

# STUDIUM VLASTNOSTÍ SIGNÁLŮ A AKČNÍCH POTENCIÁLŮ V MOZKU PŘI UMĚLÉ PLICNÍ VENTILACI

*R. Grünes, K. Roubík*

ČVUT v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství, Kladno

## Abstrakt

**Náplní práce je vytváření matematického aparátu pro charakterizaci rozdílů mezi tvary akčního potenciálu (AP) při rozdílných fyziologických parametrech mozkové tkáně, jakým je například míra oxygenace této tkáně. Předzpracování a filtrování signálu a návrh algoritmů je realizován v prostředí Matlab. Pomocí Signal Processing Toolbox jsou v signálu segmentovány jednotlivé AP a vyhodnocovány parametry, které tyto AP a ostatní hodnoty popisují. Tyto získané parametry budou použity k vytvoření algoritmů schopných vyhodnocovat míru vlivu jednotlivých ventilačních režimů a jejich nastavených parametrů na poškození mozkové tkáně v důsledku hypoxie, pH mozkové tkáně nebo kapnie (parciální tlak  $\text{CO}_2$  arteriální krve).**

I přes poměrně dlouhé období výzkumu a řešení technického zajištění umělé plicní ventilace je v poslední době této problematice věnována značná pozornost, a to hned ze dvou důvodů. Prvním důvodem je, že umělá plicní ventilace (UPV) primárně neléčí poškozené plíce; UPV pouze dává pacientovi čas na to, aby se jeho respirační soustava uzdravila [1]. Přitom je třeba mít na paměti, že UPV má mnoho adversních účinků, které tento proces negativně ovlivňují a kromě toho je UPV často příčinou vzniku i dalších komplikací a plicních poškození (VILI – ventilator-induced lung injury). Minimalizace adversních účinků UPV je dosahováno vývojem a zaváděním nových, tzv. protektivních, ventilačních režimů, mezi něž patří například vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV), a dále hledáním vhodných parametrů a vhodné strategie vedení UPV.

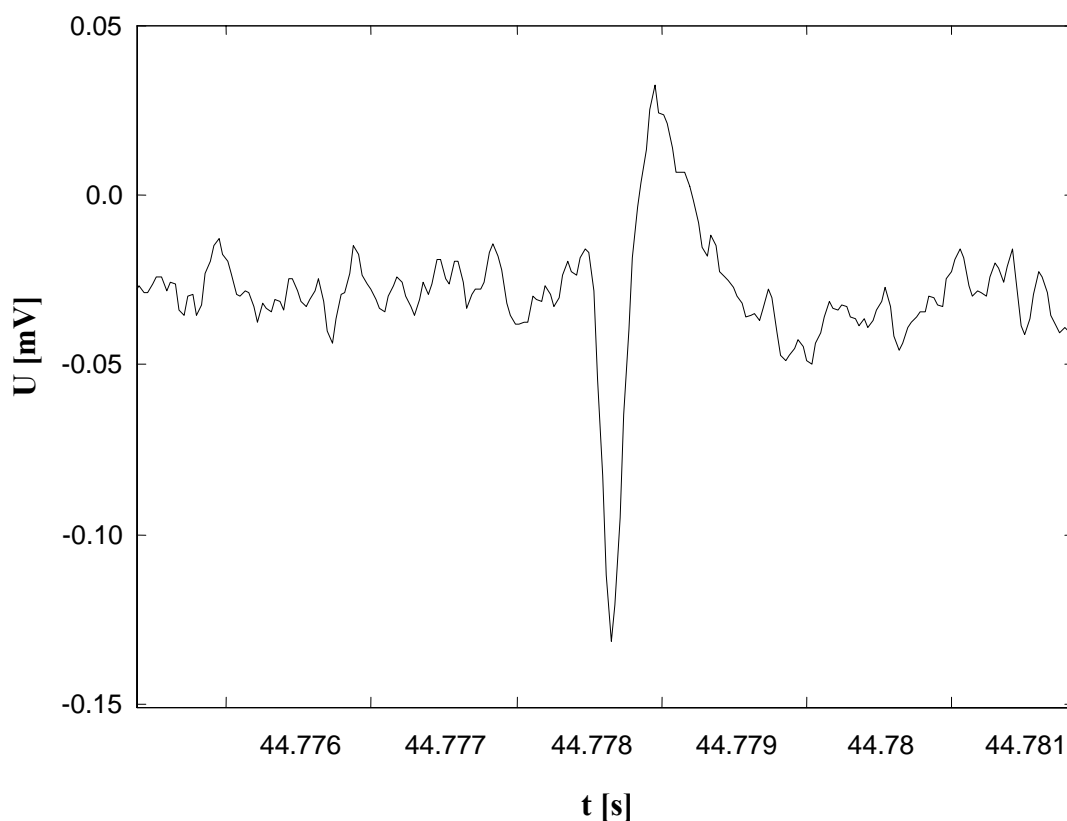
Druhým cílem studia UPV je kromě sledování krátkodobých pozitivních efektů UPV i studium efektů na jiné orgány než respirační soustavu, studium dlouhodobých efektů UPV na pacienty a jejich následnou kvalitu života. Tyto efekty souvisejí se zvolenou ventilační strategií s doplňkovou terapií, která může na jednu stranu krátkodobě zlepšit například výměnu plynů v plicích (zejména zlepšit oxygenaci), nicméně z hlediska dlouhodobého efektu může být výsledek nespecifický či dokonce opačný. K těmto diskutovaným režimům, strategiím a doplňkům patří HFOV, permissivní hyperkapnie (která na jednu stranu minimalizuje volumotrauma, ale na druhé straně negativně ovlivňuje hojení poškozené plicní tkáně [2]), aplikace vysokého end-expiračního přetlaku (který ne vždy vyvolá dostatečný plicní rekrutment, ale přitom zvyšuje riziko alveolární hyperinflace [3]), inhalační podávání oxidu dusnatého a další farmakoterapie a doplňkové techniky. Proto se v poslední době výzkum v oblasti UPV více zaměřuje na sekundární vlivy ventilace na organismus. Při optimalizaci ventilačních režimů se již nepřihlíží pouze na hladinu oxidu uhličitého a na oxygenaci krve, ale pozornost je dále soustředěna na širší souvislosti zvoleného režimu. Tyto související aspekty UPV, jakými je například ovlivnění funkce mozku, jsou sledovány jak z dlouhodobého, tak krátkodobého hlediska.

Vyvstává tak otázka, zda by například elektrofyziologické vlastnosti mozkové tkáně nemohly být ovlivňovány hladinami ventilačních plynů, které jsou závislé na nastavených parametrech ventilačních režimů UPV. Jako typické příklady stavů, které by tyto vlastnosti mohli ovlivňovat, může být například permissivní hyperkapnie, nebo inhalace oxidu dusného při hypoxickém stavu. To by mohlo mít zásadní vliv na reverzibilního/ireverzibilního poškození mozkové tkáně vlivem efektů UPV. Proto by bylo vhodné zjistit závislost ireverzibilního poškození mozkové tkáně a režimem UPV.

K podpoření myšlenky vlivu efektů UPV na fyziologické vlastnosti mozkové tkáně mohou přispět závěry, které potvrzují vliv hypoxie na tvar akčního potenciálu centrálního nervového systému[4]. Jak se ukazuje, má hypoxie vliv nejen na velikost amplitudy AP, ale současně její hladina ovlivňuje také dobu trvání AP nervových buněk. V určitých situacích, jak se ukázalo, je tento efekt reverzibilní [4].

Tuto ideu dále podporuje například článek [5], ve kterém se autoři zabývají srovnáním vlivu hypoxie na nervové buňky u savců a u plazů. Jak vyplývá ze závěrů tohoto článku, je aktivita iontových kanálů a aktivního iontového transportu při normoxii (normální hladina  $O_2$ ) mnohem větší u nervových buněk savců než je tomu u nervových buněk plazů. Při anoxii (nedostatečná hladina  $O_2$ ) dochází u nervových buněk plazů k obrannému mechanismu, kdy je výrazně utlumena aktivita iontových pump buněčné membrány neuronu, čímž dochází ke snížení spotřeby energie buňkou a k relativní stabilizaci hladiny ATP (Adenosintrifosfát) a  $Ca^{2+}$  v intracelulárním prostoru buňky. Tím je zachován membránový potenciál buňky. Naopak je tomu u nervových buněk savců, kdy tento obranný mechanismus nefunguje a energie buňky je nadále spotřebována, čímž dojde k vyčerpání ATP a k poškození nervové buňky.

Cílem této studie je vytvořit nástroj pro posuzování efektů UPV na mozkovou tkáň, přesněji vytvořit softwarový nástroj pro studium a popis lokálních změn funkčních vlastností mozkové tkáně na základě alterace akčních potenciálů neuronů v závislosti na úrovni hypoxie, hodnot pH mozkové tkáně, parciálního tlaku oxidu uhličitého a dalších parametrů. Výsledky tohoto nástroje by pak měly posloužit pro optimalizaci volby ventilačního režimu při různých postiženích plicní tkáně tak, aby vždy docházelo k optimálnímu okysličování organismu. Zároveň bude možné získané informace využít při výzkumu nových ventilačních režimů UPV.



Obrázek 1 Záznam elektrické aktivity mozku v extracelulárním prostoru.

Úprava a návrh algoritmů pro vyhodnocení signálu je realizována v prostředí Matlab. Zpracování těchto signálů, ke kterému patří segmentace jednotlivých AP, předzpracování a jejich filtrace je prováděno v prostředí Matlab Signal Processing Toolbox. Výsledkem práce bude soubor algoritmů určených k vyhodnocování změny charakteru elektrické aktivity mozkové tkáně a k vyhodnocování změny tvaru samotných AP jednotlivých neuronů, v korelaci s reverzibilitou či ireverzibilitou při poškození mozkové tkáně způsobené hypoxií této tkáně.

Při návrhu těchto algoritmů je pozornost soustředěna jak na časovou oblast signálů, tak na frekvenční oblast těchto signálů. V časové oblasti jsou u signálů posuzovány zejména tvarové parametry AP. Mezi tyto parametry patří zejména doba náběžné a sestupné hrany AP a jejich maximální velikost první derivace, doba refrakterní fáze a latence AP. Z hlediska amplitudy jsou to hlavně velikost klidového potenciálu, maximální hodnota depolarizace a velikost podkmitu signálu při repolarizaci. Tyto parametry AP jsou ovlivňovány zejména transportéry iontů umístěné v buněčné membráně. Transport iontů přes buněčnou membránu je prováděn dvěma způsoby. Pasivním transportem pomocí iontových kanálů a aktivním transportem pomocí iontových pump. Ve frekvenční oblasti signálu jsou vyhodnocovány poměry energetického rozložení signálu mezi jednotlivá frekvenční pásma, z obálky signálu je potom vyhodnocována jeho maximální frekvence.

Vhodnost volby sledování právě těchto parametrů popisujících vlastnosti AP podporuje například článek [6] zabývající se korelací jednotlivých parametrů AP a různými typy neuroreceptorů. Autoři v článku sledují parametry AP v časové oblasti signálu a na tvaru AP si definovali celkem pět parametrů. Je to doba trvání náběžné hrany AP a doba jeho sestupné hrany, doba trvání AP u jeho základny, doba trvání podkmitu AP až do 20 % jeho maximální amplitudy. Poslední parametr, který autoři sledují je hodnota klidového membránového potenciálu.

Naměřený průběh elektrické odezvy AP v objemovém vodiči extracelulárního prostoru mozkových buněk je zobrazen na obrázku 1. Signál byl získán měřením elektrické mozkové aktivity na laboratorních krysách in vivo pomocí vpichových mikroelektrod zavedených přímo do mozkové tkáně těchto živočichů. Při experimentech na těchto laboratorních krysách byl získán soubor signálů mozkových buněk měřených in vivo pomocí vpichových elektrod, který posloužil k prvnímu vyhodnocení vlastností signálu těchto mozkových buněk a k návrhu volby vhodných parametrů AP, které poslouží k jeho popisu.

Práce byla podporována VZ MŠMT ČR č. MSM 6840770012.

## Literatura

- [1] Costa, D.: The Big Picture: *Intelligent Solutions for Ventilator Safety*. Respiratory Therapy. Vol. 2, No. 2, April-May 2007, pp. 7–11, 74.
- [2] Spahija, J., Beck, J., de Marchie, M., Comtois, A., Sinderby, C.: *Closed-Loop Control of Respiratory Drive Using Pressure-Support Ventilation: Target Drive Ventilation*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Vol 171. 2005. pp. 1009-1014.
- [3] Grasso, S., Fanelli, V., Cafarelli, A., Anaclerio, R., Amabile, M., Ancona G, Fiore T.: *Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 171, No. 9, 2005. pp. 1002-1008.

- [4] Gruss, M. Ettore, G., Stehr, A. J., Henrich, M., Hempelmann, G. and Scholz, A.: *Moderate hypoxia influences excitability and blocks dendrotoxin sensitive K<sup>+</sup> currents in rat primary sensory neurones*. Molecular Pain, Vol. 12, No. 2, 2006.
- [5] BICKLER, P. E. AND BUCK, L. T.: *ADAPTATIONS OF VERTEBRATE NEURONS TO HYPOXIA AND ANOXIA: MAINTAINING CRITICAL Ca<sup>2+</sup> CONCENTRATIONS*. The Journal of Experimental Biology. Vol 201, 1998. pp. 1141–1152.
- [6] Djouhri, L., Bleazard, L., Lawson, S. N.: *Association of somatic action potential shape with sensory receptive properties in guine-pig dorsal root ganglion neurones*. The Journal of Physiology. Vol. 513, 1998. pp. 857-872

---

Grünes Richard, České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství, nám. Sítná 3105 272 01 Kladno 2, tel. 312 608 274, grunes@fbmi.cvut.cz