnotu mezi jednotlivými voláními funkce. Dále je provedena iniciální korekce kolísání vzorkovací frekvence, která je spuštěna pouze v situaci, kdy je:

1. Zvoleno provedení korekce.
2. Proměnná obsahující informaci o poměru vzorkovacích frekvencí mezi synchronizovaným a referenčním signálem je různá od jedné. Tato proměnná není rovna jedné pouze při extrakci oblastí zájmu z dalších zaznamenaných signálů (mimo mP_{aw}) synchronizovaného zařízení a pokud uživatel zvolil, že nemá dojít k převzorkování signálů ze synchronizovaného zařízení na vzorkovací frekvenci referenčního zařízení.
3. V synchronizovaném i referenčním signálu jsou přítomny všechny synchronizační značky.
4. Poměr délek oblastí zájmu z referenčního a synchronizovaného signálu je menší než 0,999 nebo větší než 1,001.

Iniciální korekce je pak provedena převzorkováním synchronizovaného signálu buďto nativní funkcí programového prostředí MATLAB *resample* nebo pomocí funkce *Common\ResampleDiscontinuousSignal_v1_1*, která je zavolána pro diskontinuální signály. Tyto signály jsou charakteristické tím, že nabývají hodnoty pouze pro definovaný časový okamžik a mimo něj jsou rovny nule.

Common\ResampleDiscontinuousSignal_v1_1

Funkce *Common\ResampleDiscontinuousSignal_v1_1* je založena na nalezení nenulových hodnot ve vstupním signálu a jejich posunu na nové indexy v převzorkovaném signálu pomocí poměru nové a původní vzorkovací frekvence.

Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3

Další část funkce *Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3* je spuštěna pouze, pokud je funkce zavolána z *Common\Synchronize_v1_7*. Tato část kódu začíná hledáním změn mP_{aw} v oblasti zájmu z referenčního signálu, které je provedeno jen, když pro danou oblast zájmu nebyly již změny mP_{aw} nalezeny. Hledání změn probíhá buďto v paralelním nebo sekvenčním režimu.

Parallel\ParJobCdpChange_v1_0

V paralelním režimu je zavolána funkce *Parallel\ParJobCdpChange_v1_0*, jejímž úkolem je vytvoření paralelního výpočtu, jeho spuštění, vyčtení výsledků a jeho smazání z paměti počítače. Samotný paralelní výpočet je realizován ve funkci *Parallel\FindCdpChangePar_v4_2*.

Parallel\FindCdpChangePar_v4_2

Funkce *Parallel\FindCdpChangePar_v4_2* začíná zavoláním výše popsané funkce *Parallel\ParSigDivision_v1_0* pro rozdělení oblasti zájmu na rovnoměrné části pro

jednotlivá jádra procesoru počítače. Po rozdělení oblasti zájmu je proveden výpočet klouzavého průměru v okně délky 16 sekund a krokem jeden vzorek. Klouzavý průměr je pak konkatenován z jader procesoru do jednoho celku, aby bylo možné vypočítat jeho globální maximum. Tím je následně klouzavý průměr normován a s pomocí *Parallel\ParSigDivision_v1_0* je opět rozdělen na jednotlivá jádra procesoru. Kód pokračuje výpočtem vektoru hodnot směrodatné odchylky přes klouzavý průměr s oknem délky 16 sekund a krokem jeden vzorek. Z vektoru směrodatné odchylky je následně vypočten globální průměr, který slouží pro nastavení vstupní konstanty výše popsané funkce *Common\LocalMaxDetection_v2_0*. Tato funkce je na jádrech procesoru volána opakovaně, dokud není dohromady nalezeno minimálně 20 lokálních maxim ve vektoru směrodatné odchylky. Hodnota konstanty 20 byla zjištěna empiricky. Lokální maxima ve směrodatné odchylce indikují změnu mP_{aw} . *Parallel\FindCdpChangePar_v4_2* závěrem přepočítá indexy lokálních maxim tak, aby odpovídali jejich poloze v celé oblasti zájmu, konkatenuje lokální maxima a klouzavý průměr z jednotlivých jader procesoru tak, aby bylo možné vrátit volající funkci a běh *Parallel\FindCdpChangePar_v4_2* je ukončen.

Parallel\ParJobCdpChange_v1_0

RoiExtraction tedy pokračuje ve *Parallel\ParJobCdpChange_v1_0*, která po sesbírání výsledků paralelního výpočtu do návratové proměnné a jeho smazání z paměti počítače vrací kontrolu funkci *Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3*.

Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3, Serial\FindCdpChangeSer_v4_2

V sekvenčním režimu je zavolána funkce *Serial\FindCdpChangeSer_v4_2*, která provádí shodné úkony jako *Parallel\FindCdpChangePar_v4_2* bez kroků charakteristických pro paralelní běh. Tedy, bez dělení oblasti zájmu na jádra procesoru a bez její konkatenace z jader procesoru. Funkce *Parallel\FindCdpChangePar_v4_2* či *Serial\FindCdpChangeSer_v4_2* po nalezení změn mP_{aw} v oblasti zájmu z referenčního signálu provádí totožným způsobem hledání změn mP_{aw} v oblasti zájmu ze synchronizovaného signálu. S nalezenými změnami mP_{aw} je zavolána část kódu, která je spuštěna, pokud se *RoiExtraction* nenachází v nastavení paralelního režimu. V této části kódu uživatel vybírá vzájemně si odpovídající změny mP_{aw} v oblastech zájmu z obou signálů. Prve jsou vykresleny dříve vypočítané klouzavé průměry z oblastí zájmu spolu s detekovanými změnami mP_{aw} a každé změně mP_{aw} je v grafu přiřazeno pořadové číslo. Následuje vypsání pokynů pro uživatele, které se liší podle toho, zda je *Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3* zavolána za účelem korekce kolísání vzorkovací frekvence nebo z důvodu hledání nejkrajnějších vzájemně si odpovídajících změn mP_{aw} . Dále již kód přechází k samotnému výběru změn mP_{aw} , který je realizován v cyklu opakovaně volající funkci *Common>SelectPointsUser_v5_1* pro oblast zájmu z referenčního i synchronizovaného signálu. Počet iterací toho cyklu je řízen účelem zavolání *Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3*.

Common\SelectPointsUser_v5_1

Funkce *Common\SelectPointsUser_v5_1* začíná ověřením, zda má uživatel provést výběr bodu. Pokud tomu tak není, je funkce ukončena. Kód pak pokračuje zavoláním výše popsané funkce *Common\ZoomFigure_v1_0*, která slouží pro přiblížení grafu z důvodu snadnějšího výběru odpovídajících změn mP_{aw} . Po *Common\ZoomFigure_v1_0* je zavolána výše popsaná funkce *Common\GetInputNum_v1_1*, která zde slouží pro zadání pořadového čísla změny mP_{aw} uživatelem. Pokud uživatel zadá jako pořadové číslo hodnotu nula, je běh funkce ukončen. Hodnota nula je dedikována pro ukončení výběru v situaci, kdy už v oblastech zájmu není další odpovídající změna mP_{aw} . Pokud uživatel zadá zápornou hodnotu pořadového čísla, indikuje tím, že chce provést opravu volby změny mP_{aw} s daným pořadovým číslem. V takovém případě je nastaveno opakování výběru dané změny mP_{aw} , je provedena kontrola, že zadané pořadové číslo není větší než počet nalezených změn mP_{aw} a že dané pořadové číslo bylo již jednou zadáno. Běh funkce je pak ukončen. Po kontrole zadaného pořadového čísla na nulovou a zápornou hodnotu je pro kladné pořadové číslo provedeno ověření, že toto číslo není větší než počet nalezených změn mP_{aw} . Pokud tato situace nastane, je nastaveno opakování výběru dané změny mP_{aw} . Následuje kontrola, zda uživatel nezadal pořadové číslo opakovaně. Pokud není kontrola úspěšná, je nastaveno opakování výběru dané změny mP_{aw} . Každá kontrola ve funkci *Common\SelectPointsUser_v5_1*, pokud není úspěšná, vypíše uživateli příslušnou chybovou zprávu. Funkce závěrem přiřadí zvolenou změnu mP_{aw} do vektoru obsahujícím všechny zvolené změny mP_{aw} a její běh je ukončen.

Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3

Po předání řízení zpět do *Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3*, cyklus pokračuje ověřením, že nemá být výběr změn mP_{aw} ukončen, nebo zda nemá být výběr dané změny mP_{aw} opakován. V prvním uvedeném případě je cyklus ukončen, ve druhém případě je zvolená změna mP_{aw} , a všechny následující, odebrána z vektoru se všemi změnami mP_{aw} . Pokud nenastane ani jeden z případů výše, pokračuje cyklus výběrem další změny mP_{aw} . Část funkce *Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3* spuštěná pouze při zavolání z *Common\Synchronize_v1_7* je následně ukončena přepisem vybraných změn pro oblast zájmu z referenčního i synchronizovaného signálu do perzistentních proměnných.

V dalším úseku kódu funkce *Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3* je první nebo poslední uživatelem zvolená změna mP_{aw} použita jako náhrada za chybějící synchronizační značku. Z toho vyplývá, že tento úsek kódu je spuštěn pouze v situaci, kdy chybí alespoň jedna synchronizační značka v referenčním či synchronizovaném signálu. Současně musí platit, že *Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3* byla zavolána z *Common\Synchronize_v1_7*. V závěru této části kódu je oblast zájmu z referenčního i synchronizovaného signálu oříznuta dle dané změny mP_{aw} .

Funkce *Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3* ve své poslední části volá *Common\CorrectSampleRate_v1_1*, jež slouží ke korekci kolísání vzorkovací frekvence

v synchronizovaném signálu. Tato funkce je zavolána pouze, pokud se má korekce kolísání provést.

Common\CorrectSampleRate_v1_1

V *Common\CorrectSampleRate_v1_1* je opakovaně použita proměnná obsahující poměr vzorkovacích frekvencí mezi synchronizovaným a referenčním signálem, tato proměnná zde slouží pro zachování vzorkovací frekvence oblasti zájmu ze synchronizovaného signálu v situaci, kdy nemá být synchronizovaný signál převzorkován na vzorkovací frekvenci referenčního signálu. Funkce začíná rozdělením oblasti zájmu ze synchronizovaného signálu dle nalezených změn mP_{aw} . Dále je do perzistentních proměnných uložen počet vzorků mezi jednotlivými změnami mP_{aw} pro oblast zájmu z referenčního i synchronizovaného signálu. Uložení do perzistentních proměnných je zavoláno pouze tehdy, pokud je *Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3* zavolána z *Common\Synchronize_v1_7*. Následně je provedena samotná korekce kolísání vzorkovací frekvence pro jednotlivé úseky oblasti zájmu ze synchronizovaného signálu. Korekce je pro diskontinuální signály provedena ve výše popsané funkci *Common\ResampleDiscontinuousSignal_v1_1*. Pro signály s kontinuálním charakterem je korekce provedena ve funkci *Common\ResampleLinearInterp_v1_1*, jež je popsána výše. Na závěr běhu *Common\CorrectSampleRate_v1_1* je oblast zájmu ze synchronizovaného signálu složena zpět do jednoho celku.

Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3

Kontrola se pak vrací do funkce *Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3*, která již pouze zapíše indexy hranic oblastí zájmu do výstupních proměnných, a je také ukončena. Uvedené indexy mají hodnotu vztaženou k začátku již extrahované oblasti zájmu. Pokud jsou v signálech přítomny synchronizační značky, pak indexy ukazují na první a poslední vzorek v oblasti zájmu. V opačném případě mohou ukazovat na změnu mP_{aw} , která byla použita místo chybějící synchronizační značky.

Common\Synchronize_v1_7

Běh *RoiExtraction* se pak vrací do *Common\Synchronize_v1_7*, která pokračuje korekcí kolísání vzorkovací frekvence v časovém vektoru oblasti zájmu ze synchronizovaného signálu. Tato korekce je provedena pouze, pokud je u referenčního signálu přítomen i jeho časový vektor, který je pro korekci nezbytný. Časový vektor je opraven tak, že je vzata první a poslední hodnota časového vektoru oblasti zájmu z referenčního signálu. První a poslední hodnoty času jsou pak vzaty jako okrajové hodnoty nového vektoru času, který je vytvořen pomocí nativní funkce programového prostředí MATLAB *linspace*. Pokud časový vektor není u referenčního signálu přítomen, ale je přítomen u synchronizovaného signálu, je vyjmut úsek časového vektoru pro oblast zájmu ze synchronizovaného signálu. Tímto je ukončena první větev cyklu pro extrakci oblastí zájmu a korekci kolísání vzorkovací frekvence ve funkci

Common\Synchronize_v1_7, která je spuštěna, pokud jsou v referenčním i synchronizovaném signálu přítomny všechny synchronizační značky pro danou oblast zájmu. Následuje druhá větev, která je spuštěna, pokud není podmínka výše splněna

Druhá větev začíná úsekem kódu, jehož účelem je zpřesnění oblasti zájmu z referenčního signálu a příprava vektoru hodnot z referenčního signálu pro určení posunu mezi oblastí zájmu z referenčního a synchronizovaného signálu. Tato část kódu je danou oblast zájmu spuštěna pouze jednou. Zpřesnění oblasti zájmu je realizováno ve funkci *Common\GetStairsNoSyncMarks_v1_0*.

Common\GetStairsNoSyncMarks_v1_0

Funkce *Common\GetStairsNoSyncMarks_v1_0* začíná zavoláním výše popsané funkce *Common\GetMaxCdpPosition_v1_0*, s jejíž pomocí je nalezena pozice maximální úrovně mP_{aw} v dané oblasti zájmu a vypočten klouzavý průměr z oblasti zájmu. Z klouzavého průměru je pak vypočtena diference mezi jednotlivými vzorky. Pokud v signálu chybí synchronizační značka ohraničující začátek dané oblasti zájmu, je v diferenci klouzavého průměru hledána poslední nekladná hodnota diference. Diference klouzavého průměru je procházena od počátku k pozici maximální úrovně mP_{aw} . Nekladná hodnota diference v klouzavém průměru indikuje začátek zvyšování hodnoty mP_{aw} a tedy začátek oblasti zájmu. Od nalezené pozice je odečtena časová rezerva deseti minut a výsledek této operace je brán jako počáteční hranice oblasti zájmu. Pokud v signálu chybí synchronizační značka ohraničující konec dané oblasti zájmu, je v diferenci klouzavého průměru hledána první nezáporná hodnota diference. V tomto případě je diference klouzavého průměru procházena od pozice maximální úrovně mP_{aw} na konec. Nezáporná hodnota diference v klouzavém průměru indikuje konec snižování hodnoty mP_{aw} a tedy konec oblasti zájmu. K nalezené pozici je přičtena časová rezerva deseti minut a výsledek této operace je brán jako konec oblasti zájmu. Po hledání začátku i konce oblasti zájmu je provedena kontrola, že má nalezená hranice validní hodnoty. Pokud tomu tak není, je za danou hranici oblasti zájmu považována ta stávající. Funkce *Common\GetStairsNoSyncMarks_v1_0* na závěr provádí oříznutí oblasti zájmu dle nových hranic a přepis nových hranic do výstupní proměnné.

Common\Synchronize_v1_7

Po návratu do *Common\Synchronize_v1_7* je provedeno dle nových hranic oblasti zájmu oříznut časový vektor, pokud je v synchronizačním signálu přítomen. Následuje příprava vektoru hodnot z referenčního signálu pro určení posunu mezi oblastí zájmu z referenčního a synchronizovaného signálu, která spočívá ve vydělení oblasti zájmu její maximální hodnotou a odečtením průměru. Tímto je úsek kódu pro zpřesnění oblasti zájmu a přípravu vektoru z referenčního signálu ukončen.

Druhá větev poté vstupuje do své další části, která je spuštěna pouze pro synchronizovaný signál ze zařízení CDI 500. V této části je dvakrát zavolána funkce

Common\GetStairsNoSyncMarksCdi_v1_0, jejímž účelem je zpřesnění hranic oblasti zájmu při synchronizaci signálu *pH* zařízení CDI 500. Signál *pH* neobsahuje žádné význačné body, které by mohly být použity pro nalezení hranic oblasti zájmu při chybějící synchronizační značce. Poprvé je tato funkce zavolána pro oblast zájmu z referenčního signálu. Podruhé je zavolána pro oblast zájmu ze synchronizovaného signálu. Volání pro obě oblasti zájmu je přítomno proto, aby mohlo dojít k jejich synchronizaci při chybějící synchronizační značce. Po obou voláních jsou dle nových hranic oblastí zájmu oříznuty časové vektory a upraveny hranice oblastí zájmu pro výstup z *Common\Synchronize_v1_7*.

Common\GetStairsNoSyncMarksCdi_v1_0

Funkce *Common\GetStairsNoSyncMarksCdi_v1_0* obsahuje vnořenou funkci *GetBorder*, která je volána s argumentem, jehož hodnota je určena chybějící synchronizační značkou. *GetBorder* volá výše popsanou funkci *Common\GetInputNum_v1_1*, která zde slouží pro zadání indexu nové hranice oblasti zájmu, v následujícím kroku *GetBorder* provádí kontrolu správnosti uživatelského vstupu. S pomocí nové hranice oblasti zájmu je provedeno oříznutí oblasti zájmu dle nových hranic a přepis nových hranic do výstupní proměnné. Nové hranice mají hodnotu relativní vůči začátku oblasti zájmu. Tímto je běh funkce *Common\GetStairsNoSyncMarksCdi_v1_0* ukončen.

Common\Synchronize_v1_7

Následující část druhé větve je spuštěna, pokud synchronizovaným zařízením není CDI 500. Tato část začíná zavoláním výše popsané funkce *Common\GetStairsNoSyncMarks_v1_0* pro zpřesnění oblasti zájmu v synchronizovaném signálu. Následuje příprava vektoru hodnot ze synchronizovaného signálu pro určení posunu mezi oblastí zájmu z referenčního a synchronizovaného signálu. Ta je provedena shodným způsobem jako pro referenční signál, vektor je tedy podělen svoji maximální hodnotou a od výsledku je odečtena střední hodnota. Poté je provedeno samotné určení posunu a úprava hranic oblasti zájmu ze synchronizovaného signálu dle výsledku této operace. Pokud je posun záporný, znamená to, že oblast zájmu ze synchronizovaného signálu postrádá úsek dat na svém počátku. První hranice oblasti zájmu je tedy v tomto případě posunuta do dřívějšího časového okamžiku. Druhá hranice oblasti zájmu není posunuta proto, aby nedošlo ke ztrátě potenciálně užitečných dat na konci oblasti zájmu. Pokud je posun mezi oblastmi zájmu kladný, znamená to, že oblast zájmu ze synchronizovaného signálu má na svém počátku přebytečný úsek dat, který může být oříznut. Obě hranice oblasti zájmu jsou tedy posunuty do pozdějšího časového okamžiku. Na závěr přepočtu hranic oblasti zájmu ze synchronizovaného signálu je provedena kontrola nových hranic na validní hodnoty. Po přepočtu hranic je zavolána výše popsaná funkce *Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3*, která je krom korekce kolísání vzorkovací frekvence použita pro hledání nejkrajnějších vzájemně si odpovídajících

změn mP_{aw} v referenčním a synchronizovaném signálu, jež jsou použity jako hranice oblasti zájmu při chybějící synchronizační značce. Část druhé větve spuštěná, pokud synchronizovaným zařízením není CDI 500, je zakončena oříznutím časového vektoru pro oblast zájmu z referenčního signálu, pokud je ten v signálu přítomen, dle nových hranic oblastí zájmu z *Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3* a jsou upraveny hranice oblastí zájmu pro výstup z *Common\Synchronize_v1_7*.

Na závěr běhu funkce *Common\Synchronize_v1_7* je provedena úprava v časových vektorech oblastí zájmu pro výstup z funkce při nepřítomnosti alespoň jedné synchronizační značky pro danou oblast zájmu. Tato úprava je provedena pouze, pokud je přítomen časový vektor pro oblast zájmu z referenčního signálu. Časový vektor oblastí zájmu z referenčního signálu je upraven v závislosti na přítomnosti synchronizační značky. Pokud je přítomna synchronizační značka na začátku oblasti zájmu, je výstupní časový vektor upraven dle počáteční hodnoty. Pokud je přítomna synchronizační značka na konci oblasti zájmu, je výstupní časový vektor upraven dle konečné hodnoty. Pokud není splněna ani jedna z podmínek, je výstupní časový vektor upraven dle uživatelského vstupu ve výše popsané funkci *Common\SyncTimeWithSheet_v1_0*. Úprava časového vektoru pro výstup z oblasti zájmu synchronizovaného signálu je rozdělena na dvě větve dle toho, zda je synchronizováno zařízení CDI 500. Pokud je synchronizováno CDI 500, je provedena úprava časového vektoru podle počáteční nebo konečné hodnoty v oblasti zájmu z referenčního signálu. Počáteční hodnota je použita při přítomnosti synchronizačních značek na začátku oblasti zájmu z referenčního i synchronizovaného signálu. Konečná hodnota je použita při přítomnosti synchronizačních značek na konci oblasti zájmu z referenčního i synchronizovaného signálu. Pokud není ani jedna z podmínek splněna, není časový vektor pro oblast zájmu z CDI 500 upraven. Druhá větev pro ostatní synchronizované zařízení provádí přepočítání časového vektoru pomocí počáteční i konečné hodnoty času z oblasti zájmu referenčního signálu a nativní funkce programového prostředí MATLAB *linspace*. Tímto je běh *Common\Synchronize_v1_7* ukončen a řízení se vrací zpět do funkce *Common\Main_v1_1*.

Common\Main_v1_1

Po návratu do *Common\Main_v1_1* je provedena kontrola, zda namísto oblastí zájmu z referenčního signálu nebyla vrácena prázdná proměnná. Prázdná proměnná zde značí chybu a běh funkce je tak ukončen. Při synchronizaci signálů z prvního měřicího zařízení je uživatel vyzván, aby zadal cestu na disku počítače, do které se mají vyextrahované oblasti zájmu uložit, a je provedena příprava proměnné pro referenční signál obsahující informaci o přítomnosti časového vektoru. Další část kódu je rozdělena na dvě větve, které jsou spuštěny v závislosti na volbě uživatele, zda chce zpracované signály převzorkovat na vzorkovací frekvenci referenčního měřicího zařízení. V první větvi je ve výstupní proměnné s pomocnými daty nahrazena vzorkovací frekvence synchronizovaného signálu frekvencí referenčního signálu. To je provedeno pro případ

volby uživatele signály převzorkovat. V opačném případě je synchronizovaný signál převzorkován zpět na svoji původní vzorkovací frekvenci. Dříve v běhu *RoiExtraction* byl synchronizovaný signál převzorkován na vzorkovací frekvenci referenčního signálu z důvodu synchronizace. Převzorkování na původní frekvenci pro synchronizovaný signál *pH* ze zařízení CDI 500 je provedeno ve výše popsané funkci *Common\ResampleLinearInterp_v1_1*. Pro synchronizované signály z ostatních zařízení je použita nativní funkce programového prostředí MATLAB *resample*. Pokud je u synchronizovaného signálu přítomen časový vektor, je převzorkován i ten pomocí výše popsané funkce *Common\ResampleTime_v1_0*.

Common\SaveSignal_v1_0, Common\CastDateVecToString_v1_0

Po operacích se vzorkovací frekvencí je synchronizovaný signál uložen do formátu *.mat* ve funkci *Common\SaveSignal_v1_0*. Soubor typu *.mat* je nativním typem souboru v softwaru MATLAB sloužícím pro ukládání dat. Funkce *Common\SaveSignal_v1_0* je započata inicializací proměnné, která slouží pro identifikaci toho, zda byla daná oblast zájmu zaznamenána před laváží plíc animálního modelu nebo po ní. Zbytek funkce je tvořen cyklem iterujícím přes jednotlivé oblasti zájmu. V cyklu je nejdříve zjištěna pozice oblasti zájmu vůči laváži plíc pomocí výše popsané funkce *Common\GetBinaryInput_v1_1*. Zjištěná pozice je pak zapsána do proměnné inicializované výše a ta je pak přeložena do textové podoby uložené spolu s pomocnými daty. Do pomocných dat jsou dále zapsány data a časy začátku a konce oblastí zájmu, pokud signál obsahuje i časový vektor. Pro účely zápisu časů začátku a konce oblastí zájmu je zavolána funkce *Common\CastDateVecToString_v1_0*, která převádí časový vektor do formátu řetězce znaků. V případě nepřítomnosti časové vektoru je tato skutečnost v pomocných datech adekvátně reflektována. V případě ukládání synchronizovaného signálu ze zařízení CDI 500 a nepřítomnosti alespoň jedné synchronizační značky je do pomocných dat uložena poznámka o neúspěšné synchronizaci. Po dokončení přípravy pomocných dat jsou inicializovány názvy výstupních proměnných pro signál a časový vektor uložených do souboru *.mat* a přepis dat do těchto výstupních proměnných. Posledním krokem *Common\SaveSignal_v1_0* je uložení výstupních proměnných v souboru *.mat* do zvolené složky na disku počítače a změna hodnoty v perzistentní proměnné, která určuje, zda bude uživatel dotázán na pozici oblasti zájmu vůči laváži plíc.

Common>Main_v1_1

Funkce *Common>Main_v1_1* okamžitě po převzetí řízení volá funkci *Common\ExtractStairsOtherSignals_v1_2*, která slouží pro extrakci oblastí zájmu z dalších signálů synchronizovaného a referenčního zařízení vyjma synchronizačního signálu a jejich uložení na disk počítače.

Common\ExtractStairsOtherSignals_v1_2

Funkce *Common\ExtractStairsOtherSignals_v1_2* probíhá v cyklu iterujícím přes jednotlivé signály z daného měřicího zařízení. Před započítím tohoto cyklu je provedena inicializace potřebných proměnných. V cyklu se jako první kontroluje, zda index signálu pro extrakci a uložení není shodný s indexem synchronizačního signálu. Pokud tomu tak je, je daná iterace cyklu přeskočena. Cyklus pak pokračuje vyčtením názvu signálu pro extrakci a uložení a s pomocí výše popsané funkce *Common\LoadSignal_v1_1* jej vyčte z disku počítače. Po vyčtení je provedeno nastavení proměnné s informací o tom, zda signál pro extrakci neobsahuje tlakově-objemové smyčky srdce ze zařízení LabChart. Dále je realizováno nastavení funkce použité pro převzorkování signálu. Následuje nahrazení nečíselných vzorků v signálu aproximovanými hodnotami ve výše popsané funkci *Common\ReplaceNan_v1_0*. Nahrazení je rozděleno do dvou větví kódu. První větev je zavolána pro tlakově-objemové smyčky srdce a druhá pro ostatní signály. V další části kódu dochází k převzorkování signálu pro extrakci na vzorkovací frekvenci referenčního signálu, pokud uživatel zadal, že má k tomuto převzorkování dojít a pokud se vzorkovací frekvence signálu pro extrakci a referenčního signálu liší. Dle nastavení provedeného výše ve funkci je pro převzorkování signálu použita jedna z výše popsaných funkcí: *Common\ResampleLinearInterp_v1_1*, nativní funkce softwaru MATLAB *resample*, nebo *Common\ResampleDiscontinuousSignal_v1_1*. Pokud je v extrahovaném signálu přítomen i časový vektor, je také převzorkován a na závěr tohoto úseku kódu je aktualizována hodnota vzorkovací frekvence extrahovaného signálu ve výstupní proměnné. Funkce pokračuje nastavením poměru vzorkovacích frekvencí mezi extrahovaným a referenčním signálem, tato proměnná slouží pro zachování vzorkovací frekvence oblasti zájmu z extrahovaného signálu v situaci, kdy nemá být převzorkován na vzorkovací frekvenci referenčního signálu.

Common\GetStairsOtherSignals_v1_0

Se znalostí popsaného poměru je zavolána funkce *Common\GetStairsOtherSignals_v1_0*, jejímž účelem je extrakce oblastí zájmu ze signálu dle dříve identifikovaných hranic oblastí zájmu. Funkce se dělí do dvou větví kódu. První větev je spuštěna pro signál tlakově-objemových smyček srdce, druhá větev je spuštěna pro ostatní signály.

Common\ExtractStairsOtherSignals_v1_2

V další části funkce *Common\ExtractStairsOtherSignals_v1_2* dochází ke korekci kolísání vzorkovací frekvence, která není provedena pro signály z referenčního zařízení a je zvlášť provedena pro zařízení CDI 500, tlakově-objemové smyčky srdce a ostatní signály. Pro zařízení CDI 500 není možné provést korekci kolísání vzorkovací frekvence, pokud nejsou pro danou oblast zájmu přítomny obě synchronizační ze synchronizačního i referenčního signálu. V takovém případě je provedena oprava časového vektoru dle

přítomného páru synchronizačních značek. Pokud jsou v signálech přítomny potřebné synchronizační značky a uživatel zvolil provedení korekce je pro zařízení CDI 500 korekce realizována ve výše popsané funkci *Common\ResampleLinearInterp_v1_1*. Pokud je přítomen se signálem z CDI 500 i časový vektor, je také opraven. Pro opravu časového vektoru musí obsahovat časový vektor i referenční signál. Oprava časového vektoru je spuštěna bez ohledu na volbu uživatele ohledně korekce kolísání vzorkovací frekvence. Pro signály z ostatních zařízení je pro korekci zavolána výše popsaná funkce *Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3*. Pokud je se signály, vyjma signálů ze zařízení CDI 500, přítomen časový vektor, je také opraven. Oprava časového vektoru je spuštěna vždy, kdy referenční signál obsahuje i časový vektor. Funkce *Common\ExtractStairsOtherSignals_v1_2* na závěr volá výše popsanou funkci *Common\SaveSignal_v1_0*, která uloží extrahované oblasti zájmu na disk počítače, a kontrola je vrácena zpět do *Common\Main_v1_1*.

Common\Main_v1_1

V *Common\Main_v1_1* je po návratu provedena kontrola, zda již byly synchronizovány signály ze všech měřicích zařízení, pokud tomu tak není, je uživatel pomocí výše popsané funkce *Common\GetBinaryInput_v1_1* dotázán, zda chce synchronizovat signály z dalšího zařízení. Pokud již nebyla všechna zařízení synchronizována a uživatel zvolí, že chce synchronizovat další zařízení, je provedeno přenastavení proměnných řídicí operace, které se mají zavolat pouze při svém prvním průchodu synchronizací, a je spuštěna synchronizace dalšího zařízení. V opačném případě je zavolána funkce *Common\SaveRefDevice_v1_2*, jejímž účelem je uložení extrakce a uložení signálů z referenčního zařízení.

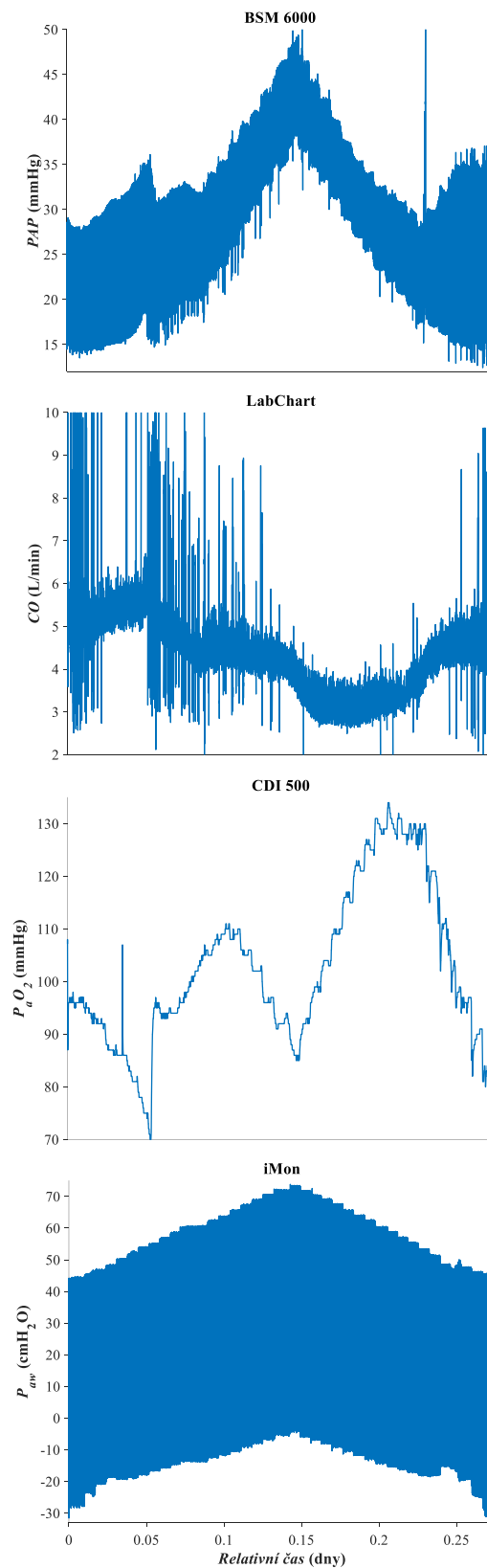
Common\SaveRefDevice_v1_2

Jádrem *Common\SaveRefDevice_v1_2* je cyklus, který má za úkol najít variantu oblasti zájmu ze synchronizačního signálu referenčního zařízení obsahující největší množství informací. Při synchronizaci měřicích zařízení vůči referenčnímu zařízení a nepřítomnosti alespoň jedné synchronizační značky v referenčním nebo synchronizovaném signálu pro danou oblast zájmu vznikají různé varianty oblasti zájmu z referenčního signálu dle toho, jak uživatel spároval změny mP_{aw} ve funkci *Common\PairCdpChangesCorrect_v5_3*. Účelem cyklu je pak vybrat tu variantu oblasti zájmu, která obsahuje největší množství dat. Pokud existuje varianta oblasti zájmu z referenčního signálu, u které jsou přítomny všechny synchronizační, je použita tato varianta bez ohledu na množství dat. Současně s oblastí zájmu je vybírán i odpovídající časový vektor. Po dokončení cyklu, je zavolána výše popsaná funkce *Common\SaveSignal_v1_0* pro uložení synchronizačního signálu referenčního zařízení a funkce *Common\ExtractStairsOtherSignals_v1_2* pro extrakci ostatních signálů referenčního zařízení. Na závěr *Common\SaveRefDevice_v1_2* jsou vybrané oblasti zájmu z referenčního signálu uloženy do výstupní proměnné a běh funkce je ukončen.

Common\Main_v1_1, Run_v2_3

RoiExtraction se tak vrací do funkce *Common\Main_v1_1*, která je následně také ukončena a řízení je vráceno do vstupního skriptu *Run_v2_3.m*. Skript již pouze zajistí zavření všech oken s grafy, smazání všech proměnných, vyjma výstupní, z paměti počítače a zobrazí text informující uživatele o dokončení extrakce a synchronizace. Tímto je extrakce oblastí zájmu ze zaznamenávaných signálů a jejich vzájemná časová synchronizace podle zvoleného referenčního měřicího zařízení dokončena.

Příklad extrahovaných oblastí zájmu ze signálů *PAP*, *CO*, *P_aO₂* a *P_{aw}* ze zařízení BSM 6000, LabChart, CDI 500 a iMon z jednoho animálního experimentu se nachází na Obrázku 4.4. Časová osa je společná pro všechny grafy. Oblasti zájmu byly v uvedeném příkladu převzorkovaný na schodnou vzorkovací frekvenci a byla provedena korekce kolísání vzorkovací frekvence.



Obr. 4.4: Příklad extrahovaných oblastí zájmu ze signálů PAP , CO , P_aO_2 a P_{aw} ze zařízení BSM 6000, LabChart, CDI 500 a iMon

4.1.4 Identifikace P_{hem} a P_{vent}

Do identifikace prahového středního tlaku pro hemodynamiku P_{hem} a optimální střední tlak ventilace P_{vent} byla zahrnuta množina 8 zvířat. Zvířata byla vybrána na základě kvality zaznamenaných signálů. Do identifikace P_{hem} a P_{vent} byla dále pro zjednodušení zahrnuta pouze fáze experimentu (oblast zájmu) před laváží a po laváží, při které byla zvyšována hodnota mP_{aw} . Předpokládalo se, že pro snižování mP_{aw} budou platit stejné závěry jako pro zvyšování mP_{aw} a že tlaky P_{hem} a P_{vent} budou pouze ležet na nižších úrovních mP_{aw} .

Zpracování dat

Tlaky P_{hem} a P_{vent} byly určeny ze signálů CO , P_aO_2 , P_{aw} ze systému iMon a Q_{aw} . Signály P_aCO_2 , S_vO_2 , pH , HR , ABP , PAP a CVP byly použity pro popis fyziologického stavu zvířete na dvou identifikovaných hodnotách P_{hem} a P_{vent} . Signály CO , P_aO_2 , P_{aw} a Q_{aw} byly ponechány na svých původních vzorkovacích frekvencích: 400 Hz (CO), 1/6 Hz (P_aO_2) a 1000 Hz (P_{aw} , Q_{aw}). Ostatní signály byly převzorkovány na frekvenci 125 Hz. Všechny uvedené signály byly časově synchronizovány. Pro zpracování dat bylo použito programové prostředí MATLAB.

Z původního záznamu CO byl vytvořen trend CO pomocí Infinite Impulse Response Butterworthova filtru typu dolní propust s propustným pásmem končícím na frekvenci 0,005 Hz a potlačeným pásmem začínajícím na frekvenci 0,05 Hz.

Data reaktance respiračního systému byla vypočítána ze signálů P_{aw} a Q_{aw} metodou popsanou v sekci 3.3.1. Pro výpočet reaktance byly použity tlakové oscilace generované HFO ventilátorem s nulovou střední hodnotou a frekvencí 5 Hz získané ze signálu P_{aw} . Hodnoty reaktance (X_{rs}) pro popis fyziologického stavu zvířete byly vypočítány jako průměrná hodnota dat reaktance mezi časy 2,5 minuty a 7,5 minuty každé úrovně mP_{aw} . Z dat X_{rs} byl vytvořen trend X_{rs} , který byl získán shodným způsobem jako trend CO .

Hodnoty mP_{aw} určené pro stanovení P_{hem} a P_{vent} byly vypočítány jako střední hodnota P_{aw} mezi časy 2,5 minuty a 7,5 minuty na dané úrovni mP_{aw} . Hodnoty mP_{aw} vypočítané tímto způsobem mohou být obecně odlišné od hodnot mP_{aw} měřených na HFO ventilátoru, protože P_{aw} byl měřen zařízením iMon, jehož vývod pro měření P_{aw} byl umístěn v odlišné pozici patientského okruhu, než je umístěn vývod pro měření mP_{aw} na HFO ventilátoru.

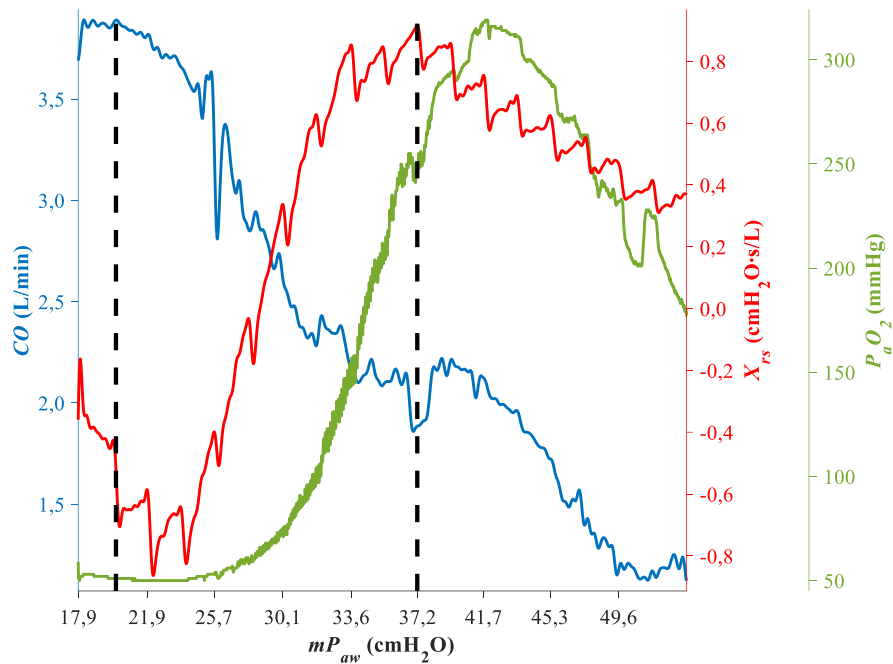
Stanovení P_{hem} a P_{vent}

Tlak P_{hem} byl stanoven z trendu CO podle následujícího pravidla: P_{hem} je hodnota mP_{aw} , na které trend CO začal permanentně klesat. Hodnoty P_{hem} byly stanoveny pro fázi experimentu před laváží a po laváží.

Tlak P_{vent} byl stanoven z X_{rs} a odpovídajícího trendu P_aO_2 podle následujícího pravidla: P_{vent} je hodnota mP_{aw} , na které X_{rs} dosáhla svého maxima a současně se trend

P_aO_2 nenacházel v trvalém poklesu končícím pod fyziologickým rozsahem P_aO_2 . Fyziologický rozsah P_aO_2 u prasat domácích je 73–92 mmHg [74]. Pokud trend P_aO_2 začal permanentně klesat pod fyziologický rozsah P_aO_2 před dosažením maxima X_{rs} , pak je P_{vent} hodnota mP_{aw} nejbližší maximu X_{rs} , na které trend P_aO_2 ještě neklesal pod fyziologický rozsah P_aO_2 . Hodnoty P_{vent} byly stanoveny pro fázi experimentu před laváží a po laváží.

Příklad trendu CO , P_aO_2 a X_{rs} vykreslených jako funkce mP_{aw} v průběhu fáze experimentu po laváží plic subjektu číslo 5 se nachází v Obrázku 4.5. Přerušované čáry v Obrázku 4.5 představují identifikované hodnoty P_{hem} a P_{vent} . Tlak P_{vent} byl ve fázi experimentu po laváží plic u subjektu 5 identifikován na $mP_{aw} = 35,0$ cmH₂O, nicméně na Obrázku 4.5 se jeví, že P_{vent} byl nalezen na úrovni $mP_{aw} = 37,2$ cmH₂O. Toto je dáno diskrétní povahou nastaveného mP_{aw} , kdy se maximální X_{rs} nachází na konci úrovně mP_{aw} a dochází tak ke zdání, že P_{vent} byl identifikován o úroveň mP_{aw} výše.



Obr. 4.5: Příklad trendu CO , P_aO_2 a X_{rs} vykreslených jako funkce mP_{aw}

Určení fyziologického stavu zvířat na P_{hem} a P_{vent}

Pro určení fyziologického stavu zvířat na identifikovaných středních tlacích P_{hem} a P_{vent} byly použity signály: P_aCO_2 , S_vO_2 , pH , HR , ABP , PAP , CVP a vypočtený OI (viz sekce 2.1). Poměr P_aO_2/F_iO_2 byl vypočítán pro indikaci ARDS.

Ze signálů ABP a PAP byly vypočítány následující parametry: systolický invazivní arteriální tlak ($sABP$), diastolický invazivní arteriální tlak ($dABP$), střední invazivní

arteriální tlak ($mABP$), systolický tlak v *a. pulmonalis* ($sPAP$), diastolický tlak v *a. pulmonalis* ($dPAP$) a střední tlak v *a. pulmonalis* ($mPAP$). Parametry $sABP$ a $sPAP$ byly vypočítány jako průměrné hodnoty lokálních maxim v signálech ABP a PAP . Lokální maxima byla nalezena pro každý srdeční cyklus mezi časy 2,5 minuty a 7,5 minuty na úrovni mP_{aw} identifikované jako P_{hem} nebo P_{vent} . Parametry $dABP$ a $dPAP$ byly vypočítány shodným způsobem z lokálních minim v signálech ABP a PAP . Parametry $mABP$, $mPAP$, P_aCO_2 , S_vO_2 , pH , HR , a CVP byly vypočítány z původních signálů jako průměrné hodnoty mezi časy 2,5 minuty a 7,5 minuty na úrovni mP_{aw} identifikované jako P_{hem} nebo P_{vent} .

Statistická analýza

Data jsou vyjádřena jako průměr a směrodatná odchylka (SD) ve formátu: průměr (SD). Normalita rozdělení identifikovaných hodnot P_{hem} a P_{vent} byla testována Lillieforsovým testem. Párový t-test byl použit pro vzájemné srovnání: P_{hem} a P_{vent} ve fázi experimentu před laváží, P_{hem} a P_{vent} ve fázi experimentu po laváží, P_{hem} před laváží a po laváží a P_{vent} před laváží a po laváží. Fyziologické parametry byly vzájemně porovnány shodným způsobem jako hodnoty P_{hem} a P_{vent} . Pokud rozdělení fyziologických parametrů nebylo normální, pro vzájemné porovnání byl použit párový Wilcoxonův test. Hodnota statistické významnosti byla stanovena na $p < 0,05$. Hommelův mnohonásobný testovací postup byl použit k vyřešení problému mnohonásobného testování hypotéz [77]. Statistická analýza byla provedena v softwaru MATLAB.

4.2 Výsledky

Z 8 zařazených zvířat experimentální protokol dokončilo 6 subjektů, dva subjekty zemřely v průběhu snižování mP_{aw} ve fázi experimentu po laváží. Animální experimenty proběhly v různých dnech mezi lednem a listopadem 2015.

Identifikovaný prahový střední tlak pro hemodynamiku P_{hem} a optimální střední tlak ventilace P_{vent} ve fázi experimentu před laváží a po laváží jsou uvedeny v Tab. 4.2. V obou fázích experimentu byl P_{hem} významně nižší než P_{vent} . Ve fázi experimentu před laváží byl P_{hem} v průměru o 10,3 cmH₂O níže než P_{vent} ($p = 0,0006$) a ve fázi experimentu po laváží byl P_{hem} v průměru o 12,0 cmH₂O níže než P_{vent} ($p = 0,0001$). Tlak P_{hem} byl v průměru o 6,1 cmH₂O níže před laváží než po laváží ($p = 0,0307$). Tlak P_{vent} byl v průměru o 7,8 cmH₂O níže před laváží než po laváží ($p = 0,0288$).

Tabulka 4.2: Identifikované hodnoty P_{hem} a P_{vent} ve fázi experimentu před laváží a po laváží

Číslo subjektu (-)	před laváží		po laváží	
	P_{hem} (cmH ₂ O)	P_{vent} (cmH ₂ O)	P_{hem} (cmH ₂ O)	P_{vent} (cmH ₂ O)
1	17,1	27,2	23,9	30,9
2	17,0	29,8	19,8	30,4
3	13,6	28,4	24,1	41,2
4	21,0	26,9	26,5	37,5
5	20,9	27,1	19,9	35,0
6	10,1	29,3	26,2	34,8
7	9,9	15,6	21,0	39,4
8	21,6	29,1	18,7	27,0
průměr (SD)	16,4 (4,8)*#	26,7 (4,6)*#	22,5 (3,0)*#	34,5 (4,8)*#

Symbol * značí statisticky významné rozdíly mezi P_{hem} a P_{vent} ve shodných fázích experimentu. Symbol # značí statisticky významné rozdíly mezi shodnými tlaky ve fázi experimentu před laváží a po laváží.

Fyziologický stav zvířat ve fázi experimentu před laváží a po laváží je shrnut v Tab. 4.3. Závažnost ARDS byla hodnocena pomocí poměru P_aO_2/F_iO_2 na identifikovaných hodnotách P_{hem} a P_{vent} dle Berlínské definice ARDS [4]. Stav zvířat před laváží byl poměrně konzistentní a může být charakterizován jako normální stav nebo jako lehké respirační selhání na P_{hem} ($P_aO_2/F_iO_2 = 331$ (48) mmHg) a jako normální stav na P_{vent} ($P_aO_2/F_iO_2 = 353$ (39) mmHg). Stav zvířat po laváží lze popsat jako mírné až těžké ARDS na P_{hem} ($P_aO_2/F_iO_2 = 140$ (66) mmHg) a jako normální stav až střední ARDS na P_{vent} ($P_aO_2/F_iO_2 = 322$ (154) mmHg). Vznik ARDS vyvolaný laváží plic byl dále potvrzen poklesem X_{rs} a zvýšením OI . Mezi fázemi experimentu před laváží a po laváží na úrovních P_{hem} a P_{vent} je také přítomný: pokles CO , zvýšení HR , snížení invazivních arteriálních krevních tlaků a zvýšení tlaků v *a. pulmonalis*. Naopak P_aCO_2 , pH , S_vO_2 a CVP se významně nezměnily.

Tabulka 4.3: Shrnutí fyziologického stavu zvířat na úrovni P_{hem} a P_{vent} ve fázi experimentu před laváží a po laváží

Parametr	před laváží		po laváží	
	P_{hem}	P_{vent}	P_{hem}	P_{vent}
F_iO_2 (-)	0,28 (0,04) [#]	0,28 (0,04) [#]	0,74 (0,19) [#]	0,74 (0,19) [#]
X_{rs} (cmH ₂ O·s/L)	0,98 (1,45)	1,51 (0,99)	0,03 (1,19) [*]	0,77 (0,91) [*]
P_aO_2 (mmHg)	94 (9)	98 (14) [#]	102 (58) [*]	253 (163) ^{**}
P_aO_2/F_iO_2 (mmHg)	331 (48) [#]	353 (39)	140 (66) ^{**}	322 (154) [*]
OI (-)	3,9 (1,5) ^{**}	5,5 (1,1) [*]	13,8 (5,2) [#]	10,6 (6,9)
P_aCO_2 (mmHg)	46 (10) [*]	53 (10) [*]	43 (10)	50 (16)
S_vO_2 (%)	67 (6) [*]	56 (8) [*]	67 (7)	65 (7)
pH (-)	7,41 (0,07) [*]	7,35 (0,06) [*]	7,39 (0,04)	7,34 (0,07)
HR (bpm)	102 (23) [*]	124 (26) [*]	115 (32) [*]	139 (45) [*]
CO (L/min)	5,94 (1,00) [*]	4,32 (0,95) [*]	5,08 (0,93) [*]	3,65 (1,21) [*]
$sABP$ (mmHg)	103 (16) [*]	83 (17) [*]	89 (6)	80 (16)
$dABP$ (mmHg)	56 (10) ^{**}	49 (10) [*]	44 (4) [#]	42 (6)
$mABP$ (mmHg)	73 (13) ^{**}	62 (12) [*]	61 (4) ^{**}	57 (9) [*]
$sPAP$ (mmHg)	29 (6) ^{**}	36 (6) [*]	41 (9) [#]	41 (9)
$dPAP$ (mmHg)	18 (7) ^{**}	25 (6) [*]	26 (4) ^{**}	30 (7) [*]
$mPAP$ (mmHg)	23 (6) ^{**}	30 (6) [*]	33 (5) [#]	35 (7)
CVP (mmHg)	6 (1) [*]	9 (0) [*]	7 (1) [*]	9 (1) [*]

Symbol ^{*} značí statisticky významné rozdíly v parametrech mezi P_{hem} a P_{vent} ve shodných fázích experimentu. Symbol [#] značí statisticky významné rozdíly v parametrech mezi shodnými tlaky ve fázi experimentu před laváží a po laváží.

Rozdíly ve fyziologickém stavu zvířat mezi úrovněmi P_{hem} a P_{vent} ve fázi experimentu před laváží lze popsat následovně: Došlo ke zvýšení X_{rs} , ale nikoli P_aO_2 a P_aO_2/F_iO_2 . Oxygenační index se také zvýšil. Došlo také ke zvýšení P_aCO_2 doprovázeném poklesem pH a také k poklesu CO doprovázeném snížením S_vO_2 . Vyjma změn v CO a S_vO_2 , je hemodynamická adverze také znatelná ze zvýšení HR , poklesu invazivních arteriálních krevních tlaků a zvýšení tlaků v *a. pulmonalis*. Naopak nedošlo k významné změně CVP .

Rozdíly ve fyziologickém stavu zvířat mezi úrovněmi P_{hem} a P_{vent} ve fázi experimentu po laváží lze popsat následovně: Došlo ke zvýšení X_{rs} , P_aO_2 a P_aO_2/F_iO_2 . Oxygenační index se snížil. Došlo také ke zvýšení P_aCO_2 doprovázeném poklesem pH a také k poklesu CO bez snížení S_vO_2 . Krevní tlaky se změnilly pouze lehce, přičemž hemodynamická adverze je nejlépe pozorovatelná v $sABP$ a HR . Ve většině případů se HR zvýšilo, ale mezi jednotlivými subjekty byly přítomny významné rozdíly a HR tudíž

není spolehlivým indikátorem hemodynamické adverze. Nedošlo k významné změně *CVP*.

4.3 Diskuze

Výsledky experimentů na animálním modelu zdravé plíce a ARDS ventilovaného pomocí HFOV ukázaly, že: (1) Tlak P_{hem} má při postupném zvyšování mP_{aw} menší hodnotu než P_{vent} . (2) U animálního modelu ARDS mají P_{hem} a P_{vent} vyšší hodnoty než u animálního modelu zdravých plic. (3) Při postupném zvyšování mP_{aw} existuje rozdíl ve fyziologické reakci animálního modelu ARDS a zdravých plic. (4) Reaktance respiračního systému X_{rs} stanovená pomocí tlakových oscilací generovaných HFO ventilátorem s frekvencí 5 Hz může být použita jako vodičko při hledání P_{vent} .

První zjištění, že P_{hem} má menší hodnotu než P_{vent} , je v souladu s hypotézou, že hemodynamická adverze může být jedním z důvodů, proč při studiích OSCILLATE a OSCAR byla zjištěna tak vysoká úmrtnost skupiny pacientů ventilovaných s HFOV. Toto zjištění také zdůrazňuje potřebu opatrného nastavování mP_{aw} založeném jak na oxygenaci, tak na hemodynamickém stavu pacienta. Autor věří, že první zjištění vycházející z animálních experimentů je zobecnitelné na lidské pacienty s ARDS, protože P_{hem} byl nižší než P_{vent} v obou fázích experimentu před i po laváži plic. Toto naznačuje, že rozdíl v P_{hem} a P_{vent} nebyl vlastností použitého modelu ARDS vytvořeného laváží plic.

Druhé zjištění studie, že P_{hem} a P_{vent} mají vyšší hodnoty u animálního modelu ARDS než u animálního modelu zdravých plic je v souladu s pozorováním, že pacienti s ARDS tolerují vyšší mP_{aw} . Tento jev je důsledkem sníženého přenosu tlaku v plicích na pleurální tlak u plic se sníženou poddajností, což je případ ARDS [58–59]. Přenos tlaku v plicích na pleurální tlak je ovšem také ovlivněn poddajností hrudní stěny [78]. Nicméně v případě použitého modelu ARDS vytvořeného laváží plic neexistuje důvod se domnívat, že se poddajnost hrudní stěny v průběhu experimentu významně změnila. Zvýšení P_{hem} a P_{vent} může být tedy připsáno pouze snížení poddajnosti plic. Snížení poddajnosti plic způsobené laváží může být také pozorováno v poklesu X_{rs} mezi fázemi experimentu před laváží a po laváží na úrovni P_{hem} (z 0,98 (1,45) na 0,03 (1,19) cmH₂O·s/L) a P_{vent} (z 1,51 (0,99) na 0,77 (0,91) cmH₂O·s/L). Rozdíly v X_{rs} před laváží a po laváží plic nejsou statisticky významné.

Třetí zjištění studie, že při postupném zvyšování mP_{aw} existuje rozdíl ve fyziologické reakci animálního modelu ARDS a zdravých plic, byl pozorován v krevních tlacích a oxygenaci. Při zvyšování mP_{aw} z P_{hem} na P_{vent} došlo k hemodynamické adverzi, která je jasně pozorovatelná v *CO* v obou fázích experimentu před laváží i po laváží plic (z 5,94 (1,00) na 4,32 (0,95) L/min, $p = 0,0078$ a z 5,08 (0,93) na 3,65 (1,21) L/min, $p = 0,0001$). Tato hemodynamická adverze byla také pozorovatelná v krevních tlacích vypočtených z *ABP* a *PAP* ve fázi experimentu před laváží plic, ale nikoliv ve fázi po laváží, viz Tab. 4.3. Jednou z příčin tohoto jevu může být to, že během fáze experimentu před laváží

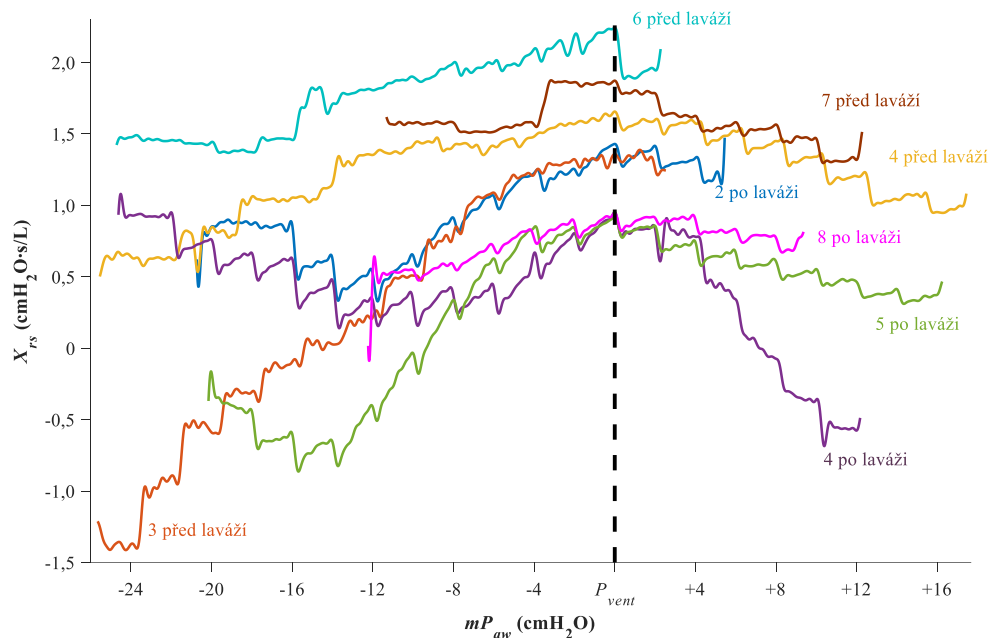
se vaskulární rezistance nezvyšovala dostatečně k udržení relativně konstantních krevních tlaků při poklesu CO . Na druhou stranu, v průběhu fáze experimentu po laváži plic, zvýšení vaskulární rezistance mohlo eliminovat vliv poklesu CO na krevní tlaky a ty tudíž zůstaly s klesajícím CO relativně konstantní. To však může znamenat, že k monitorování hemodynamické adverze pacientů s ARDS ventilovaných pomocí HFOV je potencionálně nutné invazivně měřit CO .

Rozdíl v reakci oxygenace na zvyšování mP_{aw} je založen na zjištění, že při zvýšení mP_{aw} z P_{hem} na P_{vent} ve fázi experimentu před laváží došlo ke zvýšení X_{rs} (z 0,98 (1,45) na 1,51 (0,99) $\text{cmH}_2\text{O}\cdot\text{s/L}$, statisticky nevýznamné). Nedošlo však k předpokládanému zlepšení P_aO_2 (z 94 (9) na 98 (14) mmHg), P_aO_2/F_iO_2 (z 331 (48) na 353 (39) mmHg) a OI (z 3,9 (1,5) na 5,5 (1,1)). Na druhou stranu, při zvýšení mP_{aw} z P_{hem} na P_{vent} ve fázi experimentu po laváži, došlo k významnému nárůstu X_{rs} (z 0,03 (1,19) na 0,77 (0,91) $\text{cmH}_2\text{O}\cdot\text{s/L}$, $p = 0,0250$) a předpokládanému zlepšení P_aO_2 (ze 102 (58) na 253 (163) mmHg, $p = 0,0224$), P_aO_2/F_iO_2 (ze 140 (66) na 322 (154) mmHg $p = 0,0118$) a OI (z 13,8 (5,2) na 10,6 (6,9), statisticky nevýznamné). Toto zjištění je v souladu s ideou, že HFOV je prospěšná pouze pro pacienty s ARDS, kteří mají recruitable plíce [15]. Animální model ARDS vytvořený laváží plic je snadno recruitable [79].

Poslední zjištění studie, že X_{rs} stanovená pomocí tlakových oscilací generovaných HFO ventilátorem s frekvencí 5 Hz může být použita jako vodičko při hledání P_{vent} podporuje dříve publikované výsledky [11; 43] a rozšiřuje je na animální model zdravých plic a ARDS při použití velkého zvířete. Na rozdíl od předchozích studií [11; 43; 62; 80–82] jsou v této studii publikovány pozitivní hodnoty X_{rs} . Tento rozdíl může být způsoben použitím HFOV. Při aplikaci HFOV inertance respiračního systému tvoří větší část celkové X_{rs} než při CMV [62; 80–82] a tudíž zvyšuje její hodnotu nad nulu, viz Rovnice (3.3). Tato idea ovšem nemůže vysvětlit pozitivní X_{rs} v porovnání se studii, u kterých byla také použita HFOV [11; 43]. V případě těchto dvou studií může být rozdíl v publikovaných hodnotách X_{rs} připsán použití rozdílného animálního modelu. V této studii bylo jako animální model použito velké zvíře (prase domácí), ale ve studiích [11; 43] byly jako animální modely použity malá zvířata (králík a jehně). U velkého zvířete s většími rozměry respiračního systému inertance tvoří větší část celkové X_{rs} než u malého zvířete s menšími rozměry respiračního systému. Toto tvrzení je zobecněním porovnání referenčních hodnot X_{rs} u dospělých a dětí měřené na frekvenci tlakových oscilací 5 Hz [83–84].

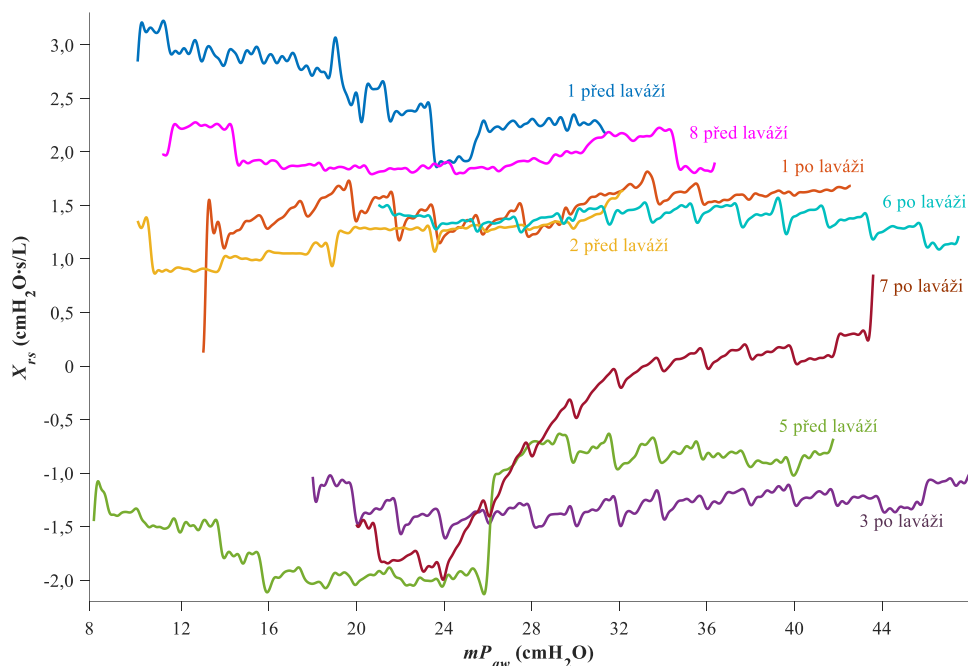
U jedné poloviny animálních modelů bylo maximální X_{rs} pro určení P_{vent} jasně identifikováno, ale u druhé poloviny nebylo možné maximální X_{rs} pro P_{vent} nalézt. Průběhy X_{rs} s dobře pozorovatelným maximem jsou vykresleny na Obrázku 4.6, na kterém čísla u jednotlivých průběhů značí číslo subjektu a následný text vysvětluje, zda byl daný průběh X_{rs} zaznamenán před nebo po laváži plic. Z Obrázku 4.6 může být vyčteno, že všechny průběhy X_{rs} následovaly podobný vzor chování s počátečním poklesem následovaným stoupáním k P_{vent} a poté pokles. Iniciální pokles X_{rs} může být

interpretován jako derecruitment plic způsobený hodnotou mP_{aw} nedostatečnou k udržení objemu plic. Následný vzestup X_{rs} k maximální hodnotě může být vysvětlen jako recruitment plic. Pokles X_{rs} po maximu může být interpretován jako hyperinflace plic.



Obr. 4.6: Průběhy X_{rs} s dobře pozorovatelným maximem. Čísla u jednotlivých průběhů značí číslo subjektu.

Průběhy X_{rs} , u kterých nebylo možné maximální X_{rs} pro určení P_{vent} nalézt se nacházejí na Obrázku 4.7, na kterém čísla u jednotlivých průběhů značí číslo subjektu a následný text vysvětluje, zda byl daný průběh X_{rs} zaznamenán před nebo po laváží plic. Autor této práce věří, že při postupném zvyšování mP_{aw} nebylo z důvodu fyziologického stavu animálních modelů dosaženo hodnoty mP_{aw} dostatečně vysoké pro dosažení maxima X_{rs} . U individuálních případů není trend X_{rs} zřejmý. Autor této studie je také opatrný v používání samotné X_{rs} jakožto indikátoru P_{vent} a tudíž v této studii byl P_{vent} stanoven z X_{rs} společně s P_aO_2 .



Obr. 4.7: Průběhy X_{rs} s neidentifikovaným maximem. Čísla u jednotlivých průběhů značí číslo subjektu

Práce má několik limitací. Byl použit animální model ARDS, který zahrnuje refrakterní hypoxémii, ale již nezahrnuje další patofyziologii provázející lidské ARDS. Je také možné, že poškození plic způsobené laváží nevyvolalo chování plic, které by odpovídalo volutrauma a biotrauma typickému pro lidské ARDS. Autor se domnívá, že metody použité v této studii jsou aplikovatelné u animálního modelu zahrnujícího mezní srdeční rezervu nebo složitější plicní dysfunkci. Zahrnutí těchto faktorů by ovšem mohlo vést k rozdílným výsledkům. Výsledky animálních experimentů ukazují na značný rozsah fyziologického stavu a oxygenace odrážející úroveň ARDS od lehkých po těžké. Vyhodnocení více než 8 subjektů by mohlo vést k detekci rozdílných fyziologických reakcí v závislosti na závažnosti ARDS, závěry z experimentů jsou ovšem konzistentní před i po laváží plic. Časový interval 10 minut mezi zvýšením mP_{aw} v průběhu experimentu by měl být mnohem delší než je časová konstanta respiračního systému a tudíž by mělo být možné přisoudit změny ve fyziologickém stavu zvířat postupnému zvyšování mP_{aw} . Je také možné, že použití jiného pravidla pro stanovení P_{hem} , např. 10% pokles CO , by vedlo k rozdílným závěrům. Intencí při stanovení P_{hem} ovšem bylo identifikovat začátek hemodynamické adverze a nikoliv bod, kdy by byla hemodynamická adverze ještě zvládnutelná.

5 Závěr

V práci byla popsána metodika nastavení optimálního středního tlaku u vstupu do respiračního systému z hlediska parametrů plicní mechaniky a oxygenace při ventilaci animálního modelu ARDS pomocí HFOV. Jako parametr vhodný pro popis plicní mechaniky při HFOV byla vybrána reaktance respiračního systému měřená na frekvenci tlakových oscilací $f_o = 5$ Hz pomocí FOT, u které bylo v laboratorním experimentu s rigidním modelem plic o definovaných parametrech prokázáno, že reflektuje poddajnost plic. Měření reaktance je při HFOV snadno realizovatelné. Popsaný způsob nastavení optimálního středního tlaku ventilace spočívá v maximalizaci reaktance respiračního systému za současného sledování trendu v oxygenaci arteriální krve, kdy je cílem maximalizovat reaktanci a nekompromitovat oxygenaci.

Metodika nastavení optimálního středního tlaku ventilace byla použita při experimentech na animálním modelu zdravých plic a ARDS ventilovaného s HFOV. Na animálním modelu byl také stanoven prahový střední tlak u vstupu do respiračního systému, po kterém začalo docházet k hemodynamické adverzi. Prahový střední tlak byl určován dle srdečního výdeje. Oba střední tlaky byly vzájemně porovnány u modelu zdravé plíce a ARDS, přičemž bylo zjištěno, že u obou modelů začne k hemodynamické adverzi docházet na nižších úrovních středního tlaku před dosažením optimálního středního tlaku ventilace.

Nedávno bylo měření reaktance respiračního systému pomocí FOT integrováno do komerčně dostupného neonatálního ventilátoru Fabian s podporou HFOV (Acutronic, Hirzel, Švýcarsko). Studie, ve kterých byl použit ventilátor Fabian, potvrdily užitečnost analýzy reaktance respiračního systému u ventilovaných [85] nebo spontánně dýchajících neonatálních pacientů [86]. Integrace měření reaktance respiračního systému s FOT do tohoto neonatálního ventilátoru potvrzuje potenciál zvolené metody pro popis plicní mechaniky při HFOV. Tato práce ovšem rozšiřuje možnost použití měření reaktance respiračního systému na velká zvířata a dospělé pacienty, což z reaktance respiračního systému dělá univerzální parametr použitelný pro širokou škálu pacientů.

Literatura

- [1] ESTEBAN A., FRUTOS-VIVAR F., MURIEL A., et al. Evolution of Mortality over Time in Patients Receiving Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013, **188**(2):220–30. ISSN 1535-4970. doi: 10.1164/rccm.201212-2169OC.
- [2] URNER M., JUNI P., HANSED B., et al. Time-varying intensity of mechanical ventilation and mortality in patients with acute respiratory failure: a registry-based, prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020, **8**(9): 905–13. ISSN 2213-2600. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30325-8
- [3] LIM Z. J., SUBRAMANIAM A., REDDY M. P., et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. A Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021, **203**(1): 54–66. ISSN 1535-4970. doi: 0.1164/rccm.202006-2405OC.
- [4] RANIERI V. M., RUBENFELD G. D., THOMPSON B. T., et. al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA.* 2012, **307**(23): 2526–33. ISSN 1538-3598. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
- [5] ROCCO P. R., ZIN W. A. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different?. *Curr Opin Crit Care.* 2005, **11**(1): 10–7. ISSN 1070-5295.
- [6] GRASSO S., STRIPOLI T., SACCHI M., et. al. Inhomogeneity of lung parenchyma during the open lung strategy: a computed tomography scan study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009, **180**(5): 415–23. ISSN 1535-4970. doi: 10.1164/rccm.200901-0156OC.
- [7] MEADE M. O., YOUNG D., HANNA S., et. al. Severity of Hypoxemia and Effect of High-Frequency Oscillatory Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017, **196**(6): 727–733. ISSN 1535-4970. doi: 10.1164/rccm.201609-1938OC.
- [8] DAVID M., MARKSTALLER K., DEPTA A. L., et. al. Initiation of high-frequency oscillatory ventilation and its effects upon cerebral circulation in pigs: an experimental study. *Br J Anaesth.* 2006, **97**(4): 525–32. ISSN 0007-0912. doi: 10.1093/bja/ael215.
- [9] DOWNAR J., MEHTA S. Bench-to-bedside review: high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2006, **10**(6): 240. ISSN 1364-8535. doi: 10.1186/cc5096.

- [10] CHAN K. P., STEWART T. E., MEHTA S. High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS. *Chest*. 2007, **131**(6): 1907–16. ISSN 0012-3692. doi: 10.1378/chest.06-1549.
- [11] DELLACA R. L., ZANNIN E., VENTURA M. L., et. al. Assessment of dynamic mechanical properties of the respiratory system during high-frequency oscillatory ventilation. *Crit Care Med*. 2013, **41**(11): 2502–11. ISSN 1530-0293. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cf3ea.
- [12] PILLOW J. J. Tidal volume, recruitment and compliance in HFOV: same principles, different frequency. *Eur Respir J*. 2012, **40**(2): 291–3. ISSN 1399-3003. doi: 10.1183/09031936.00020012.
- [13] TSUZAKI K., HALES C. A., STRIEDER D. J., et. al. Regional lung mechanics and gas transport in lungs with inhomogeneous compliance. *J Appl Physiol*. 1993, **75**(1): 206–16. ISSN 8750-7587.
- [14] CAMPOROTA L., SHERRY T., SMITH J., et. al. Physiological predictors of survival during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2013, **17**(2): R40. ISSN 1364-8535. doi: 10.1186/cc12550.
- [15] FACCHIN F., FAN E. Airway Pressure Release Ventilation and High-Frequency Oscillatory Ventilation: Potential Strategies to Treat Severe Hypoxemia and Prevent Ventilator-Induced Lung Injury. *Respir Care*. 2015, **60**(10): 1509–21. ISSN 0020-1324. doi: 10.4187/respcare.04255.
- [16] ARNOLD J. H., HANSON J. H., TORO-FIGUERO L. O., et. al. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med*. 1994, **22**(10): 1530–9. ISSN 1530-0293. doi: 10.1097/00003246-199422100-00006.
- [17] HUPP S. R., TURNER D. A., REHDER K. J. Is there still a role for high-frequency oscillatory ventilation in neonates, children and adults?. *Expert Rev Respir Med*. 2015, **9**(5): 603–18. ISSN 1747-6348. doi: 10.1586/17476348.2015.1077119.
- [18] SUD S., SUD M., FRIEDRICH J. O., et. al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010, **18**(340): c2327. ISSN 1756-1833. doi: 10.1136/bmj.c2327.
- [19] DERDAK S., MEHTA S., STEWART T. E., et. al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002, **166**(6): 801–8. ISSN 1535-4970. doi: 10.1164/rccm.2108052.

- [20] SHAH S., FINDLAY G. P., JACKSON S. K., et. al. Prospective study comparing HFOV versus CMV in patients with ARDS. *Intensive Care Med.* 2004, **30**: S84. ISSN 0342-4642.
- [21] BOLLEN C. A., VAN WELL G. T., SHERRY T., et. al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2005, **9**(4): R430–R439. ISSN 1364-8535. doi: 10.1186/cc3737.
- [22] FERGUSON N. D., COOK D. J., GUYATT G. H., et. al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013, **368**(9): 795–805. ISSN 0028-4793. doi: 10.1056/NEJMoa1215554.
- [23] YOUNG D., LAMB S. E., SHAH S., et. al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013, **368**(9): 806–13. ISSN 0028-4793. doi: 10.1056/NEJMoa1215716.
- [24] GU X., WU G., YAO Y., et. al. Is high-frequency oscillatory ventilation more effective and safer than conventional protective ventilation in adult acute respiratory distress syndrome patients?. *Crit Care.* 2014, **18**(3): R111. ISSN 1364-8535. doi: 10.1186/cc13900.
- [25] MAITRA S., BHATTACHARJEE S., KHANNA P., et. al. High-frequency Ventilation Does Not Provide Mortality Benefit in Comparison with Conventional Lung-protective Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Meta-analysis of the Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology.* 2015, **122**(4): 841–51. ISSN 0003-3022. doi: 10.1097/ALN.0000000000000306.
- [26] DE PROST N., DREYFUSS D. How to prevent ventilator-induced lung injury?. *Minerva Anestesiol.* 2012, **78**(9): 1054–66. ISSN 0375-9393.
- [27] MUELLENBACH R. M., KREDEL M., HARUN M. S., et. al. High-frequency oscillatory ventilation reduces lung inflammation: a large-animal 24-h model of respiratory distress. *Intensive Care Med.* 2007, **33**(8): 1423–33. ISSN 0342-4642.
- [28] MUELLENBACH R. M., KREDEL M., WILHELM. J., et. al. High-frequency oscillation combined with arteriovenous extracorporeal lung assist reduces lung injury. *Exp Lung Res.* 2010, **36**(3): 148–58. ISSN 0190-2148. doi: 10.3109/01902140903214683.
- [29] IP T., MEHTA S. The role of high-frequency oscillatory ventilation in the treatment of acute respiratory failure in adults. *Curr Opin Crit Care.* 2012, **18**(1): 70–9. ISSN 1070-5295. doi: 10.1097/MCC.0b013e32834f1805.
- [30] MEHTA S., GRANTON J., MACDONALD R. J., et. al. High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience. *Chest.* 2004, **126**(2): 518–27. ISSN 0012-3692. doi: 10.1378/chest.126.2.518.

- [31]HUANG C. T., LIN H. H., RUAN S. Y., et. al. Efficacy and adverse events of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit Care*. 2014, **18**(3): R102. ISSN 1364-8535. doi: 10.1186/cc13880.
- [32]FRIESECKE S., STECHER S. S., ABEL P. High-frequency oscillation ventilation for hypercapnic failure of conventional ventilation in pulmonary acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2015, **19**: 201. ISSN 1364-8535. doi: 10.1186/s13054-015-0935-4.
- [33]MALHOTRA A., DRAZEN J. M. High-frequency oscillatory ventilation on shaky ground. *N Engl J Med*. 2013, **368**(9): 863–5. ISSN 0028-4793. doi: 10.1056/NEJMe1300103.
- [34]DREYFUSS D., RICARD J. D., GAUDRY S. Did studies on HFOV fail to improve ARDS survival because they did not decrease VILI? On the potential validity of a physiological concept enounced several decades ago. *Intensive Care Med*. 2015, **41**(12): 2076–86. ISSN 0342-4642. doi: 10.1007/s00134-015-4062-0.
- [35]NGUYEN A. P., SCHMIDT U. H., MACINTYRE N. R. Should High-Frequency Ventilation in the Adult Be Abandoned?. *Respir Care*. 2016, **61**(6): 791–800. ISSN 0020-1324. doi: 10.4187/respcare.04584.
- [36]CASSERLY B., DENNIS M. F., SETHI J. M., et. al. A method for determining optimal mean airway pressure in high-frequency oscillatory ventilation. *Lung*. 2013, **191**(1):69–76. ISSN 1432-1750. doi: 10.1007/s00408-012-9434-4.
- [37]VAN GENDERINGEN H. R., VAN VUGHT J. A., JANSEN J. R., et. al. Oxygenation index, an indicator of optimal distending pressure during high-frequency oscillatory ventilation?. *Intensive Care Med*. 2002, **28**(8):1151–6. ISSN 0342-4642. doi: 10.1007/s00134-002-1368-5.
- [38]GODDON S., FUJINO Y., HROMI J. M., et. al. Optimal mean airway pressure during high-frequency oscillation: predicted by the pressure-volume curve. *Anesthesiology*. 2001, **94**(5):862–9. ISSN 0003-3022. doi: 10.1097/00000542-200105000-00026.
- [39]HABIB R. H., PYON K. H., COURTNEY S. E. Optimal high-frequency oscillatory ventilation settings by nonlinear lung mechanics analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002, **166**(7):950–3. ISSN 1535-4970. doi: 10.1164/rccm.200205-398OC.
- [40]KLAPSING P., MOERER O., WENDE C., et. al. High-frequency oscillatory ventilation guided by transpulmonary pressure in acute respiratory syndrome: an experimental study in pigs. *Crit Care*. 2018, **22**(1):121. ISSN 1364-8535. doi: 10.1186/s13054-018-2028-7.

- [41] LUECKE T., MEINHARDT J. P., HERRMANN P., et al. Setting mean airway pressure during high-frequency oscillatory ventilation according to the static pressure-volume curve in surfactant-deficient lung injury: a computed tomography study. *Anesthesiology*. 2003, **99**(6):1313–22. ISSN 0003-3022. doi: 10.1097/00000542-200312000-00012.
- [42] TINGAY D. G., MILLS J. F., MORLEY C. J., et al. Indicators of optimal lung volume during high-frequency oscillatory ventilation in infants. *Crit Care Med*. 2013, **41**(1):237–44. ISSN 1530-0293. doi: 10.1097/CCM.0b013e31826a427a.
- [43] ZANNIN E., VENTURA M. L., DELLACA R. L., et al. Optimal mean airway pressure during high-frequency oscillatory ventilation determined by measurement of respiratory system reactance. *Pediatr Res*. 2014, **75**(4):493–9. ISSN 0031-3998. doi: 10.1038/pr.2013.251.
- [44] TRAVERSE J. H., KORVENRANTA H., ADAMS E. M., et al. Impairment of hemodynamics with increasing mean airway pressure during high-frequency oscillatory ventilation. *Pediatr Res*. 1988, **23**(6): 628–31. ISSN 0031-3998. doi: 10.1203/00006450-198806000-00020.
- [45] GUERVILLY C., FOREL J. M., HRAIECH S., et al. Right ventricular function during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2012, **40**(5): 1539–45. ISSN 0090-3493. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182451b4a.
- [46] KNEYBER M. C., MARKHORST D. G. Do We Really Know How to Use High-Frequency Oscillatory Ventilation in Critically Ill Children?. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016, **193**(9): 1067–8. ISSN 1535-4970. doi: 10.1164/rccm.201512-2418LE.
- [47] RITACCA F. V., STEWART T. E. Clinical review: High-frequency oscillatory ventilation in adults – a review of the literature and practical applications. *Crit Care*. 2003, **7**(5): 385–90. ISSN 1364-8535. doi: 10.1186/cc2182.
- [48] MEYERS M., RODRIGUES N., ARI A. High-frequency oscillatory ventilation: A narrative review. *Can J Respir Ther*. 2019, **55**: 40–46. ISSN 1205-9838. doi: 10.29390/cjrt-2019-004
- [49] RAWAT M., CHANDRASEKHARAN P. K., WILLIAMS A., et al. Oxygen Saturation Index and Severity of Hypoxic Respiratory Failure. *Neonatology*. 2015, **107**(3): 161–6. ISSN 1661-7819. doi: 10.1159/000369774.
- [50] OOSTVEEN E., MACLEOD D., LORINO H., et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*. 2003, **22**(6): 1026–41. ISSN 1399-3003. doi: 10.1183/09031936.03.00089403.

- [51] MICHAELSON E. D. GRASSMAN E. D. WENDELL R. P. Pulmonary Mechanics by Spectral Analysis of Forced Random Noise. *The Journal of Clinical Investigation*. 1975, **56**(5): 1210–30. ISSN 1558-8238. doi: 10.1172/JCI108198.
- [52] WELCH P. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*. 1967, **15**(2): 70–73, doi: 10.1109/TAU.1967.1161901.
- [53] *Documentation Center cpsd*. [online]. MathWorks, Inc. [vid. 25. 2. 2021]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/help/signal/ref/cpsd.html>.
- [54] KRAJČA V., PETRÁNEK S., PATÁKOVÁ I., et. al. Automatic identification of significant graphoelements in multichannel EEG recordings by adaptive segmentation and fuzzy clustering. *Int J Biomed Comput*. 1991, **28**(1–2): 71–89. ISSN 0020-7101. doi: 10.1016/0020-7101(91)90028-D.
- [55] VÄRRI A. *Digital processing of the EEG in Epilepsy*. Tampere, 1988. Absolventská práce. Tampere University of Technology
- [56] VINCENT J. L. *Intensive Care Medicine: Annual Update 2005*. Berlín: Springer-Verlag, 2005, 784 s. ISSN 0942-5381.
- [57] CHLUMSKÝ J. – Plicní funkce pro klinickou praxi. Praha: Maxdorf, 2014, 228 s. ISBN 978-80-7345-392-3.
- [58] JARDIN F., GENEVRAY B., BRUN-NEY D., et. al. Influence of lung and chest wall compliances on transmission of airway pressure to the pleural space in critically ill patients. *Chest*. 1985, **88**(5): 653–8. ISSN 0012-3692.
- [59] O'QUIN R. J., MARINI J. J., CULVER B. H., et. al. Transmission of airway pressure to pleural space during lung edema and chest wall restriction. *J Appl Physiol*. 1985, **59**(4): 1171–7. ISSN 8750-7587.
- [60] GRIECO D. L. Transpulmonary pressure: importance and limits. *Ann Transl Med*. 2017, **5**(14): 285. ISSN 2305-5847. doi: 10.21037/atm.2017.07.22.
- [61] MATĚJKA J., ROŽÁNEK M. Dependency of Tidal Volume on Mean Airway Pressure in High-Frequency Oscillatory Ventilation. *IFMBE Proceedings*. 2016, **59**: 177–80. ISBN 978-3-319-52875-5. doi: 10.1007/978-3-319-52875-5_39.
- [62] DELLACA R. L., OLERUD M. A., ZANNIN E., et al. Lung recruitment assessed by total respiratory system input reactance. *Intensive Care Med*. 2009, **35**(12): 2164–72. ISSN 0342-4642. doi: 10.1007/s00134-009-1673-3.
- [63] BRASHIER B., SALVI S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe (Sheff)*. 2015, **11**(1): 57–65. ISSN 2073-4735. doi: 10.1183/20734735.020514.

- [64] SHIMODA T., OBASE Y., NAGASAKA Y., et al. Peripheral bronchial obstruction evaluation in patients with asthma by lung sound analysis and impulse oscillometry. *Allergol. Int.* 2017, **66**(1): 132–8. ISSN 1323-8930. doi 10.1016/j.alit.2016.06.008.
- [65] ARONSSON D., HESSELSTRAND R., BOZOVIC G., et al. Airway resistance and reactance are affected in systemic sclerosis. *Eur. Clin. Respir. J.* 2015, **2**: 28667. ISSN 2001-8525. doi 10.3402/ecrj.v2.28667.
- [66] BHATTARAI P., MYERS S., CHIA, C., et al. Clinical Application of Forced Oscillation Technique (FOT) in Early Detection of Airway Changes in Smokers. *J. Clin. Med.* 2020, **9**(9): 2778. ISSN 2077-0383. doi: 10.3390/jcm9092778.
- [67] FESSLER H. E., DERDAK S., FERGUSON N. D., et al. A protocol for high-frequency oscillatory ventilation in adults: Results from a roundtable discussion. *Crit Care Med.* 2007, **35**(7): 1649–54. ISSN 1530-0293. doi: 10.1097/01.CCM.0000269026.40739.2.
- [68] ROUBÍK K. Measuring and evaluating system designed for high-frequency oscillatory ventilation monitoring. *Biomed Tech.* 2014, **59**(1): S979–83. ISSN 1862-278X. doi: 10.1515/bmt-2014-5012.
- [69] ROŽÁNEK M., HORÁRKOVÁ Z., ČADEK, O., et al. Damping of the dynamic pressure amplitude in the ventilatory circuit during high-frequency oscillatory ventilation. *Biomed. Eng. Biomed. Tech.* 2012, **57**: 53–6. ISSN 1862-278X. doi: 10.1515/bmt-2012-4481.
- [70] LAVIOLA M., RÁFL J., ROŽÁNEK M., et al. Models of PaO₂ response to the continuous distending pressure maneuver during high frequency oscillatory ventilation in healthy and ARDS lung model pigs. *Exp. Lung Res.* 2016, **42**(2): 87–94. ISSN 1521-0499. doi: 10.3109/01902148.2016.1145307.
- [71] MIEDEMA M., DE JONGH F. H., FRERICHS I., et al. The effect of airway pressure and oscillation amplitude on ventilation in pre-term infants. *Eur Respir J.* 2012, **40**(2), 479–84. ISSN 1399-3003. doi: 10.1183/09031936.00138311.
- [72] SUTER P. M., FAIRLEY H. B., ISENBERG M. D. Optimum endexpiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med.* 1975, **292**: 284–9. ISSN 0028-4793. doi: 10.1056/NEJM197502062920604.
- [73] DARGAVILLE P. A., RIMENSBERGER P. C., FRERICHS I. Regional tidal ventilation and compliance during a stepwise vital capacity manoeuvre. *Intensive Care Med.* 2010, **36**(11): 1953–61. ISSN 0342-4642. doi: 10.1007/s00134-010-1995-1.

- [74] HANNON J. P., BOSSONE C. A., WADE C. E. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. *Laboratory animal science*. 1990, **40**(3): 293–8. ISSN 0023-6764.
- [75] *Documentation Center datenum*. [online]. MathWorks, Inc. [vid. 28. 2. 2021]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/datenum.html>.
- [76] *Documentation Center finddelay*. [online]. MathWorks, Inc. [vid. 28. 2. 2021]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/help/signal/ref/finddelay.html>.
- [77] SHAFFER J. P. Multiple hypothesis testing. *Annual Review of Psychology*. 1995, **46**: 561–84. ISSN 0066-4308. doi: 10.1146/annurev.ps.46.020195.003021.
- [78] GATTINONI L., CHIUMELLO D., CARLESSO E., et. al. Bench-to-bedside review: Chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care*. 2004, **8**(5): 350–5. ISSN 1364-8535. doi: 10.1186/cc2854
- [79] HUHLE R., PELOSI P., GAMA DE ABREU M. Variable ventilation from bench to bedside. *Crit Care*. 2016, **20**: 62. ISSN 1364-8535. doi: 10.1186/s13054-016-1216-6.
- [80] DELLACA R. L., ZANNIN E., KOSTIC P., et. al. Optimisation of positive end-expiratory pressure by forced oscillation technique in a lavage model of acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2011, **37**(6): 1021–30. ISSN 0342-4642. doi: 10.1007/s00134-011-2211-7.
- [81] KOSTIC P., ZANNIN E., OLERUD M. A., et. al. Positive end-expiratory pressure optimization with forced oscillation technique reduces ventilator induced lung injury: a controlled experimental study in pigs with saline lavage lung injury. *Crit Care*. 2011, **15**(3): R126. ISSN 1364-8535. doi: 10.1186/cc10236.
- [82] ZANNIN E., DELLACA R. L., KOSTIC P., et. al. Optimizing positive end-expiratory pressure by oscillatory mechanics minimizes tidal recruitment and distension: an experimental study in a lavage model of lung injury. *Crit Care*. 2012, **16**(6): R217. ISSN 1364-8535. doi: 10.1186/cc11858.
- [83] OOSTVEEN E., BODA K., VAN DER GRINTEN C. P., et. al. Respiratory impedance in healthy subjects: baseline values and bronchodilator response. *Eur Respir J*. 2013, **42**(6): 1513–23. ISSN 1399-3003. doi: 10.1183/09031936.00126212.
- [84] RANGEL L. G., BOUSCOLET L. T., BRISENO D. M., et. al. Values of impulse oscillometry in healthy mexican children and adolescents. *Respir Care*. 2015, **60**(1): 119–27. ISSN 0020-1324. doi: 10.4187/respcare.03374.

- [85] LAVIZZARI A., VENERONI C., OTTAVIANI V., et al. Respiratory reactance (Xrs) by Forced Oscillation Technique (FOT) during the first 24h of life in non-intubated preterm infants. *Eur Respir J.* 2019, 54: PA1032. ISSN 1399-3003. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA1032.
- [86] ZANNIN E., DELLACA R. L., NEUMANN R., et al. Assessment of lung mechanics for the prediction and evaluation of pulmonary outcome in preterm infants. *Eur Respir J.* 2018, 52: OA306. ISSN 1399-3003. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.OA306.

Příloha A: Seznam publikací autora k tématu disertační práce

MATĚJKA J., ROŽÁNEK M. Dependency of Tidal Volume on Mean Airway Pressure in High-Frequency Oscillatory Ventilation. *IFMBE Proceedings*. 2016, **59**: 177–80. ISBN 978-3-319-52875-5. doi: 10.1007/978-3-319-52875-5_39.

MATĚJKA J., ROŽÁNEK M., RÁFL J., et al. In Vitro Estimation of Relative Compliance during High-Frequency Oscillatory Ventilation. *Appl. Sci.* 2021, **11**(3): 899. ISSN 2076-3417. doi: 10.3390/app11030899.

MATĚJKA J., ROŽÁNEK M., RÁFL J. Assessment of Respiratory System Resistance during High-Frequency Oscillatory Ventilation Based on In Vitro Experiment. *Appl. Sci.* 2021, **11**(23): 11279. ISSN 2076-3417. doi: 10.3390/app112311279.

Příloha B: Dokumentace k projektu pokusů

Příložená dokumentace k animálním experimentům se skládá z částí:

1. Projekt pokusů s názvem Vliv vysokofrekvenční oscilační ventilace na hemodynamické a metabolické parametry v podmínkách experimentálního modelu ARDS.
2. Souhlasné stanovisko odborné komise k Projektu.

PROJEKT POKUSŮ			
podle § 16a zákona č. 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání, ve znění pozdějších předpisů			
1. Žadatel - název právnické osoby nebo jméno, popřípadě jména, a příjmení fyzické osoby, která provozuje zařízení			
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta			
IČ, bylo-li přiděleno	00216208	Registrační číslo hospodářství ¹⁾	CZ 11760229
Adresa sídla nebo místa podnikání žadatele (včetně PSC a okresu)			
Kateřinská 32, 121 08 Praha 2			
Vedoucí projektu pokusů - titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení a číslo osvědčení podle § 15d odst. 3 nebo § 15e odst. 1 zákona č. 246/1992 Sb.			
Mikuláš Mlček, MUDr, číslo osvědčení: CZU 1079/07			
2. Název projektu pokusů, úkolu studie, případně označení grantu			
Vliv vysokofrekvenční oscilační ventilace na hemodynamické a metabolické parametry v podmínkách experimentálního modelu ARDS.			
3. Podrobná charakteristika cílů studie s uvedením konkrétního očekávaného přínosu, včetně charakteristiky aplikovaných látek, nebo zařazení látek do indikačních skupin, s výjimkou výstupní kontroly šarží látek			
<p>Cílem projektu je poznání základních mechanismů vzájemné interakce mezi respiračním a kardiovaskulárním systémem v podmínkách akutního plicního selhání (experimentální ARDS). Specificky bude zkoumán vliv vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV) na kompenzaci hemodynamiky. Vysokofrekvenční ventilace představuje v některých případech ARDS jedinou ventilační metodu, jak je možno udržet respirační funkce. Přes více než dvacetiletou historii však není dostatečně prozkoumána - jednak vzhledem k její zásadní odlišnosti od ostatních ventilačních režimů, jednak pro technickou náročnost jejího monitorování. Doposud nebyla jasně stanovena cílová skupina jendoznačně benefitující z HFOV a i rozsáhlé multicentrické studie [1-3] poskytly naprosto odlišné závěry o přínosu HFOV pro pacienty. Navrhovatelé se domnívají, že příčinou je absence poznání základních jevů a principů, které se uplatňují při HFOV při různém stupni a typu poškození plicního parenchymu, variabilita podmínek, za nichž byla data získávána i technická nedokonalost přístrojového vybavení pro systematický monitoring kardiorepirační mechaniky. Konkrétními cíli experimentální práce jsou:</p> <p>1/ Adaptace biomodelů akutního respiračního selhání (primární a sekundární ARDS) vč. možnosti jeho titrace v experimentu</p> <p>2/ Studium vlivu středního tlaku dalších parametrů HFOV (zejména ventilační frekvence, dechového objemu a tlakové amplitudy oscilací) na oxygenaci při studiu míry adverze na parametry oběhové soustavy (křivka tlak-objem pravé resp. levé komory, srdeční výdej, tlaky v srdečních oddílech a plicním řečišti)</p> <p>3/ Kontrola účinnosti ventilace na základě kontinuálního monitorování krevních plynů a tkáňové saturace</p> <p>Přínosy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podrobné poznání mechanismu vysokofrekvenční ventilace a jejího vlivu na hemodynamiku v podmínkách akutního plicního selhání (ARDS) • Získ znalostí usnadňující rozhodování při volbě a vedení léčby akutního respiračního selhání (ARDS) <p>[1] Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, Zhou Q, Matte A, Walter SD, Lamontagne F, Granton JT, Arabi YM, Arroliga AC, Stewart TE, Slutsky AS, Meade MO; OSCILLATE Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013; 368:795-805. February 28, 2013, DOI: 10.1056/NEJMoa1215554.</p> <p>[2] Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, Rowan K, Cuthbertson BH; OSCAR Study Group: High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2013; 368(9):806-13. Feb 28, 2013, DOI: 10.1056/NEJMoa1215716.</p> <p>[3] Camporota L, Shery T, Smith J, Lei K, McLuckie A, Beale R.: Physiological predictors of survival during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2013 Mar 4;17(2):R40.</p>			

4. Účel plánovaných pokusů podle § 18 zákona č. 246/1992 Sb.

Odpovídající zařazení označte křížkem (x) do prázdného políčka

- a) základní výzkum
- b1) translační nebo aplikovaný výzkum s cílem zabránit a předejít onemocnění, špatnému zdravotnímu stavu nebo jiným anomáliím nebo jejich následkům u lidí, zvířat nebo rostlin a diagnostikovat je nebo léčit
- b2) translační nebo aplikovaný výzkum s cílem posoudit, zjistit, regulovat nebo upravit fyziologické předpoklady lidí, zvířat nebo rostlin
- b3) translační nebo aplikovaný výzkum s cílem zlepšit životní podmínky a podmínky produkce zvířat chovaných k zemědělským účelům
- c) jakýkoli z cílů uvedených v písmenu b) při vývoji, výrobě nebo zkoušení kvality, účinnosti a nezávadnosti léčiv, potravin, krmiv a jiných látek nebo výrobků
- d) ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví nebo dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat
- e) výzkum zaměřený na zachování druhů
- f) vyšší vzdělávání nebo odborná příprava za účelem získání, udržení nebo zlepšení odborných znalostí
- g) trestní řízení a jiné soudní řízení

5. Podrobný popis pokusu a činnosti s pokusnými zvířaty

Transport zvířat

Zdravá prasnička (příp. kastrováný kaneček) o váze 2 - 60 kg bude den před transportem 24 hodin hladovět. Následující den ráno bude vybrané zvíře transportováno v dopravním prostředku k tomuto účelu schváleném. Transport zajišťuje osoba způsobilá podle čl. 17 odst. 2 nařízení Rady (ES) č. 1/2005. Doba transportu nepřesáhne dobu 40 minut. Pro každý transport zvířat bude vydáno veterinární osvědčení o zdravotním stavu zvířete a nálezové situaci v místě chovu.

Předoperační příprava

Po převozu bude zvíře umístěno v boxu v přípravně, očištěno a premedikováno. Box je zhotoven z kovové konstrukce o podlahové ploše více než 2 m² (2.1 délka x 1 šířka x 1 výška stěny). Podlaha je protiskluzová a snadno omyvatelná. Aklimatizace není žádoucí, jelikož cílem výzkumu jsou stavy analogické akutním klinickým situacím a výkonům prováděných na pacientech po převozu do zdravotnického zařízení. Výkon bude proveden ihned po nutné přípravě.

Premedikace azaperon (2 mg/kg, im) alternativně midazolam (0.1-0.2mg/kg im), atropin (dávka 0.05 - 0.1 mg/kg, im.)

Celková anestézie

Po premedikaci úvod proveden kombinací ketamin (20 mg/kg), alternativně midazolam. Intubace intratracheální kanylou, připojení k ventilátoru, totální i.v. anestéze s relaxací a analgezií, např. propofol, vekuronium, opiáty, alternativně ketamin, midazolam, opiát, myorelaxans, thiopental. Případně inhalační anestézie (isofluran). Dávkování bude prováděno tak, aby zvíře bylo udržováno ve stádiu chirurgické anestézie po celou dobu zákroku. Anestézie vedena veterinářem/anesteziologem. Průběžně monitorováno: dýchání, EtCO₂, FiO₂, SpO₂, EKG, tlak, reakce na bolestivý podnět, BIS. Po zavedení diagnostických monitorovacích katetrů bude zvíře antikoagulováno heparinem dle hodnoty aktivovaného koagulačního času na cílové hodnoty dle protokolu.

Zárok

Po uvedení do chirurgické anestéze bude indukován popsáný model akutního plicního poškození a ARDS výplachem fyziologickým roztokem s detergentem (primární ARDS) nebo i.v. aplikací kys. olejové či endotoxinu (sekundární ARDS). Po rozvoji ARDS (cca do 2 hod) přepojení na oscilační ventilaci a monitoring ventilačních, hemodynamických a metabolických parametrů. Výkony budou provedeny zkušenými experimentátory Fyziologického ústavu UK 1. LF splňujícími zákonné i odborné předpoklady.

Ukončení pokusu

Pokus bude ukončen předávkováním anestetikem. Součástí experimentálního protokolu bude histopatologické vyšetření tkání, především poškození plic.

6.	Prohlášení žadatele o průkazu nezbytnosti pokusu nebo uvedení právního předpisu, který provedení pokusu ukládá, včetně zdůvodnění, proč nelze pokus na pokusném zvířeti nahradit alternativními metodami
	<p>Studie poskytne teoretické znalosti o plicní ventilaci v podmínkách akutního selhání plicních funkcí (ARDS), což je velmi závažný, život bezprostředně ohrožující stav. Nastává v důsledku některých plicních i mimoplicních onemocnění (ptačí chřipka, sepse, po protražované zástavě), které postihují všechny věkové skupiny vč. novorozenců. Pro udržení výměny plynů je nezbytné použití agresivních ventilačních režimů, případně mimotělní oxygenaci a oběh, což je metoda nesoucí další závažná rizika (krvácení, tromboembolie). Vysokofrekvenční ventilace představuje terapeutickou možnost, jak udržet oxygenaci u velmi těžkých forem ARDS bez nutnosti mimotělního oběhu.</p> <p>Pro podrobnější poznání patofyziologie vysokofrekvenční ventilace je třeba záznam řady invazivně získaných parametrů (hemodynamika, PV křivky komory, respirační tlaky vč. mediastinálního či pleurálního, opakované nebo kontinuální vzorkování krve), které není možné získat z klinických dat, od dobrovolníků ani mechanických nebo matematických modelů. Nadto musí mít modelové ARDS definovaný rozsah a průběh měření musí sledovat přesný protokol, což není možné v klinických podmínkách zajistit, jelikož v těchto akutních stavech nemůže být léčebná strategie podřízena experimentálnímu protokolu.</p> <p>Vzhledem k potenciálnímu klinickému dopadu na kriticky nemocné všech věkových skupin včetně novorozenců považují navrhovatelé použití biomodelů za zdůvodněné.</p>
7.	Způsob značení pokusných zvířat v pokusu Interní identifikátor barevný veterinárním značidlem nebo netoxickým fixem na temeni.
8.	Umístění pokusných zvířat během pokusu nebo u volně žijících zvířat místo pokusu Centrum experimentálních biomodelů UK 1. LF, pracoviště: Společná laboratoř srdeční fyziologie, Fyziologický ústav Albertov 5, Praha 2
9.	Časový plán jednotlivých fází pokusu na pokusných zvířatech, včetně data jeho ukončení Předpokládaný termín zahájení pokusů: leden 2014 První etapa – 6 měs: zavedení metodiky, vývoj a ověření modelů ARDS Druhá etapa – 42 měs: sběr dat Třetí etapa –12 měs: zpracování výsledků, doplnění souborů. Předpokládané ukončení: prosinec 2018, celkem až 5 let
10.	Úroveň operačního vybavení a způsob pooperační péče Akreditovaný operační sálek vybavený unikátní technikou pro měření ventilační patofyziologie: objemově řízený vysokofrekvenční ventilátor; Demand flow systém, který umožňuje spontánní dýchání pacienta při HFOV a tím eliminace nutnosti relaxace pacienta; vlastní monitorovací systém iMon pro monitorování ventilačních parametrů při HFOV; vysokofrekvenční oscilační ventilátor Sensormedics 3100A a 3100B (dětská a dospělá verze jediného klinicky používaného vysokofrekvenčního oscilátoru), elektrický impedanční tomograf Draeger Pulmovista 500, monitor životních funkcí Datex Ohmeda S5. Mimoto základní zobrazovací a monitorovací metody vhodné i pro humánní použití (RTG, bedside mointory, ventilátor s monitoringem plicní mechaniky, sání, defibrilace, ultrazvuk vč. intravaskulárního).
11.	Způsob naložení s pokusnými zvířaty po ukončení pokusu Kadávery jsou asanovány způsobem stanoveným v paragrafu 17 a 18 vyhlášky 286 MZ ČR z 16.11. 1999. Odvoz kadáverů zajišťuje společnost Asavet a.s.
12.	Uvedení zdravotního rizika pro další pokusná zvířata a pro zaměstnance Pro další zvířata žádná nejsou, pro zaměstnance jsou rizika související s prací s anestetiky a s prací s RTG přístroji. Zaměstnanci procházejí pravidelným školením o ochraně zdraví při dané práci a používají předepsané ochranné pomůcky.

13.	Údaj o úrovni podmínek správné laboratorní praxe (je-li to požadováno jinými právními předpisy – např. zákon o léčivech, zákon o chemických látkách a chemických přípravcích, apod.) Ne		
14.	Datum 21.3.2013	Razítko a podpis žadatele	Podpis vedoucího projektu pokusů

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. lékařská fakulta

Děkanát - Kateřinská 32, 121 08 Praha 2



Vyjádření odborné komise pro práci s pokusnými zvířaty

Odborná komise Univerzity Karlovy v Praze, I. lékařské fakulty projednala projekt pokusů – název projektu: „Vliv vysokofrekvenční oscilační ventilace na hemodynamické a metabolické parametry podmínkách experimentálního modelu ARDS.“ předložený MUDr. Mikulášem Mlčkem a vyslovila souhlas s použitím pokusných zvířat.

Doc. MUDr. Drahomíra Křenová, CSc.
předsedkyně odborné komise



V Praze : 27. března 2013

TELEFON
224 968 147

IČ
00216208

DIČ
CZ00216208

E-MAIL
drahomira.krenova@lf1.cuni.cz

Příloha C: Obsah přiloženého CD

Přiložené CD obsahuje následující položky:

- Disertační práce ve formátu .pdf
- Teze disertační práce ve formátu .pdf
- Zdrojové kódy skriptů pro převod dat zaznamenaných v průběhu animálních experimentů do formátu .mat v adresáři *Matlab/FilesToMat*
- Zdrojové kódy skriptu pro výpočet reaktance respiračního systému v adresáři *Matlab/Reactance*
- Zdrojové kódy souboru funkcí pro extrakci oblastí zájmu z dat zaznamenaných v průběhu animálních experimentů v adresáři *Matlab/RoiExtraction*