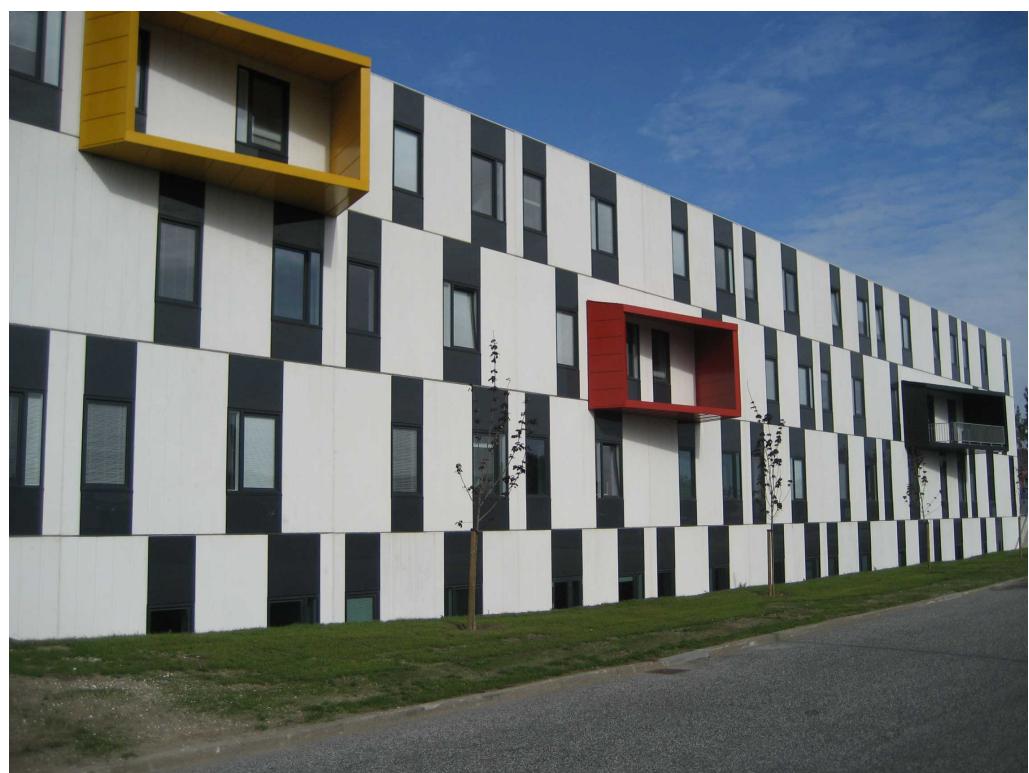


Remote Ischemic Conditioning



BACHELOR PROJEKT
GRUPPE 15155
SUNDHEDSTEKNOLOGI
AARHUS UNIVERSITET
EFTERÅRET 2015



Titel:

Remote Ischemic Conditioning

Projekt:

Bachelor projekt

Karl-Johan Schmidt

Projektperiode:

Juli 2015 - December 2015

Projektgruppe:

15155

Simon Vammen Grønbæk

Deltagere:

Simon Vammen Grønbæk

Karl-Johan Schmidt

Peter Johansen

Vejledere:

Peter Johansen

Rolf Blauenfeldt

Projektudbyder:

Rolf Blauenfeldt

Oplagstal: 10

Sidetal: 43

Afsluttet 18-12-2014

Rapportens indhold er frit tilgængeligt, men offentliggørelse (med kildeangivelse) må kun ske efter aftale med forfatterne.

| Abstract

Background

Methods

Results

Discussion

Conclusion

| Resume

Baggrund

Metoder

Resultater

Diskussion

Konklusion

| Forord

Indsat forord

Læsevejledning

Der vil igennem rapporten fremtræde kildehenvisninger, og disse vil være samlet i en kildeliste bagerst i rapporten. Der er i rapporten anvendt kildehenvisning efter Harvardmetoden, så i teksten refereres en kilde med [Efternavn, År]. Denne henvisning fører til kildelisten, hvor bøger er angivet med forfatter, titel, udgave og forlag, mens Internetsider er angivet med forfatter, titel og dato. Figurer og tabeller er nummereret i henhold til kapitel, dvs. den første figur i kapitel 7 har nummer 7.1, den anden, nummer 7.2 osv. Forklarende tekst til figurer og tabeller findes under de givne figurer og tabeller.

Indholdsfortegnelse

Kapitel 1	Definitioner og forkortelser	1
Kapitel 2	Indledning	3
2.1	Formål	3
2.2	Læsevejledning	3
Kapitel 3	Baggrund	5
3.1	Konditionering	5
3.1.1	Mekanismer	6
3.1.2	Studieprotokol	8
3.2	Noninvasiv blodtryksmåling	8
3.3	Okklusionstræning	10
Kapitel 4	Problemformulering	11
Kapitel 5	Projektafgrænsninger	13
Kapitel 6	Systembeskrivelse	15
Kapitel 7	Metoder	17
7.1	Projektstyring	17
7.1.1	Scrum/Pivotaltracker	18
7.1.2	Samarbejds aftale	18
7.1.3	Samarbejdspartnere	18
7.1.4	Ugeplan og logbog	19
7.1.5	Vejl dermøde	19
7.1.6	Tidsplan	19
7.1.7	Tavshedspligt	19
7.2	Versionsstyring	20
7.3	Udviklingsværktøjer	20
7.4	Udviklingsproces	21
7.4.1	Kravspecifikation	21
7.4.2	Accepttest	22
7.4.3	System design	22
7.4.4	Implementering	23
7.4.5	V-model	23
7.4.6	Review	24
Kapitel 8	Udviklingsdokumentation	25

Kapitel 9 Resultater	27
9.1 Konditionerings apparat	27
9.1.1 Oscilometrisk blodtryks apparat	27
9.1.2 Fikseret-ratio	30
Kapitel 10 Diskussion	33
10.1 Oscillometrisk fikseret-ratio	33
Kapitel 11 Perspektivering	35
Kapitel 12 Konklusion	37
Litteratur	39
Appendiks A Casehus	43

1 | Definitioner og forkortelser

Udtryk / Forkortelse	Forklaring
RIPC	Remote ischemic pre/per/post conditioning. Længerevarende okklusion af ydre ekstremitet, efterfulgt af en deflations fase
AIS / apopleksi	Acute ischemic stroke, en pludseligt opstået neurologisk skade eller udfald på baggrund af iskæmi (nedsat blodforsyning) i hjernen
AUH	Aarhus Universitetshospital
<i>Konditioneringsapparatet</i>	Navnet på prototype som udvikles til at udføre RIPC
<i>Okklusionsfase</i>	Periode hvor på manchetten skaber arteriel okklusion
<i>Deflationsfase</i>	Periode der er altid er efterfulgt en okklusionsfase, hvor manchetten er deflateret i under 10mmHg
<i>Cyklus</i>	Forløb bestående af én <i>okklusionfase</i> og én <i>deflationsfase</i>
<i>Gennemført afklemning</i>	Boolean værdi der bruges til at bestemme om en cyklus er gennemfør eller ej

2 | Indledning

2.1 Formål

2.2 Læsevejledning

Udviklingsdokumentation

3 | Baggrund

Apopleksi (pludseligt opstået fokale neurologiske symptomer) opstår af infarkt eller en blødning. Ved infarkt nedsættes eller afbrydes blodforsyningen i visse område af hjernen og dette medfører iltmangel i det ramte område. I 85% af tilfælde er apopleksi forårsaget af infarkt og 15% skyldes blødning¹

Hvert år indlægges ca. 12.000 danskere i forbindelse med apopleksi og i den vestlige verden er apopleksi det tredjehyppigste dødsårsag.² Af de personer der overlever et apopleksi tilfælde, lever næsten 50% af dem med varige men og 25% af dem har behov for andres hjælp ved daglige aktiviteter.³ Det høje antal tilfælde årligt og de mange personer med varige men har store omkostninger for sundhedssektoren. I 2001 kostede apopleksi sundhedsvæsnet 1,8 milliarder kroner.⁴

Den nuværende behandling af apopleksi og dets følgevirkning sker i flere forskellige trin; forbyggende, akut behandling og rehabilitering.

Meget af den forebyggende behandling af apopleksi ligger i livstilsændringen. Faktorer for udvikling af apopleksi er bl.a. hypertension, hjerte-kar sygdomme, arteriosklerose og forhøjet kolesterol.

For at opnå størst effekt af akut behandling af apopleksi skal behandlingen helst ske inden for 5 timer efter tilfældet indtraef. Behandlingen består som regel af en scanning for afgøre om der er tale om en blodprop eller en blødning. Hvis der er tale om en blodprop, vil patienten modtage trombolysebehandling

Afhængig af méngraden består rehabiliteringen af genoptræning i forskellige form. Menene af apopleksi kan være alt fra talebesvær til halvsidig lammelse og derfor afhænger genoptræning også deraf.⁵

3.1 Konditionering

Remote ischemic conditioning (RIC) er en behandlingsform som har vist sig at være effektivt til at beskytte kroppen mod iskæmiske tilstande. Konditionering er en

¹Fixme Fatal: Reference til "Basis i sygdomslære, side 399-402

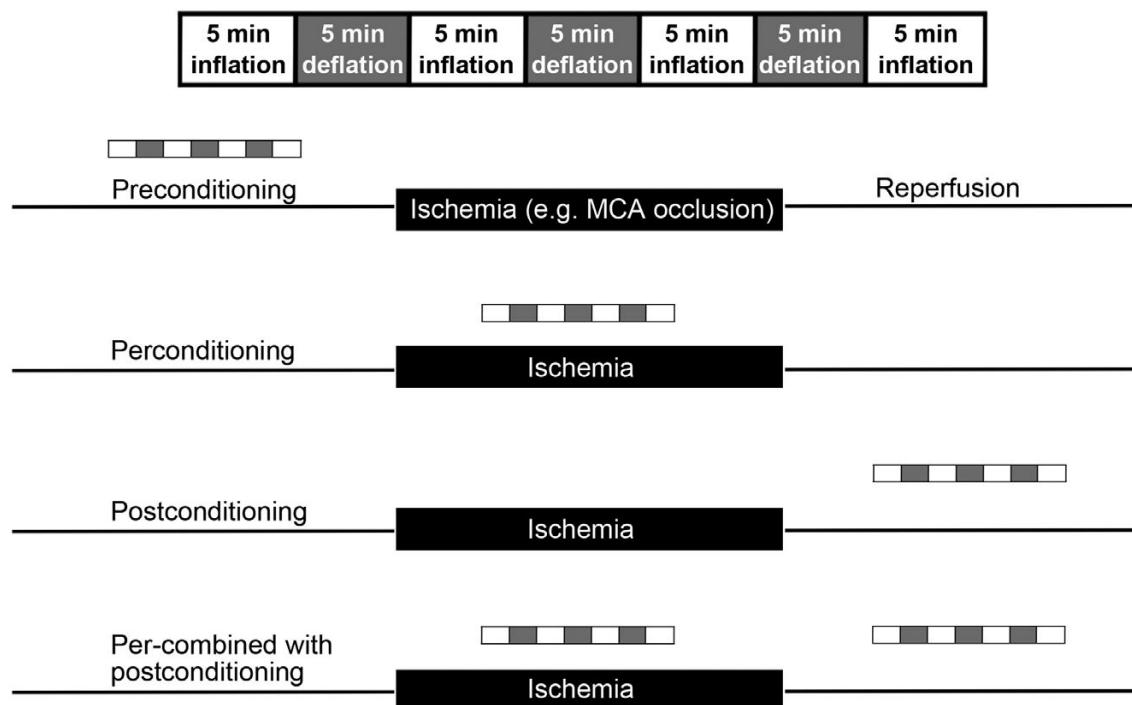
²Fixme Fatal: Reference program apopleksi, side 14

³Fixme Fatal: Reference til fakta om apopleksi <http://www.hjernesagen.dk/om-hjerneskader/bloedning-eller-blodprop-i-hjernen/fakta-om-apopleksi>

⁴Fixme Fatal: Reference til trombolyse økonomi side 17

⁵Fixme Fatal: <https://www.sundhed.dk/borger/sygdomme-a-aa/hjerte-og-blodkar/sygdomme/apopleksi/behandling-ved-apopleksi/>

endogen adaptiv proces, som beskytter kroppens organisme mod iltmangel, hvis det forekommer i små doser. Når konditionering skal bruges som behandlingsform skaber man konditioningstilstanden ved at afklemme arm eller ben, heraf kaldet remote ischemic conditioning, til et tryk der er minimum 25 mmHg højere end det systoliske tryk. For at undgå at patienten tager skade af okklusion udføres den i cyklusser med en iskæmisk periode efterfulgt af en reperfusions periode. Antallet af cyklusser og den tid en cyklus varer varierer meget i litteraturen, men som oftest udføres mellem 3-8 cyklusser og med en varighed på 3 til 15 minutter.⁶ Behandlingen kan både foretages før, under og efter der opstår et akut iskæmisk stroke. Hvis konditioneringen foretages før, kaldes det remote ischemic preconditioning(RIPreC, under kaldes det perconditioning(RIPerC) og efter postconditioning(RIPostC). For at illustreres hvordan konditionerings behandlingen struktureres og udføres se figur 3.1



Figur 3.1. Oversigt over mulige mekanismer der kan aktiveres under konditionering

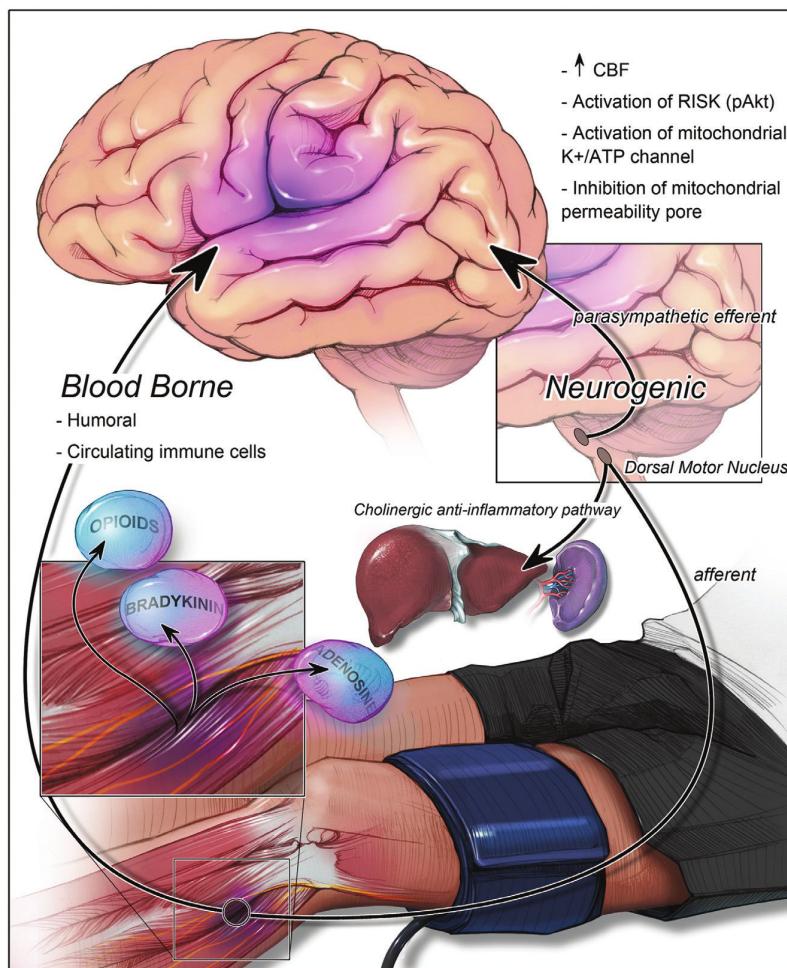
3.1.1 Mekanismer

Ligesom at der endnu ikke er evidence for at en bestemt tid pr cyklus og bestemt antal cyklusser, så hersker der også stor tvivl i hvilke mekanismer som er afgørende for at konditioneringen har effekt. Dog er vist en lang række mekanismer og endogene respons som opstår når kroppen udsættes for konditionering. Ved behandling med RIC øges det cerebrale flow ved hjælp af en række mekanisme, bla. er der målt et stigende niveau af nitrit og microRNA-144. I iltfattige område omdannes nitrit til nitrit oxid og dette medfører dilation af blodkarrene. Nitrit har ydermere en effekt på mitokondrierne. Mitokondrierne

⁶FIXme Fatal: Reference til Hess, Hoda, Bhatia

⁷FIXme Fatal: Billede til Hess, Hoda og Bhatia

producerer energi til cellen og uden den dør cellen. Nitrit øger mitokondriernes tolerance over for iltmangel. MicroRNA-144 har påvirket circulation og hvis dens effekt blokeret reduceres effekten af RIC. RIC har også vist at aktivere en række mekanismer i forbindelse med nervesystemet (Se figur 3.2). Under RIC er der en øget aktivitet af det autonome nervesystem, og især vagusnerven er aktiv. Blokeres responsen fra vagusnerven mindske effekt af RIC. Dette skyldes at vagusnerven indgår i et anti-inflammatoryiske system, og øget aktivering af nernen reducerer inflammation ved fx. iskæmisk-reperfusionskader. Overordnet set har studie vist at kroppens immun respons øges under RIC behandling.⁸ En øgede udskillelse af endogen opioider kan have en betydning på aktivering og regulering af immunceller. Især den reducerede celledød ved behandling med RIC kan forbides med øget immunrespons. Hormonal påvirker er også påvist i forbindelse med RIC. Den iskæmiske tilstand i kroppen har vist at øget udskillelsen af fx. adenosine og bradykinin. Begge stoffer har indvirkning på circulation og blodflowet. Bradykinin dilaterer blodkarrene og sænker dermed trykket og adenosine er flow regulerende, påvirker ATP produktion og medfører øget signal transmission over cellemembranen⁹



Figur 3.2. Oversigt over mulige mekanismer der kan aktiveres under konditionering

⁸FiXme Fatal: Ref til Shimizu M, Saxena P, Konstantinov IE, Cherepanov V, Cheung MM, Wearden P, et al. Remote ischemic preconditioning decreases adhesion and selectively modifies functional responses of human neutrophils. J Surg Res. 2010;158:155–161. og Hess Hoda og Bhatia

⁹FiXme Fatal: Reference Hess, Hoda, Bhatia

3.1.2 Studieprotokol

Mange faktorer omkring RIC er endnu ukendt og især effekten af behandling mangler evidence. Et kommende studie for neurologisk afsnit på Aarhus Universitetshospital (AUH) ønsker at undersøge effekten af RIPerC og RIPpostC, for at forbedre den kliniske rutine til behandling af patienter med akute iskæmiske stroke.¹¹ Studie skal undersøges på patienter med akut iskæmiske stroke(AIS), som kan modtage trombolysebehandling og patienter udvælges tilfældig så nogle patienter ikke vil modtage RIC. Studiet evaluerer patienter på række kriterier, heriblandt størrelsen af infarktet efter trombolyse, RIPerC og RIpostC og det kliniske output vurderet på *modified Rankin Scale*. Der findes allerede studie, som har testet effekten af RIC på patienter med blodprop i hjerte og da disse ofte har et lavt blodtryk, findes der kun apparatet til okkludere armen ved 200mmHg. Da studie undersøger patienter med AIS, som kan have blodtryk på over 200mmHg skal studie bruge et modifieret blodtryksapparat som kan håndterer variationerne i blodtrykket og skabe tilstrække okklusion.

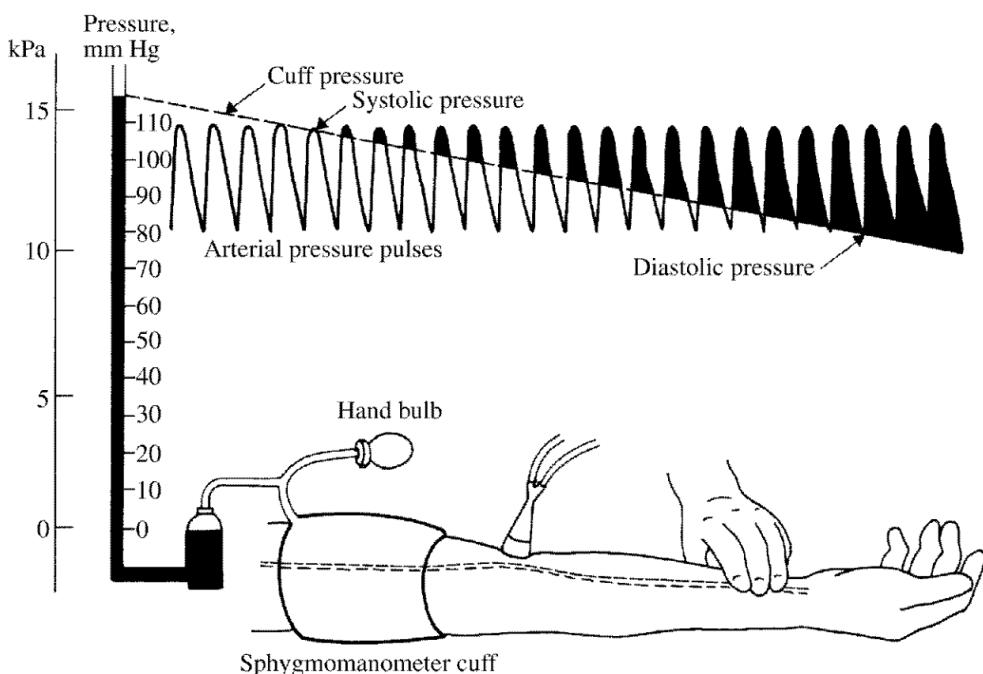
3.2 Noninvasiv blodtryksmåling

Noninvasiv blodtryksmåling, eller indirekte måling af det arterielle blodtryk er fællesbetegnelsen, for flere typer af tekniker, som alle estimerer blodtrykket i arteriet. Ofte associeres en blodtryksmåling af denne type, med den manuelle auditive detektion af puls, distal til en okkluderende manchet, som kan ses på figur 3.3). Denne manuelle auskulatoriske metode med kviksølv sphygmomanometer anses stadig for at være guldstandarden inden for noninvasiv blodtryksmonitorering.¹²

¹⁰FiXme Fatal: Billedet til Hess, Hoda og Bhatia

¹¹FiXme Fatal: Reference til studieprotokol

¹²FiXme Fatal: Requirements for professional office blood pressure monitors



Figur 3.3. Typisk indirekte blodtryksmåling med sphygmomanometer, manchet og stetoskop

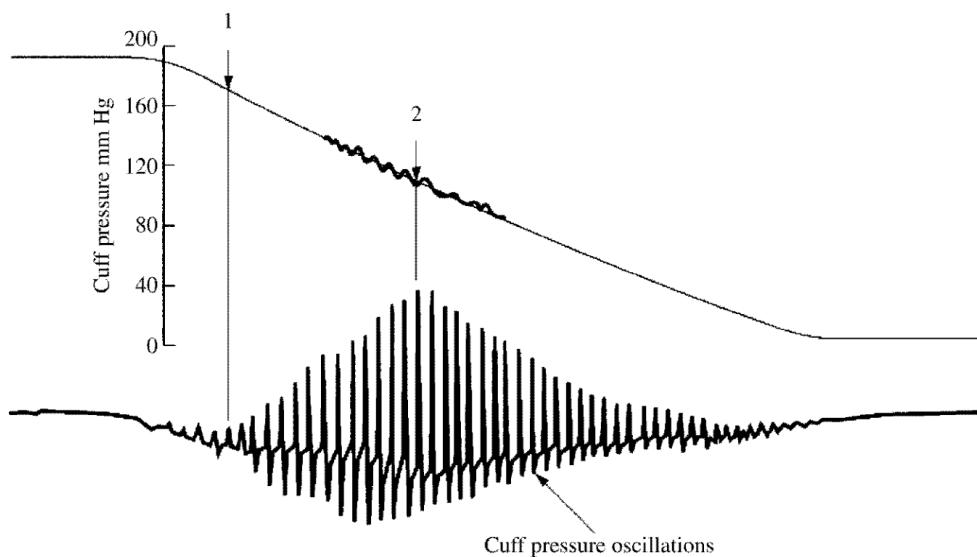
13

Det automatiske blodtryks apparat som erstatter den manuelle auditive metode (automatiseret auskultatorisk apparat) anvender i alt sin simpelhed en mikrofon i stedet for stetoskopet. Ultralyd anvendes også i nogle blodtryksapparater som erstatning af stetoskopet og bestemmer ved hjælp af doppler, hvornår arteriet er total okkluderet af manchetten. Ultralyd har særlige fordele, såsom at kunne bruges på spædbørn og hypotensive patienter, hvor lyden af blodflowvibrationerne i arteriet kan være svære at hører. Langt de fleste blodtryksmållere anvender dog i dag den oscillometriske metode, hvor selve manchetten selv agerer som interface til det pulserende arterie (se figur 3.4).¹⁴ Det ekspanderende arterie skubber til manchetten og skaber oscilloerende trykændringer i manchetten. På samme måde, som ved den auskultatoriske metode pumpes trykket i manchetten til over systolisk blodtryk, hvor arteriet er total okkluderet og manchetten udsættes på dette stadie ikke for pulsationer fra det underlæggene arterie. Luften i manchetten lukkes gradvist ud over tid. Når arterie trykket overstiger manchet trykket løber blodet ind i arteriet og skubber til arterievæggen. De små oscillotioner overføres til manchetten, hvilket resulterer i trykændringer (de største trykændringer i manchetten kan også observeres i sphygmomanometeret under en auskulatorisk måling). Oscillotionerne isoleres fra manchetrykket og kan ses på figur 3.4. Middel arterie trykket ses hvor oscillotionerne er størst og det systoliske blodtryk ses hvor en pludseligt stigning i amplitude højden finder sted. Diastolen har ikke en klar overgang og er derfor bestemt ud fra algoritmer.¹⁵

¹³ FIXme Fatal: ref: Webster side 325

¹⁴ FIXme Fatal: Requirements for professional office blood pressure monitors

¹⁵ FIXme Fatal: Webster side 328



Figur 3.4. Den oscillometriske metode. En kompressionsmanchet oppustes til et tryk over det systolisk blodtryk. Luften lukkes langsomt ud, hvorefter det systoliske tryk måles ved punkt 1 og MAP ved punkt 2. Det systoliske tryk ses ved den pluslige stigning i de oscilostionernes ampletuder og MAP er manchettrykket ved de største oscillotioner er til stede.

16

3.3 Okklusionstræning

Okklusionstræning eller blood flow resistance (BFR) træning har i det senest år gennemgået mange undersøgelse og har vist en stor effekt i forbindelse med muskel hypertrofi og styrke. Ved normal styrketræning skal en utrænede person arbejde omkring 45-60% af 1 repetition maks (RM) for at opnå hypertrofi og øget styrke, og hos en trænet person skal man ligge omkring 80-85% af 1-RM. Ved okklusionstræning skal belastningen ligge væsentlig lavere, omkring 20-50% af 1-RM, for at opnå samme eller større effekt. Okklusionstræning udfører ved at afklemme blodforsyningen til muskel, så manchetten sidder proximalt for musklen. Trykket der okkluderes ved varierer meget fra studierne. Imens musklen er okkluderet arbejder personen til udtrættelse. Dette gentager i et ønskede antal set. Pga. det lave belastning og det relativt korte træning periode og stadig store effekt, egner det træningsform sig ideal for person med ledskader, til genoptræningsforløb eller til person som har været sengeliggende længe.¹⁷

¹⁶FIXme Fatal: ref: Webster side 329

¹⁷FIXme Fatal: Reference til The efficacy of blood flow restricted exercise: A systematic review and meta-analysis

4 | Problemformulering

Som beskrevet i baggrundsafsnittet (Se afsnit 3) ønsker en forsker gruppe ved Aarhus Universitet Hospital at undersøge effekten ved per og postkonditionering. Til dette formål skal bruges et modificeret blodtryksapparat, som kan indgå i forskningsprojekt til at foretage per og postkonditionering på forsøgspersonerne. kunden har i samarbejde med Aarhus Universitet udarbejdet et bachelor projekt opslag med følgende punkter:

- Samarbejde med en dansk producent af blodtryksappart
- Samarbejde med forsøgsansvarlige læger omkring produktkrav
- Designe et modificeret blodtryksapparat
- Samarbejde med produktionsvirksomhed i Kina omkring udvikling af prototype
- Test af prototype udfra præspecificerede data

I samarbejde med projektvejleder Peter Johansen og projektudbyder Rolf Blauenfeldt har bachelorprojektet ændre karakter, fra at prototypen skulle fremstilling hos en kinesisk producent, til at bachelor gruppen selv fremstiller en prototype. Selvom bachelorgruppen selv udvikler prototypen ønskes det stadig fra kundens side at der bliver samarbejdet med den danske producent, for at sikre at prototypen ville ligge sig tæt op af deres blodtryksmålere.

For at produktet skal kunne bruges til konditioneringsbehandling skal det kunne måle et blodtryk, hvor efter der afklemmes i specificerede cyklusser. Afklemningstrykket skal være 25 mmHg over systolisk tryk for at sikre tilstrækkelig arteriel okklusion. De specificerede cyklusser fungere så forholdet mellem okklusion og reperfusion er en-til-en.

Fra kunden side lyder endvidere et krav til perkonditioneringsprotokolen kan ændres, hvis forskningen viser bedre effekt ved en anden protokol. De ændringer der skal kunne foretages i protokollen er tiden en cyklus varer og antallet af cyklusser en konditioneringsbehandling skal have.

Da patienten der skal modtage konditioneringsbehandling skal have armen afklemt i længerevarende perioder, er der fra kundens side stillet et krav omkring sikkerhedskontrol. Sikkerhedskontrollen stiller krav til at prototype skal foretage et kredsløbstjek og vurdere om patienten kan risikere at tage skade af de iskemiske tilstande den afklemte ekstremitet udsættes for under behandlingen..

Udover behovet for et apparat der kan udføre perkonditionering, er der efter foreslag fra vejleder Peter Johansen et ønske til prototypen skal kunne bruges til okklusionstræning. Som en separat funktion skal prototype kunne skifte mellem konditioningsforløb og

okklusionsforløb. Ved okklusionstræning er kravet at man holder et konstant tryk i manchet på omkring 100mmHg.

5 | Projektafgrænsninger

6 | Systembeskrivelse

7 | Metoder

Metode kapitlet beskriver projektets arbejdsmetoder, hvilke metoder der brugt og hvordan de er blevet brugt. Metodeafsnittet vil især beskrive projektstyringsforløb og udviklingsmetoderne.

7.1 Projektstyring

Til overordnede projektstyring er der gjort brug af den *Struktureret Agile Metode*, forkortet SAM. (Se hjemmeside ¹). Metoden karakteriseres ved at inddøle projektet i følgende faser: krav, design, implementering og test. Metoden passede godt på projektet i flere omstændigheder. SAM er oplagt til projektgrupper i størrelsen 2-3 personer og projekter der varer 3-9 måneder. Metoden er også særlig anvendelig til projektet da inddragelse af kunden fylder en stor del i arbejdet. Især i arbejde med forprojektet og opstartsfasen på projektet blev der afholdt mange møder for at fastlægge projektets rammer og kravene til produktet. I SAM metoden adskiller man møder i forskellige kategorier og de tre kategori er som følger: *introduktionsmøde*, *planlægningsmøde* og *kontraktmøde*. Samarbejdet med kunde Rolf Blauenfeldt kan meget vel inddøles i tre forskellige møde kategorier. I forprojektet afholdte projektgruppen *introduktionsmøde* med kunden for at forventningsafstemme. Da det var på plads og projektgruppen havde besluttet at kundens problemstilling var en opgave som gruppen kunne løse, blev der afholdt flere *planlægningsmøder* for at finde og udspecifierer de krav som kunden havde til produktet. Disse møder er afholdt over flere omgange, da der undervej i projekt er opstået situation, som ikke var blevet fastlagte. Men efter der var afholdt tilstrækkeligt *planlægningsmøder* igangsatte projektgruppen første fase af SAM metoden og der blev udarbejdet en kravspecifikation (Se afsnit 7.4.1). SAM faserne er iterative processer, derfor blev der undervejs i forløbet foretaget ændring og justeringer i kravspecifikationen. Kort efterfulgt af kravspecifikation er der udarbejdet en accepttest 7.4.2, som blev udfyldt da udviklingen af prototypen er færdigt. Inden arbejdet med prototypen begyndte, blev der udarbejdet et system design 7.4.3, for at fastlægge hvordan systemet skulle struktureres. Da system strukturen var fastlagt begyndt implementeringsfasen og slutter med at gennemføre accepttesten. For uddybende information se afsnit 7.4 omkring udviklingsdokumentationen.

¹Fixme Fatal: Reference til <http://www.agilemanifesto.org/iso/dk/>

7.1.1 Scrum/Pivotaltracker

Til arbejdsfordeling og planlægning af arbejdsopgaver er projektet udarbejde med hjælp af scrum. Der er ikke brugt scrum i direkte forstand. Men hver uge er blevet set som en sprint, hvor der hver mandag er udarbejdet en sprint backlog som skulle udføres i ugens løb. Emnerne til sprint backlogen er bla. taget fra tidsplanen som kan ses som en overordnet projekt backlog. Sidst på ugen er der afholdt møde, hvor der opsamles på ugens arbejdet og hvilke opgaver i sprint backlogen der er blevet løst. Opgaver, der ikke blev løst, er automatisk blevet videreført til næste uges backlog. Hver mandag når der oprettes et sprint backlog er disse opgaver blevet oprettet i projektstyringsværktøjet *pivotaltracker*, (se hjemmeside ²).

7.1.2 Samarbejdsaftale

For at sikre interne forventninger til projektarbejde i gruppen, har gruppens medlemmer lavet og underskrevet en samarbejdsaftale i begyndelse af projektet. ³

I forbindelse med samarbejdet med reviewgruppen er der også blevet udarbejdet og underskrevet en samarbejdsaftale, for at sikre ens forventning til reviewmøderne. ⁴

7.1.3 Samarbejdspartnere

Dette afsnit beskriver projektgruppens samarbejdspartnere igennem projektet.

Kunden og projektudbyder: Rolf Ankerlund Blauenfeldt er læge ved neurologisk afsnit på Aarhus Universitet (AUH). Samarbejdet med Rolf har primært bestået i specificering af krav til udvikling af *Konditioneringsapparatet* samt faglig ekspert for remote ischemic conditioning (RIC). Desuden det kunden som godkender accepttesten.

Vejleder: Projektvejleder Peter Johansen, har været som faglig vejleder i gennem hele projekt og igennem vejledermøder Peter bistået med faglig kritik løbende.

Reviewgruppe: Igennem projektet har projektgruppen samarbejdet med en anden projektgruppe, Anders Esager og Anders Toft. Denne gruppe har fungeret som opponent/review gruppe, og hver gang en deadline var nået, fx accepttest, har grupperne reviewet hinanden opgaver, hvorefter et møde er blevet afholdt og rettelserne er blevet gennemgået.

Firma: Virksomheden Seagul forhandler blodtryksapparatet og har i projektets opstart fungeret som kontaktperson til en kinesisk udviklingsvirksomheden. Det samarbejdet blevet oprettet for at projektgruppen kunne modtage teknisk sparring i udviklingsfasen.

Advokat: I forbindelse med tavshedspligt (Se afsnit 7.1.7) har projektgruppen samarbejdet med juridisk rådgiver Maibrit Lerche Hendriksen fra Aarhus Universitet. Pga. projektgruppen ønskede samarbejde med en reviewgruppe, kunne samarbejdet ikke begynde før reviewgruppen også blev underlagt tavshedspligt

²FiXme Fatal: <https://www.pivotaltracker.com/>

³FiXme Fatal: reference til samarbejdsaftale

⁴FiXme Fatal: reference til samarbejdsaftale med review gruppen

Samarbejde med medikoteknisk afd. AUH

Til udvikling og kalibrering af *Konditioneringsapparatet* har projektgruppen samarbejde med medikotekniske ingeniører Sara Rose Newell og Steven Brantlov fra Region Midtjylland. Disse har kun bistå med blodtrykssimulator, samt teknisk forståelse af blodtryksmåling. Samarbejdet har bestået i mail korrespondance, samt to møder på medikoteknisk afsnit på AUH, hvor projektgruppen har testet og kalibreret *Konditioneringsapparatet* på blodtrykssimulatoren.

Samarbejde med Troels Johansen

I forbindelse med udvikling af sikkerhedskontrol til konditioneringsapparatet (Se afsnit ⁵ omkring projektafgrænsninger) har projektgruppen samarbejdet med Troels Johansen fra lungeafdelingen på AUH. Samarbejdet opstod pga. gruppen manglede ekspertviden omkring pulsoximeteri og afklemning

7.1.4 Ugeplan og logbog

Som del af projektstyringen, udviklingsprocess samt dagbog er der på ugentlig basis udarbejdet en ugeplan i starten af hver uge og hver uge er afsluttet med en logbog. Ugeplanen indholder de opgaver projektgruppen skal løses i ugens løb og logbogen er en opsamling på ugens arbejde. For uden af fungere som sprint backlog i scrum (Se afsnit 7.1.1) har logbogen også fungeret som en slags dagbog, hvordan projekts forløb konstant er blevet beskrevet. Logbogen har også været særlig anvendeligt forbindelse med rapport skrivning.

7.1.5 Vejledermøde

Fra projektets opstart blev der aftalt et vejledermøde i alle ulige uger under projektforløbet. Disse møder er blevet brugt til at sikre at projektarbejdet hele tiden var på rette spor, samt faglig vejledning til projektarbejdet. Desuden er vejledermøderne blevet brugt til at få kritik på færdig dokumenter undervej i forløbet.

7.1.6 Tidsplan

I forbindelse med forprojektet blev der udarbejdet en tidsplan i gantt chart format. Et gantt chart illustrerer start og slut dato for hvert af projektet delelementer. Hver række i tidsplanen udgør et delelement, fx. kravspecifikation og accepttesten og hver kolonne udgør én uge. Tidsplanen er løbende blevet opdateret efterhånden som projekt har nået delelementerne.⁶

7.1.7 Tavshedspligt

Pga. af patentundersøgelse har hele projekt været underlagt tavshedspligt og underskrevet tavshedserklæringer med både universitet og neurologisk afsnit. Tavshedspligten har bla. forsinket nogle processer da alle partner skulle være underforstået med fortroligheden inden et samarbejdet kunne begynde. I andre tilfælde hvor et samarbejde har været kortvarig

⁵Fixme Fatal: Reference til projektafgrænsning

⁶Fixme Fatal: Insæt sidste opdateret tidsplan

eller der ikke har været til at underskrive tavshedserklæring, har projektgruppen måtte undlade detaljer ved kommunikation med disse samarbejdspartnere. Dette har i nogle tilfælde betyder at hjælpen fra evt. eksperter har været begrænset af manglende forståelse for projektet. Derfor har den igangværende patentundersøgelse været et begrænsning for projektarbejdet i flere omfang.⁷

7.2 Versionsstyring

For at sikre korrekt og brugervenlig versionsstyring af hele projektets versionsstyring blevet håndteret med git⁸. Git er versionsstyring primært udviklet til software. Styringen af versionshistorik fungere ved at man opretter et respository, som ligger på en server, og hver gang man ønsker at arbejde på filer en ens repository, skal man synkroniseret så man har senest version liggende. Foretages en ændring i en fil der køres versionshistorik på, skal denne ændres *committes* til ens repository. Hver gang man tilføjer en ændring, skal man skrive hvilken ændring man har foretaget. Resten af versionsstyring foregår automatik i git, og her gemmes automatisk versionsnummer og dato for ændring. Desuden gør git det også nemt at gå tilbage i versionshistorikken og finde tidligere versionen. Selvom prototypen *Konditioneringsapparatet* ikke skal medicinsk godkendes, var det en grund til at vælge et detaljeret versionsstyrings system. Hvis et apparat skal medicinsk godkendelse skal der kunne fremvises en versionshistorik over hele projektet. Til grafisk interface findes en række program som gør git og versionsstyring mere brugervenlig, og her har det især været brugbart at kunne se forrige ændringer og tilføjelse. Dette har lette projektarbejdet og mindsket uoverensstemmelser med hvilket dokument er nyeste version.

Udover git er dropbox blevt brugt til at dele projektfiler der ikke har behov for versionsstyring. Dette har fx. været videnskabelige artikler, datablade mm.

7.3 Udviklingsværktøjer

Eclipse: er blevet brugt til software udvikling af *Konditioneringsapparatet*. For at kunne simplificere kommunikation mellem eclipse og arduino boardet, er der blevet brugt et arduino plugin i eclipse. På den måde kan funktionaliteterne fra Arduino IDE bruges, samtidig med at eclipse funktionaliteter, som *auto complete*, fejlhåndtering og projektstruktur også var tilstede.

Arduino IDE: er den oprindelig udviklingsplatform til arduino, men pga at en række manglende funktionalitet er dette kun blevet brugt til simple enhedstest og små scripts.

Matlab: Til databehandling og visning af signaler fra *Konditioneringsapparatet*. Værktøjet er blevet brugt til at plotte tryk kurver fra tryksensoren, samt oscillationerne målt fra manchetten. Dette har været en stor hjælp for signal forståelse og i forbindelse med kalibrering af blodtryksmåleren.

Fritzing: er blevet brugt til udarbejdet af fumlebræt tegning og schematics over hardware udvikling. Grundet prototype udviklingen har meget arbejdet foregået på fumlebræt, og

⁷FiXme Fatal: Reference til tavshedserklæring

⁸FiXme Fatal: Reference til git hjemmeside <https://github.com/>

at kunne dokumentere og "gemme" en opsætning på fumlebrættet har været stor hjælp til bla. fejlhåndtering. Fritzing er et open source program som er udviklet til dokumentation af prototyper. Da programmet er open source har processen med at finde nye komponenter være simple.

Gimp: Billede redigering program som er blevet brugt til redigering og udarbejdelse af illustrationen. Især i forbindelse med figurer og illustrationer til latex har gimp været anvendeligt til at skabe vektoriserede billeder.

Maple: Til filter udregning i forbindelse med design af analoge og digitale filtre er det blevet brugt Maple version 2015. Maple er kommercielt computer algebra system.

Modelio: Alt udvikling af sysML er foregået i Modelio. Modelio adskiller sig fra andre sysML værktøjer, da det ikke er et tegne program, men et programmeringsprog og IDE. Dette betyder at udviklingen af sysML har været begrænset af sproget, men det betyder også at det har været nemmere at overholde sysML standarden.

TexStudio: Alt dokumentation er blevet udarbejdet i TexStudio. Dette er valgt for at få totalt kontrol over layoutet i dokumentationen og rapporten. LaTeX og TeXStudio gør også arbejdet med et større projekt mere simpel, da arbejdet med små underdokumenter er meget simpelt.

7.4 Udviklingsproces

Efter den struktureret agil metodes(SAM) fire faser: krav, design, implementering og test (se afsnit 7.1) er udviklingsprocessen foregået i denne rækkefølge. Disse fire faser vil blive beskrevet nedenfor.

7.4.1 Kravspecifikation

Kravspecifikation er et dokument der beskriver de krav som produktet skal kunne. Der skelnes mellem funktionelle og ikke funktionelle krav. De funktionelle krav beskriver de essentielle krav for at produktet kan leve op til kundens behov. Et eksempel på et funktionel krav er at apparatet skal kunne afklemme med tryk på 25 mmHg over det systoliske blodtryk. I kravspecifikation er de funktionelle beskrevet via *fully dressed use cases*. En use case beskriver brugen med produktet i scenarier og ved hjælp af disse scenarier beskrives produktets funktionalitet. En *fully dressed use case* indeholder ud over en beskrivelse scenariet også beskrivelse af hvilke aktører der er involveret i scenariet, samt før og efter betingelse for scenariet. I nogle scenarier kan det også være nødvendigt at beskrive undtagelser for forløbet, hvis disse ikke er for trivielle. Aktørerne der indgår i *fully dressed use cases* er beskrevet med en aktørbeskrivelse i kravspecifikation. Her beskrives aktør rollen, og om han er primær eller sekundær. En primær aktør interagerer aktivt med produktet i use casen og er nødvendig for at scenariet lykkes. En sekunder aktør er passivt involveret med use casen og dette kan for eksempel være en patient der skal modtage behandling med et apparat. For at give læseren et overblik over hvordan aktører og use cases er koblet, indeholder kravspecifikation et overordnet use case diagram, hvor alle scenerier er listet og aktørernes rolle er beskrevet med pile forbundet med use cases. De ikke funktionelle krav, er som navnet antyder, krav der ikke er nødvendige

for produktets funktionalitet, men de er essentielle for brugervenligheden, sikkerheden og muligheden for at vedligeholde produktet. De ikke funktionelle krav er også hvor produktet bliver mere specifikt. Et eksempel er at produktet skal kunne gemme information omkring konditioneringsforløbet på et SD kort, dette er et funktionel krav. Et ikke-funktionelt krav der sikre brugervenligheden specificerer hvordan den information skal være struktureret i filen på SD kortet. Dette sikrer at brugeren får samme datastruktur ved brug af produktet. For at fastlægge rammerne for udseende af prototypen er indeholder kravspecifikationen også illustrationer af bruger interfacet.

7.4.2 Accepttest

Accepttest er en metode og en del af udviklingsprocessen som skabes for at produktet kan leve op til kravspecifikation. Accepttesten er essentielt for produktudviklingen, for den udføres og godkendes i samarbejdet med kunden. Derfor er projektgruppens garanti for at produktet lever op til de aftalt krav. Dokumentet struktureret således at der er en tabel for hver use case, denne tabel indeholder trinnene fra scenariet og hver trin er indeholder en beskrivelse, en test metode, et forventet resultat og til sidste et felt hvor testen kan godkendes. Det samme struktur gælder for de ikke funktionelle krav.

7.4.3 System design

Dette trin i udviklingsprocessen vedrører designet at *Konditioneringsapparatet*. For at sikre overensstemmelse inden udviklingsprocessen blev igangsat, blev systemets design og arkitektur beskrevet. System designet indeholder først en beskrivelse af alle systemets underdele. Her beskrivelse hvilke dele der skal indgå i systemet for at det lever op til designet. For at sikre at alle område i systemet designet blev belyst er der her gjort brug af metoden *4 plus 1 modellen*. Modellen er oprindelig kun beregnet til software men bruges på systemet som helhed. Modellen ser produktet fra fire forskellige synsvinkler og sikre at alle partners interesser er belyst. Det fire synsvinker er som følger:

Logical view: Denne synsvinkel beskriver systemets funktionalitet via centrale elementer, mekanismer og stadier.

Process view: Beskæftiger sig med den ikke funktionelle del af systemet, og hvordan de centrale elementer fra logical view interagerer med hinanden.

Implementation view: Denne vinkel involverer udviklerens perspektiv og beskæftiger sig med hvordan software implementeres.

Deployment view: Beskriver systemet fra en fysisk synsvinkel, blandt andet hvordan ekskveringen af softwares skal foregå på apparatet og hvordan systemets fysisk setup skal se ud.

NB: Beskrivelse af de fire synsvinkler er udklip fra system design dokumentet.⁹

I system design dokumentet er der også gjort stor brug af sysML diagram sproget. Sproget er universel blandt ingeniører og letter forståelsen af systemet. I *Logical view* er det udarbejdet state machine diagrammer, som bruges til at beskrive stadierne som produktet kan befinde sig i, samt hvordan der skiftes mellem disse stadier. I *process view* fokuseres der på hvordan systemet dele interagerer med hinanden og til at beskrive denne kommunikation bruges sekvens diagrammer. Der er udarbejdet et sekvens diagram for hver

⁹**FiXme Fatal:** Indsæt reference til system design

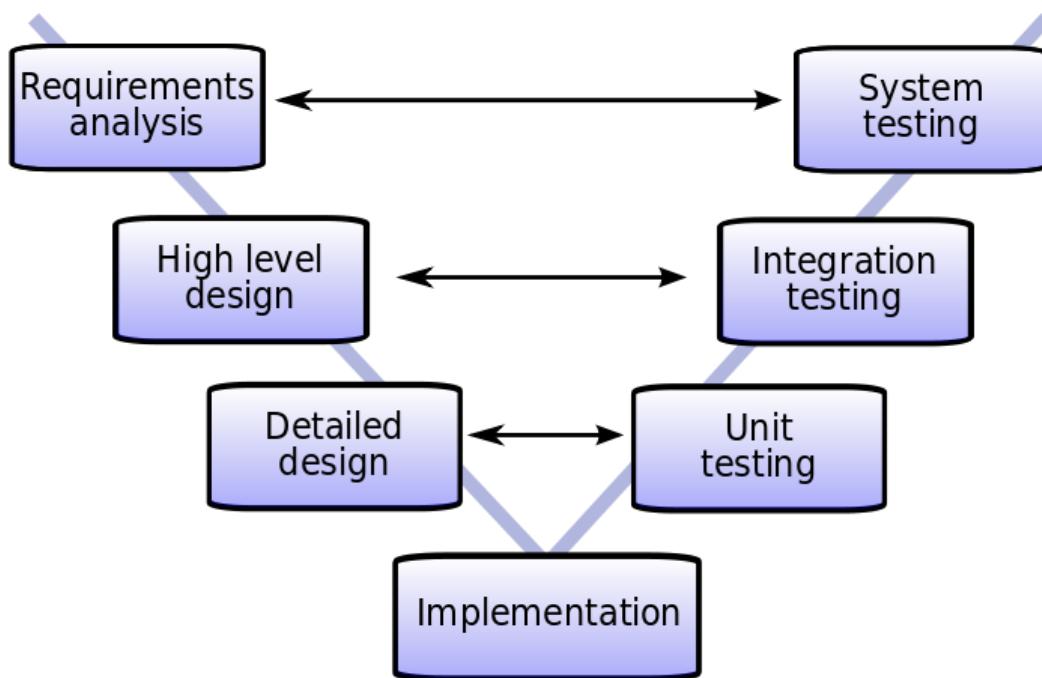
use case. Sekvensdiagrammer beskriver hvordan scenariet fra use case udføres i mellem systemets dele, samt hvilken information der videregives mellem underdelene.

7.4.4 Implementering

Implementeringen af produktets funktionalitet er beskrevet i implementeringsdokumentet. Dette dokument bruges til at beskrive hvordan systems enkelt software og hardware dele er implementeret og hvordan disse underdele har opnået deres ønskede funktionalitet. Dokumentet har også til formål at fungere som et opslagsværk, så ønsker læseren forståelse for en specifik software eller hardware del, står det i implementeringsdokumentet. Derfor skal implementeringsdokument også ses som en *opskrift* på hvordan produktet er fremstillet. Dokument indeholder især erfaringen omkring arbejdet med systemets dele og hvordan de væsentlig dele er blevet enhedstestet.

7.4.5 V-model

Den struktureret agile metode (SAM) indeholder samme faser som V modellen, men beskriver ikke på samme den iterative del af processen. V-modellen beskriver den iterative process (Se figur 7.1). Modellen foreskriver at man starter med kravspecifikation og bevæger sig ned mod implementering hvorefter man projektet arbejdet op i mod accepttesten. Pilene i mellem beskriver at arbejdsprocessen er iterativ og fx de nederste 3 kasser; detaljeret system design, implementering og enhedstest er den iterative process meget brugbar. Når opdages en fejl i implementering ændres designet og der gennemføres en ny enhedstest.



Figur 7.1. Oversigt over mulige mekanismer der kan aktiveres under konditionering

7.4.6 Review

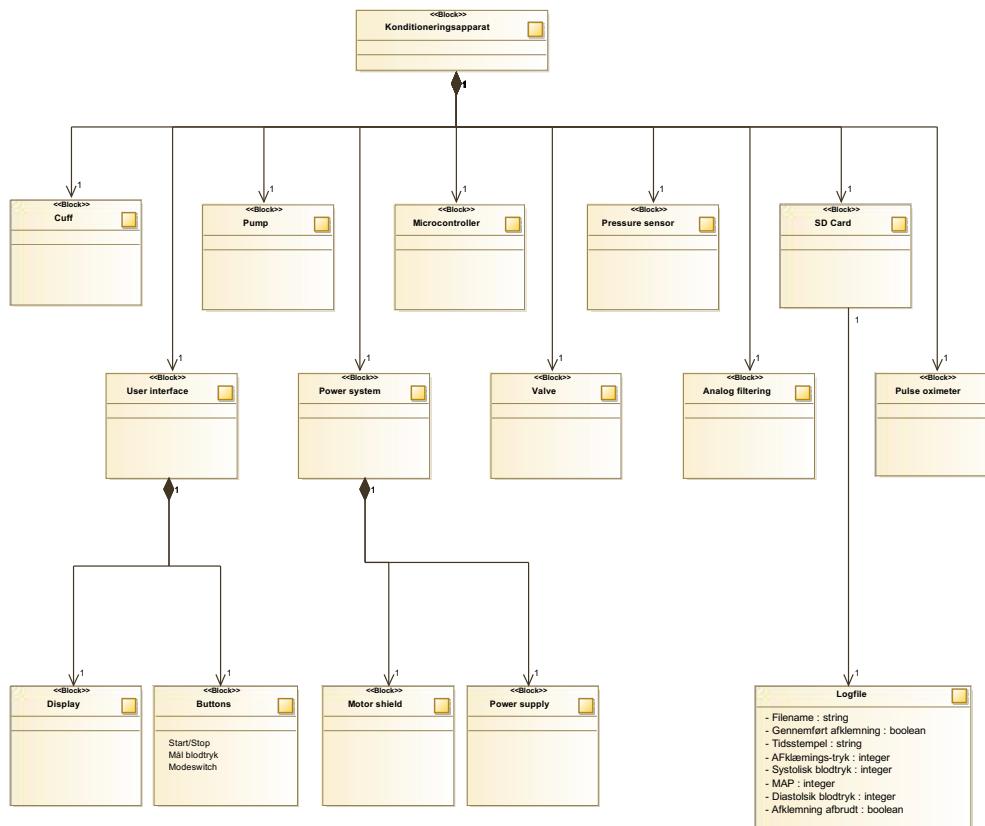
Review gruppen er beskrevet under afsnittet 7.1.3. Men review har også været en metode i udviklingsprocessen, i sammenfald med tidsplanen har reviewmøderne fungerede som deadline til hvornår bestemt mål skulle nåes i udviklingsprocessen.

8 | Udviklingsdokumentation

9 | Resultater

9.1 Konditionerings apparat

Konditioneringsapparatet er opbygget af flere blokke, som kan ses på figur 9.1. Blok definition diagrammer beskriver relationerne mellem blokke, såsom sammenhæng, forening og specialisering. I denne sammenhæng beskriver figur 9.1 opbygningen af konditioneringsapparatet.



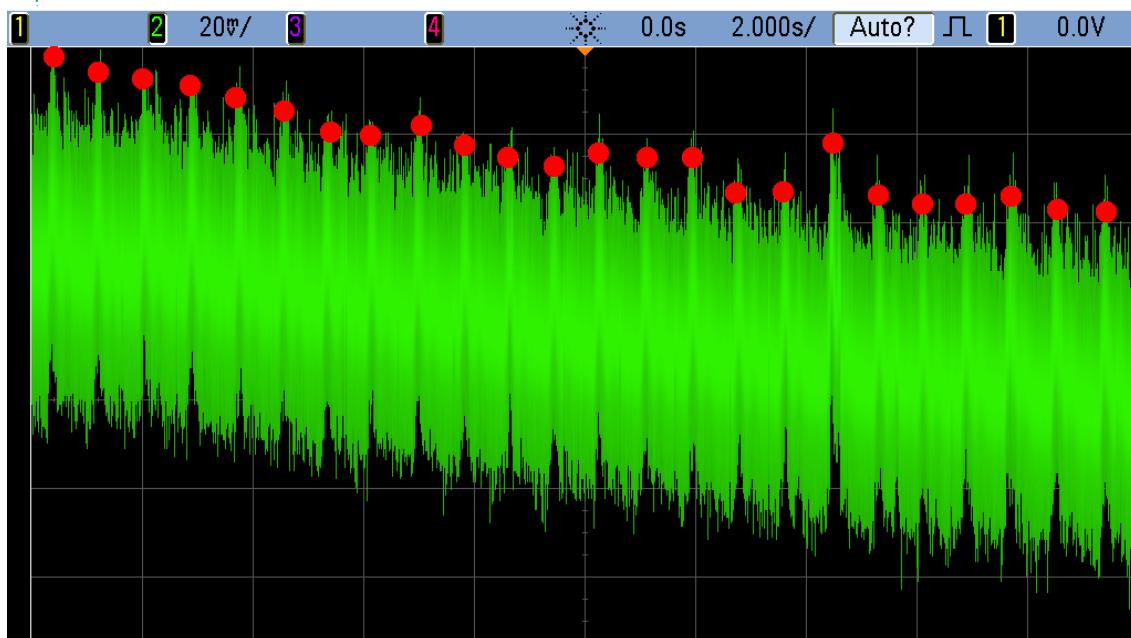
Figur 9.1. Block definition diagram over konditioneringsapparatet.

9.1.1 Oscilometrisk blodtryks apparat

Den oscilometriske blodtryks måle metode, beskrevet i afsnit 3.2, er implementeret i implementeringsdokumentet¹ og resultaterne er beskrevet i dette afsnit.

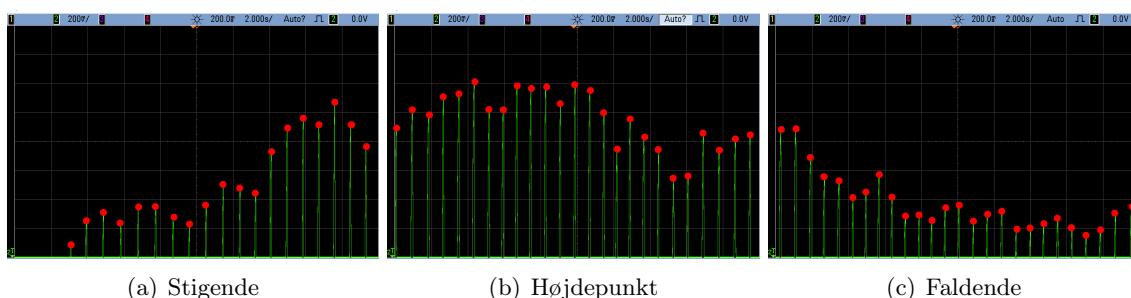
¹FiXme Fatal: ref: implementeringsdokument

Det pulserende signal fra tryksensoren, som blodtryksmåleren analyserer er i sin rå (ubehandlet) tilstand støjfyldt. Signalet beskrevet i afsnit 3.2 på figur 3.4 er meget rent og amplitudehøjderne danner en flot parabel formet kurve. På figur 9.2 ses det pulserende signal direkte fra tryksensoren som er indhylldet i støj. Kurven er stødt faldende, fordi trykket i manchetten langsomt lukkes ud. Ydermere observeres der også varierende amplitudehøjder, som ikke er stødt stigende/faldende, men virker som tilfældigheder.



Figur 9.2. Oscliloskops måling af rå signal fra blodtryksmåling, med konditioneringsapparatet. De røde cirkler er pulse oscillotionernes højeste punkt

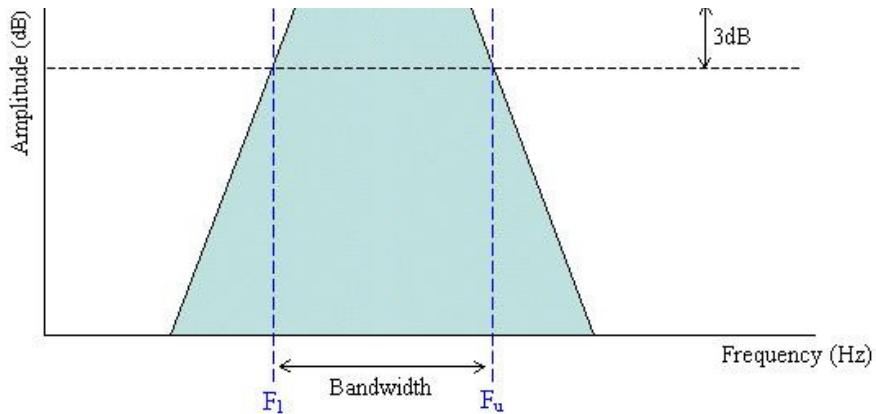
Efter analog filtrering af det rå signal på endnu en blodtryksmåling med konditioneringsapparatet, ses at amplitude oscillationerne isoleret og uden manchettrykket (offset). Over en hel blodtryksmåling skal kurven ifølge teorien (se figur 3.4), starte med en stigende amplitudehøjde efterfulgt af en top og til sidst faldende oscillationshøjder med laverer hældnings koefficient end starten. En hel blodtryksmåling med filtreret råsignal kan ses på figur 9.3.



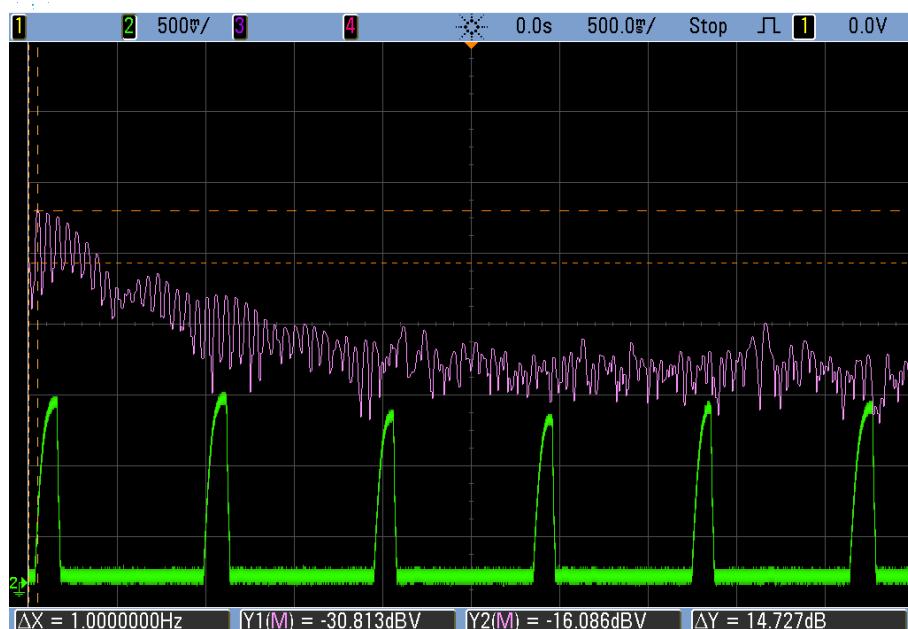
Figur 9.3. Oscliloskops måling af filtreret signal af blodtryksmåling, med konditioneringsapparatet. (a) er første del af blodtryksmålingen, (b) er de midten af signalet med, hvor MAP befinder sig og (c) er slutningen af signalet, hvor amplituderne flader ud. De røde cirkler er pulse oscillotionernes højeste punkt

Analog filtrering

Den analoge filtrering, ses på forskellen mellem figur 9.2 og figur 9.3, er implementeret i implementeringsdokumentet se ². Det resulterende analoge filter, er bestemt ud fra test opslætninger (se ³) og litteraturen ⁴. De pulserende oscillationer isoleret fra det rå signal kan ses på figur 9.5. Resultatet er opnået, ved at implementerer et båndpasfilter, med et pasbånd som starter før lavest mulig puls og slutter ved den tiende afledte af grundfrekvensen 60bmp (se figur 9.4).



Figur 9.4. Bånd pass filter med passfilter mellem F_1 og F_u . $F_1 = 0.22\text{Hz}$ (13 bmp under mulig puls) og $F_u = 11\text{Hz}$ (660 bmp 10 afledte af 60 bpm)



Figur 9.5. Oscilloskops måling af filtreret signal fra manchetten oppustet på arm. Den grønne kurve er de pulserende oscillationer og den lilla kurve er en Fast Fourier Transformation (FFT) af den grønne kurve, hvor den udregnede grundfrekvens af oscillationerne måles til 1Hz (60 bpm).

²FiXme Fatal: ref: implementeringsdokument

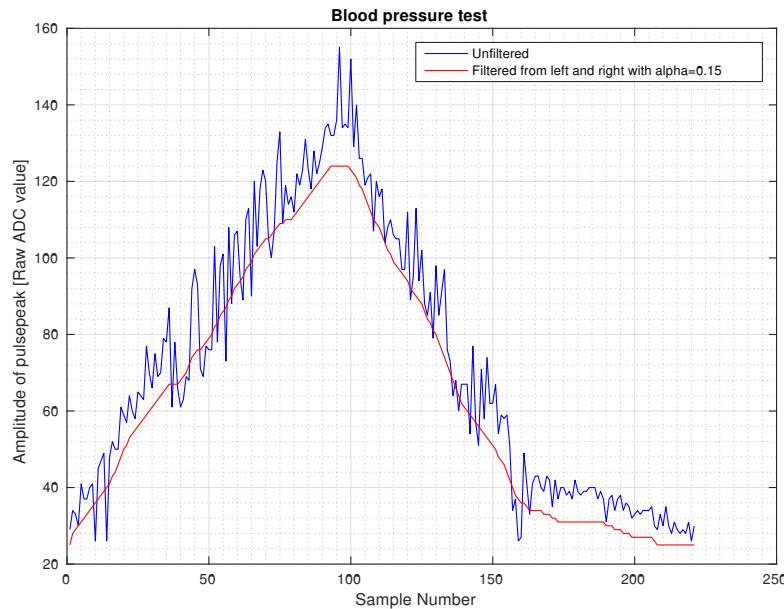
³FiXme Fatal: ref: implementeringsdokument

⁴FiXme Fatal: CHARACTERIZATION OF THE OSCILLOMETRIC METHOD FOR MEASURING INDIRECT BLOOD PRESSURE

Digital filtrering

For at opnå en glat parabel, som vist på figur 3.4, er der implementeret et digitalt filter, som har til opgave at udglatte oscillations amplituderne fra blodtryksmålingerne. Resultatet af implementeringen kan ses på figur 9.6. Det bedste forhold mellem udglatning og reaktionshastighed af filteret er opnået ved et eksponentielt midlingsfilter (se 9.1) med alfa værdi på 0.15 (se ⁵ for uddybende beskrivelse).

$$y(n) = \alpha * x(n) + (1 - \alpha) * y(n - 1) \quad (9.1)$$



Figur 9.6. Digital filtrering af oscillations peaks fra blodtryksmåling på simulator med eksponentiel midlingsfilter.

9.1.2 Fikseret-ratio

Konditionersapparatets mest avancerede egenskab er uden tvil estimering af blodtrykket. Apparatet anvender den oscillometriske metode hvor det systoliske og diastoliske tryk blandt andet bestemmes ud fra MAP. Under udviklingen af konditionersapparatet blev det besluttet at anvende den fikserede-ratio metode for at forsimple udviklingsarbejdet.

Fikseret-ratio metoden anvender empirisk data til at bestemme hvor store oscillationerne i manchetten skal være i forhold til oscillationerne ved MAP, for at identificerer SYS og DIA. Dette betyder at systolisk og diastolisk tryk er bestemt ved manchettrykket når amplituden af oscillationerne er en ratio af den maksimale værdi.⁶

⁵FiXme Fatal: ref: implementeringsdokument

⁶FiXme Fatal: ref: Theory of the Oscillometric Maximum and the Systolic and Diastolic Detection Ratios

Ratio værdierne til konditionerings apparatet kunne ikke bestemmes ud fra en større mængde empirisk data fra patienter, på grund af projektets omfang. I stedet er empirisk data blevet indsamlet fra "Fluke biomedicalBP Pump 2"en oscillometrisk blodtrykssimulator (se figur 9.7). Konditionerings apparatet opsamlede data fra simulatoren, hvilket kan ses på figur 9.6 og ?. Fordi simulatoren indstilles til kendte blodtryksværdier kan de fikseredestrictorer bestemmes ud fra oscillationsamplituden (OA) ved et givent manchettryk. f.eks ved simulering af 120/80 skal oscillationsamplituden ved manchettrykket 120mmHg aflæses og forholdet mellem MAP og denne aflæste værdi er den systoliske ratio.

Resultatet af simulationerne kan ses på figur 9.8(a) uden manchettrykket og med manchettrykket på figur 9.8(b). Ratioen for SYS (se 9.2) blev udregnet til 0.38 og for DIA (se 9.2) til 0.48.



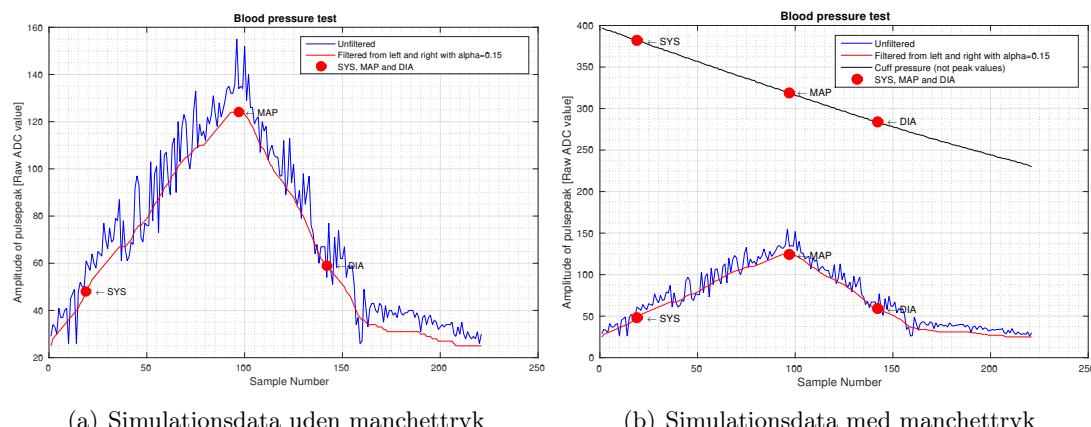
Figur 9.7. Fluke Biomedical BP Pump 2
Non-invasiv blodtrykssimulator

$$SYS_{OA} = MAP_{OA} * 0.38 \quad (9.2)$$

$$DIA_{OA} = MAP_{OA} * 0.48 \quad (9.3)$$

<<<< Updated upstream

===== >>> Stashed changes



Figur 9.8. Digital filtrering af oscillationsamplituderne fra blodtryksmåling på simulator med eksponentiel midlungsfilter. De røde prikker er placeret hvor SYS, MAP og DIA befinder sig ved fikseret-ratio på 0.38(SYS) og 0.48(DIA).

10 | Diskussion

10.1 Oscillometrisk fikseret-ratio

Den oscillometriske fikseret-ratio metode er brugt i hvid udstrækning til non-invasive målinger af det systoliske og diastoliske blodtryk. Det er derfor ikke unormalt at apparatet beskrevet i denne rapport under afsnit 9.1.2, anvender fikseret-ratio fastsat ud fra empirisk data. Flere studier har også vist at denne metode er i det store og hele har en høj nøjagtighed.¹ Problemet med denne rigide fortolkning af det systoliske og diastoliske blodtryk altid befinner sig samme procentsats fra middel arterie trykke opstår ved individernes forskellighed.

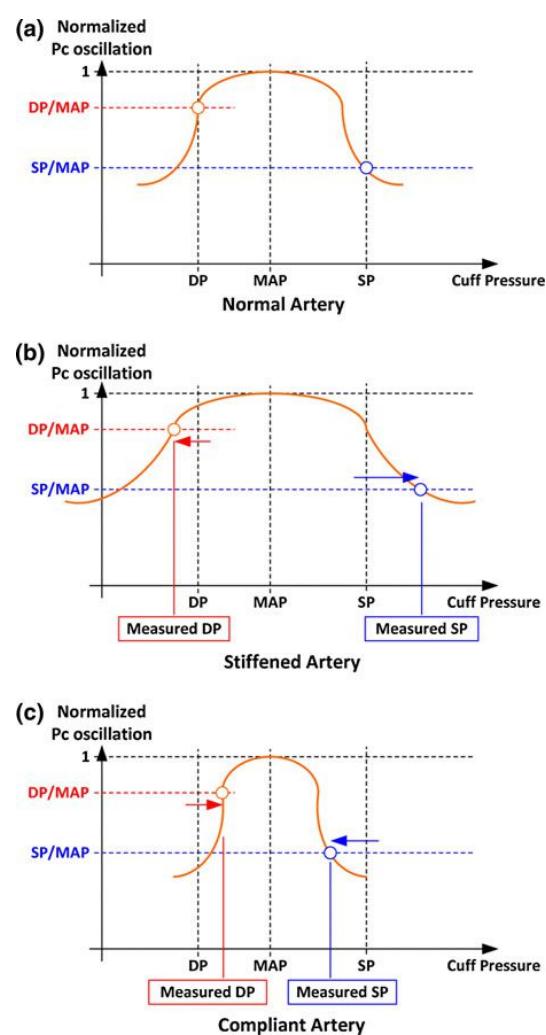
Jiankun et al² opstiller en matematisk model for den oscillometriske metode medregnet arterie eftergivenheden og undersøger ud fra dette hvilke faktorer, som påvirker den fikserede-ratio og hvor stor en afvigelse, fra den sande værdi dette giver. Resultaterne af denne gennemgang er teoretiske afvigelser på op til 58 mmHg ved svær arterie stivhed. Efter som at stive arterier ofte er til stede ved arteriosklerose er apopleksi patienter (også beskrevet i afsnit 3) særlig utsatte for fejlmålinger med fikseret-ratio metoden. Den korte forklaring på dette problem er ændringer af manchet oscillotionernes kurve brede. Kurven som dannes af peak ampletuderne af oscillotionerne (se figur 3.4) ændre karakter ved ændring af arterie stivheden. Dette illustreres bedst ved at afbillede data med normaliseret manchettryk oscillotioner over manchettrykket på arterier forskellig eftergivenhed.

¹FiXme Fatal: Theory of the Oscillometric Maximum and the Systolic and Diastolic Detection Ratios

²FiXme Fatal: Error Mechanisms of the Oscillometric Fixed-Ratio BloodPressure Measurement Method

På figur 10.1 er fejl mekanismen ved fikseret-ratio bestemt systolisk tryk (SP) og diastolisk tryk (DP) illustreret. Peak ampletuderne er normaliseret, hvilket tydeliggør ændringerne i kurve bredden, når arterie eftergivenheden ændres. Ved normale arterievægge passer de empiriske ratio værdier godt, men efter som arteriet afviger fra det normale stiger fejl estimationen af SP og DP i takt med afvigelsen af eftergivenheden. Hvis er stiverer en normalt resulterer det i en overestimation af det systoliske tryk og en underestimation af det diastoliske tryk. Overestimationen finder sted fordi den konstante ratio for det systoliske tryk (SP/MAP) nu befinner sig på et tidligere tidspunkt i tid, hvor manchet trykket er højere og derfor overestimeres SP. På samme måde som systolisk tryk overestimeres, underestimeres det diastoliske tryk fordi den konstante ratio for det diastoliske tryk (DP/MAP) nu befinner sig på et senere tidspunkt i tid, hvor manchettrykket er lavere. Det samme scenario gør sig gældende bare modsat, for en blodtryksmåling på arterier med en højere eftergivenhed end normalt. Ændringer i arterievæggens eftergivenhed påvirker ikke estimationen af MAP, som altid befinner sig med de største oscillationer i manchetten.

Anvendelse af oscillometrisk fikseret-ratio metoden, til at måle blodtryk på patienter med apopleksi kan være problematisk på grund arterie stivheden, som giver anledning til fejl estimationer på op til 58 mmHg. Det bør derfor overvejes om andre metoder at estimerer det sys- og diastoliske tryk skal **FiXme Fatal: billede Ref: Error Mechanisms of the Oscillometric Fixed-Ratio BloodPressure Measurement Method**



Figur 10.1. Fejl mekanismen i fixed-ratio metoden ved ændringer af arterie stivheden. P_c er manchet tryk. DP er det diastoliske tryk og SP er det systoliske tryk

11 | Perspektivering

12 | Konklusion

| Litteratur

Gullev og Poulsen, 2006. Lars Gullev og Michael Poulsen. *The installation of meters leads to permanent changes in consumer behaviour.* News from DBDH, Journal 3/2006, s. 20–24, 2006.

Jewett og Serway, 2008. John W. Jewett og Raymond A. Serway. *Physics for Scientists and Engineers, 7th edition.* ISBN: 0-495-11240-2, Paperback. Thomson Learning, 2008.

Klima-, Energi- og Bygningsministeriet, 2014. Klima-, Energi- og Bygningsministeriet. *Strategi for energirenovering af bygninger.* <http://www.ens.dk/info/publikationer/strategi-energirenovering-bygninger>, 2014. Downloadet: 23-02-2015.

Rettelser

Fatal: Reference til "Basis i sygdomslære, side 399-402	5
Fatal: Reference program apopleksi, side 14	5
Fatal: Refence til fakta om apopleksi http://www.hjernesagen.dk/om-hjerneskader/bloedning-eller-blodprop-i-hjernen/fakta-om-apopleksi	5
Fatal: Reference til trombolyse økonomi side 17	5
Fatal: https://www.sundhed.dk/borger/sygdomme-a-aa/hjerte-og-blodkar/sygdomme/apopleksi/behandling-ved-apopleksi/	5
Fatal: Reference til Hess, Hoda, Bhatia	6
Fatal: Billede til Hess, Hoda og Bhatia	6
Fatal: Ref til Shimizu M, Saxena P, Konstantinov IE, Cherepanov V, Cheung MM, Wearden P, et al. Remote ischemic preconditioning decreases adhesion and selectively modifies functional responses of human neutrophils. J Surg Res. 2010;158:155–161. og Hess Hoda og Bhatia	7
Fatal: Reference Hess, Hoda, Bhatia	7
Fatal: Billede til Hess, Hoda og Bhatia	8
Fatal: Rerence til studieprotokol	8
Fatal: Requirements for professional office blood pressure monitors	8
Fatal: ref: Webster side 325	9
Fatal: Requirements for professional office blood pressure monitors	9
Fatal: Webster side 328	9
Fatal: ref: Webster side 329	10
Fatal: Reference til The efficacy of blood flow restricted exercise: A systematic review and meta-analysis	10
Fatal: Reference til http://www.agilemanifesto.org/iso/dk/	17
Fatal: https://www.pivotaltracker.com/	18
Fatal: reference til samarbejdsaftale	18
Fatal: reference til samarbejdsaftale med review gruppen	18
Fatal: Reference til projektafgrænsning	19
Fatal: Insæt sidste opdateret tidsplan	19
Fatal: Reference til tavshedserklæring	20
Fatal: Reference til git hjemmeside https://github.com/	20

Fatal: Indsæt reference til system design	22
Fatal: reff: implementeringsdokument	27
Fatal: ref: implementeringsdokument	29
Fatal: ref: implementeringsdokument	29
Fatal: CHARACTERIZATION OF THE OSCILLOMETRIC METHOD FOR MEASURING INDIRECT BLOOD PRESSURE	29
Fatal: reff: implementeringsdokument	30
Fatal: ref: Theory of the Oscillometric Maximum and the Systolic and Diastolic Detection Ratios	30
Fatal: Theory of the Oscillometric Maximum and the Systolic and Diastolic Detection Ratios	33
Fatal: Error Mechanisms of the Oscillometric Fixed-Ratio BloodPressure Measure- ment Method	33
Fatal: billede Ref: Error Mechanisms of the Oscillometric Fixed-Ratio BloodPressure Measurement Method	34

A | Casehus