ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Model oxygenace nezralého novorozence pro automatické nastavování inspirační frakce kyslíku

Disertační práce

Ing. Veronika Ráfl Huttová

Doktorský studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínská a klinická technika

Školitel: doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.

Školitel specialista: Ing. Jakub Ráfl, Ph.D.

Kladno, září, 2024

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem disertační práci s názvem „Model oxygenace nezralého novorozence pro automatické nastavování inspirační frakce kyslíku“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k disertační práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 30. 9. 2024 …..……..……..

Ing. Veronika Ráfl Huttová

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych chtěla poděkovat zejména svému školiteli doc. Ing. Martinu Rožánkovi, Ph.D. a školiteli specialistovi Ing. Jakubu Ráflovi, Ph.D. za veškerou pomoc v průběhu celého mého doktorského studia i za pomoc a cenné rady při vzniku této disertační práce. Dále bych chtěla poděkovat svému zahraničnímu školiteli v době ročního pobytu na Hochschule Furtwangen University prof. Dr. Knutu Möllerovi za zkušenosti, které jsem díky němu získala a které pro mě byly zlomové pro pokračování doktorského studia. Poděkování za spolupráci patří i Thomasi E. Bachmanovi, který přišel s hlavním námětem této disertační práce a vůbec po celou dobu mého studia přinášel nová témata i klinická data. Velké poděkování patří i všem lékařům z Perinatologického centra Gynekologicko-porodnické kliniky 2. LF UK a FN Motol pod vedením prof. MUDr. Jana Janoty, Ph.D. za to, že umožnili a pomohli provedení klinické studie, která byla stěžejní pro získání klinických dat pro ověření modelu oxygenace nezralého novorozence, a tím i pro celou disertační práci. Za poskytnutí klinických dat a další konzultace děkuji i doc. Ing. Petru Kudrnovi, Ph.D. V neposlední řadě pak poděkování patří i mnoha dalším kolegům z katedry či fakulty.

Velmi bych chtěla poděkovat i své rodině, manželovi, synovi a rodičům za to, že mi umožnili studium na vysoké škole až do doktorského studia a zejména za pomoc, podporu a trpělivost při dokončování této disertační práce.

Disertační práce byla podpořena z grantů Studentské grantové soutěže SGS ČVUT, konkrétně SGS22/202/OHK4/3T/17, SGS20/202/OHK4/3T/17, SGS19/202/OHK4/3T/17, SGS17/203/OHK4/3T/17.

ABSTRAKT

Model oxygenace nezralého novorozence pro automatické nastavování inspirační frakce kyslíku:

Nedávno publikované klinické studie dokumentují, že úspěšnost automatického řízení inspirační frakce kyslíku u nezralých novorozenců stále není uspokojivá a saturace arteriální krve kyslíkem vykazuje značně dlouhá období, kdy se nachází mimo bezpečné rozmezí. K dispozici je již mnoho řídicích algoritmů, nicméně jejich komplexní porovnání v literatuře chybí. Počítačový model oxygenace nezralých novorozenců by usnadnil základní testování různých přístupů a dále by mohl být užitečným nástrojem pro porovnávání a zdokonalování automatických řídicích systémů. Cílem této disertační práce je navrhnout komplexní počítačový model oxygenace nezralého novorozence a model ověřit na sadě klinických dat. Dílčím cílem je následně navrhnout základní scénáře pro využití modelu v simulacích chování oxygenace organismu nezralého novorozence.

Navržený počítačový model, který se skládá ze submodelů respiračního a kardiovaskulárního systému propojených alveolokapilární membránou, byl parametrizován na středně, těžce či extrémně nezralé novorozence dle jejich věku, hmotnosti a gestačního stáří. Dále byl do modelu implementován difuzní odpor alveolokapilární membrány, byly revidovány novorozenecké zkraty i přístup k modelování dechového vzoru pacienta. Jako koncová část modelu byl na základě klinických dat navržen model pulzního oxymetru. Počítačový model byl nejprve testován na třech desaturačních epizodách nezralého novorozence mužského pohlaví vážícího 1019 gramů. Následně byla finální verze modelu ověřována na 21 desaturačních epizodách od třech pacientů, jejichž data byla sesbírána během klinické studie. Ověřený model byl následně využit pro návrh tří scénářů pro simulace chování oxygenace nezralého novorozence při nejčastějších patologických stavech.

Simulované výstupy modelu dobře korelují s reálnými situacemi pozorovanými v klinické praxi. Navržený model oxygenace se ukázal být dostačující pro testování a porovnávání různých přístupů řízení oxygenace i pro simulace vývoje oxygenace nezralých novorozenců.

Klíčová slova

Automatické řízení oxygenace, řídicí systém s uzavřenou smyčkou, počítačový model, neonatální model, oxygenace, saturace krve kyslíkem, nezralý novorozenec, pulzní oxymetrie.

ABSTRACT

Model of oxygenation of a preterm infant for automatic control of the inspiratory oxygen fraction:

Recently published clinical studies document that the success rate of automatic control of the inspiratory oxygen fraction in preterm infants is still not satisfactory and arterial blood oxygen saturation exhibits considerably long periods when it is outside the desired safe range. Many control algorithms are available, but their comprehensive comparison is missing in the literature. A computer model of oxygenation of a preterm infant would facilitate basic testing of different approaches and furthermore could be a useful tool to compare and enhance automatic control systems. The aim of the dissertation is to propose a comprehensive computer model of oxygenation of a preterm infant and to validate the model on a clinical data. Subsequently, a sub-objective is to propose basic scenarios for the use of the model in simulations of the oxygenation behavior of a preterm infant.

The proposed computer model, which consists of submodels of the respiratory and cardiovascular systems connected by an alveolocapillary membrane, was parameterized on very immature newborns according to their age, weight and gestational age. Furthermore, the diffusion resistance of the alveolocapillary membrane was implemented in the model, and the neonatal shunts and the approach to modeling the patient's breathing pattern were revised. A pulse oximeter model was proposed based on clinical data, as the terminal part of the computer model. The computer model was first tested on three desaturation episodes of a preterm male infant weighing 1,019 grams. Subsequently, the final version of the model was validated on 21 desaturation episodes from three patients whose data were collected during a clinical study. The validated model was then used to design three scenarios to simulate the oxygenation behavior of a preterm infant under the most common pathological conditions.

The simulated outputs of the model correlate well with the real situations observed in the clinical practice. The proposed model of oxygenation proved to be sufficient for testing and comparing different approaches to oxygen control as well as for simulating the development of oxygenation in preterm infants.

Keywords

Automated oxygen control, close-loop control, computer model, neonatal model, oxygenation, oxygen saturation, preterm infant, pulse oximetry.

Obsah

Seznam symbolů a zkratek **8**

1 Úvod **10**

2 Přehled současného stavu řešení problematiky ve světě **11**

2.1 Oxygenace organismu nezralého novorozence 11

2.1.1 Příčiny hypoxie u nezralých novorozenců 11

2.2 Řízení oxygenace organismu nezralého novorozence 14

2.3 Model oxygenace organismu nezralého novorozence 16

2.3.1 Problematika pulzních oxymetrů 17

3 Cíle disertační práce **21**

4 Návrh modelu oxygenace organismu nezralého novorozence **22**

4.1 Parametrizace modelu na nezralé novorozence 23

4.2 Model alveolokapilární membrány 24

4.3 Anatomické zkraty u nezralých novorozenců 26

4.4 Model pulzního oxymetru 27

4.4.1 Systematická odchylka SaO_2 a SpO_2 27

4.4.2 Reálné chování pulzního oxymetru 29

4.4.3 Integrace SaO_2–SpO_2 *biasu* a SpO_2 šumu 35

4.4.4 Analýza četnosti epizod špatné kvality signálu SpO_2 37

4.5 Finální podoba modelu oxygenace nezralého novorozence 40

5 Ověření modelu oxygenace organismu nezralého novorozence **42**

5.1 Prvotní ověření modelu oxygenace 42

5.1.1 Metody zpracování dat 42

5.1.2 Výsledky prvotního ověření modelu 44

5.2 Citlivostní analýza 45

5.2.1 Metody zpracování dat pro citlivostní analýzu modelu 46

5.2.2 Výsledky citlivostní analýzy 48

5.3 Ověření modelu na klinických datech 50

5.3.1 Metody získání klinických dat 50

5.3.2 Metody ověření modelu na klinických datech 58

5.3.3 Výsledky ověření modelu na klinických datech 59

6 Návrh scénářů pro simulace chování modelu ... 66

7 Diskuze ... 68

7.1 Návrh modelu oxygenace nezralého novorozence ... 68

7.1.1 Návrh modelu pulzního oxymetru ... 69

7.2 Ověření modelu oxygenace nezralého novorozence ... 71

7.3 Simulace chování modelu ... 74

7.4 Limitace ... 74

8 Přínos disertační práce pro biomedicínské inženýrství ... 77

9 Závěr ... 78

Seznam použité literatury ... 79

Příloha A: Finální struktura modelu oxygenace nezralého novorozence ... 89

Příloha B: Rychlý návod pro obsluhu softwarové aplikace pro vyčítání dat z plicních ventilátorů ... 95

Příloha C: Příklad surových klinických dat ... 96

Příloha D: Výsledky ověření modelu oxygenace na klinických datech ... 98

Příloha E: Seznam publikací autorky se vztahem k disertační práci ... 111

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
2,3-DPG	nmol/mL	Koncentrace 2,3-difosfoglycerátu v červených krvinkách
c_{Hb}	g/dL	Celková koncentrace hemoglobinu v krvi
DelaySpO₂	s	*SpO₂* zpoždění
etCO₂	mm Hg	Koncentrace oxidu uhličitého na konci výdechu
FB	mL/s	Srdeční výdej
F_iO_2	%	Frakce kyslíku ve vdechované směsi
FRC	mL/kg	Funkční reziduální kapacita plic
k	$mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	Spotřeba kyslíku v tkáních
MAXX	mL O_2/mL krve	Transportní kapacita krve pro kyslík
MV	$L \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$	Minutová ventilace plic
P_aO_2	mmHg	Parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
P_AO_2	mmHg	Parciální tlak kyslíku v alveolech
P_CO_2	mmHg	Parciální tlak kyslíku v plicních kapilárách
$PEEP$	cmH_2O	Pozitivní tlak v dýchacích cestách na konci výdechu
Paw	cmH_2O	Tlak na vstupu do dýchacích cest
Q	mL/min	Průtok
Qaw	mL/s	Objemový průtok ventilační směsi dýchacími cestami
Raw	$dyn \cdot s \cdot mL^{-1} \cdot cm^{-2}$	Průtočný odpor dýchacích cest
R_{diff}	mmHg·s/mL O_2	Difuzní odpor
RR	dech/min	Dechová frekvence
$S3$	%	Pravý plicní zkrat
S_aO_2	%	Saturace arteriální krve kyslíkem
S_pO_2	%	Saturace periferní krve kyslíkem
SpO₂–SaO₂ bias	%	Systematická odchylka *SpO₂* od *SaO₂*
SpO_2^{clear}	%	Odhadnutá hodnota *SpO₂* s vyfiltrovaným šumem
SpO_2^{meas}	%	Měřená hodnota *SpO₂*
$\dot{V}_A$	mL/min	Alveolární ventilace
$\dot{V}_A/\dot{Q}$	–	Ventilačně-perfuzní poměr
V_B	mL/kg	Celkový objem krve
VD	mL	Mrtvý prostor endotracheální trubice a dýchacích cest
$\dot{V}O_2$	mL O_2/s	Průtok kyslíku přes alveolokapilární membránu
VT	mL	Dechový objem
VTe	mL	Dechový objem měřený ve výdechu
wdw	–	Velikost okna mediánového filtru

Pozn.: V práci bude pro jednotku litr používáno označení „L“, které se používá v anglosaské literatuře a v prestižní zahraniční literatuře z oblasti respirační péče, aby nedošlo k záměně běžně užívaného symbolu „l“ za číslici 1.

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
A-FiO_2	Automatické řízení inspirační frakce kyslíku plicním ventilátorem
AHA	Americká kardiologická asociace (American Heart Association)
BPD	Bronchopulmonální dysplazie
CNS	Centrální nervová soustava
CDF	Kumulativní distribuční funkce
CMV	Invazivní umělá plicní ventilace (Conventional Mechanical Ventilation)
CRF	Formuláře záznamů z klinické studie (Case Report Forms)
ELBW	Novorozenci s extrémně nízkou porodní hmotností pod 1 000 g (Extremely Low BirthWeight)
ERC	Evropská resuscitační rada (European Resuscitation Council)
HbF	Fetální hemoglobin
HFNC	Vysokoprůtoková nosní kanyla (High-Flow Nasal Cannula)
ID	Identifikační číslo pacienta
IQR	Mezikvartilové rozpětí (Interquartil range)
LowSiQ	Špatná kvalita signálu SpO_2 (Low Signal Quality)
nCPAP	Kontinuální pozitivní přetlak v dýchacích cestách generovaný prostřednictvím nosních kanyl (nasal Continuous Positive Airway Pressure)
NIPPV	Neinvazivní přerušovaná ventilace pozitivním tlakem (Noninvasive Positive Pressure Ventilation)
OHDC	Disociační křivka oxyhemoglobinu (Oxyhemoglobin Dissociation Curve)
P1–P3	Pacient 1–3
PDA	Otevřená Botallova dučej (Patent Ductus Arteriosus)
PFO	Patent Foramen Ovale
PRICO	Systém pro automatické řízení inspirační frakce kyslíku (PRedictive Intelligent Control of Oxygenation)
R^2	Koeficient determinace
RBCs	Červené krvinky
RDS	Syndrom dechové tísně (Respiratory Distress Syndrome)
RSS	Reziduální součet čtverců (Residual Sum of Squares)
Signal IQ	Indikátor kvality signálu SpO_2 u pulzních oxymetrů Masimo
SIMV	Synchronizovaná intermitentní zástupová ventilace (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation)
SIPPV	Synchronizovaná tlakově řízená umělá plicní ventilace (Synchronised Intermittent Positive Pressure Ventilation)

1 Úvod

Nezralí novorozenci v důsledku nedokončeného vývoje respiračního a kardiovaskulárního systému a centrální nervové soustavy často trpí hypoxickými stavy a potřebují respirační podporu obohacenou o kyslík. V poslední době jsou trendem zejména neinvazivní ventilační režimy, příp. invazivní asistované ventilační režimy podporující spontánní dechovou aktivitu pacientů. Kromě volby ventilačního režimu a nastavení jeho parametrů je pro udržení normoxémie nezralého novorozence zásadní kontinuální nastavování množství suplementárního kyslíku dodávaného do organismu, které je regulováno pomocí parametru inspirační frakce kyslíku.

V poslední době bylo publikováno velké množství klinických studií, které potvrzují zvyšující se úspěšnost systémů pro automatické nastavování inspirační frakce kyslíku u nezralých novorozenců oproti manuálnímu řízení zdravotnickým personálem. To vede k tomu, že i v České republice začíná automatické řízení inspirační frakce kyslíku pronikat do běžné péče o nezralé novorozence na jednotkách intenzivní péče. I přesto, že byly mnoha studiemi dokumentovány výhody automatického řízení oxygenace, neexistují zatím studie, které by dostupné systémy a algoritmy pro automatické řízení porovnávaly. Naopak se ukazuje porovnávání těchto systémů přímo na pacientech kontroverzní a neetické.

Tato disertační práce se zabývá návrhem a ověřením komplexního matematického modelu oxygenace nezralého novorozence, který bude sloužit jako platforma pro testování a porovnávání jednotlivých přístupů k automatickému řízení oxygenace organismu. Dále by měl model sloužit i k simulacím oxygenace organismu při nejčastějších patologických stavech novorozenců. Tyto poznatky by pak následně mohly přispět k dalším optimalizacím dostupných automatických systémů a zvýšení jejich účinnosti.

Disertační práce začíná přehledem současného stavu řešené problematiky ve světě a definicí konkrétních cílů práce. Následně kapitoly 4–6 popisují nejprve samotný návrh matematického modelu, poté jeho ověření a na závěr nastiňují první možné scénáře pro simulace s využitím matematického modelu oxygenace nezralého novorozence. Celá práce je zakončena diskuzí a shrnutím včetně definování přínosu práce pro biomedicínské inženýrství.

2 Přehled současného stavu řešení problematiky ve světě

Každý rok se v Evropě uskuteční okolo 8 % porodů před dokončeným 37. gestačním týdnem, celosvětově je procento předčasných porodů ještě vyšší okolo 10 % [1]. Novorozenci narození před dokončeným 37. gestačním týdnem jsou považováni za nezralé novorozence a jsou dále kategorizováni dle gestačního týdne v době porodu od lehce nezralých až po extrémně nezralé [2]. Za hranici viability plodu je zpravidla považován 24. gestační týden a porodní hmotnost 500 gramů, nicméně doporučení pro záchranu nezralých novorozenců záleží na lokálních doporučeních v každé zemi [3–5]. V České republice se, dle doporučení České neonatologické společnosti, resuscitace extrémně nezralých novorozenců zahajuje dle individuálního posouzení na základě somatických znaků v kombinaci s vývojovými funkčními odpověďmi u novorozenců od 23. gestačního týdne a/nebo u novorozenců s porodní hmotností vyšší než 400 gramů [5].

2.1 Oxygenace organismu nezralého novorozence

Přibližně ve 24. gestačním týdnu začíná tzv. *sakulární stadium* vývoje plodu, na jehož začátku se plicní kapiláry dostávají do těsné blízkosti alveolárních váčků a začíná být možná výměna dýchacích plynů v plicích, i když jsou plíce stále velmi strukturálně nezralé [6]. Nedostatečně vyvinuté plíce a rovněž i nedokončený vývoj kardiovaskulárního systému způsobují, že předčasně narození novorozenci často trpí hypoxémickými stavy, které následně vedou k nedostatečnému okysličení tkání, tzv. hypoxii, a riziku multiorgánového poškození.

2.1.1 Příčiny hypoxie u nezralých novorozenců

Hypoxie u nezralých novorozenců může mít mnoho příčin, které jsou důsledkem zejména nedokončeného vývoje respiračního a oběhového systému a centrální nervové soustavy (CNS) [7]. Mezi nejčastější příčiny hypoxie u nezralých novorozenců patří:

Hypoventilace

Hypoventilace se objevuje jako důsledek nedokončeného vývoje, poruch nebo útlumu CNS prostřednictvím anestetik nebo léků. Dále může být hypoventilace způsobena nemocemi ovlivňujícími dýchací svaly (ochrnutí bránice nebo slabé dýchací svaly nezralých novorozenců), či obstrukcí některé části respiračního systému. Hypoventilace také může být příznakem funkčního vyčerpání novorozence v důsledku respiračních onemocnění způsobujících zvýšení dechové práce [7].

Apnoe

Specifickým případem hypoventilace je apnoe, kdy se u novorozence objevují v průběhu dýchání pauzy delší než 20 sekund [6, 8]. Apnoické pauzy se často objevují společně s bradykardií, kdy tepová frekvence může poklesnout až pod 80 tepů za minutu. Jako příčina apnoe se uvádí nestabilní zpětnovazební řízení dýchání zejména v důsledku nedokončeného vývoje CNS. Příkladem může být reakce na přechodně zvýšenou ventilaci, kdy organismus nezralého novorozence překompenzuje krátkodobě vyšší hladinu kyslíku v organismu významnější apnoickou pauzou. Nedokončený vývoj CNS může dále způsobit špatnou koordinaci mezi dýchacími svaly včetně bránice, a tím vyústit v apnoickou pauzu. Větší výskyt apnoe je u méně zralých novorozenců, kdy Polin a kol. uvádí, že téměř každý novorozenec s porodní váhou pod 1 000 gramů trpí apnoickými pauzami [6].

Abnormální difuze plynů přes alveolokapilární membránu

Fyziologicky dochází k vyrovnání parciálních tlaků kyslíku na alveolokapilární membráně, tzn. mezi alveoly a plicními kapilárami, již v polovině cesty krve plicními kapilárami. V případě zhoršené difuze plynů přes alveolokapilární membránu, např. v důsledku plicního edému nebo intersticiální fibrózy, nemusí k úplnému vyrovnání parciálních tlaků kyslíku v alveolech a plicních kapilárách dojít vůbec a krev opouští plicní kapiláry nedostatečně okysličená. Zhoršená difuze je také často spojená se změnami ventilačně-perfuzního poměru [7].

Změny ventilačně-perfuzního poměru

Nejčastěji se vyskytující poruchou výměny plynů v organismu nezralého novorozence jsou změny ventilačně-perfuzního poměru $\dot{V}_A/\dot{Q}$ (–). Jedná se o poměr alveolární ventilace $\dot{V}_A$ (mL/min), tedy objemu vzduchu, který se za minutu obmění v alveolech a je k dispozici pro výměnu plynů, a celkového kapilárního průtoku krve v plicích za minutu $\dot{Q}$ (mL/min). Fyziologicky se hodnota ventilačně-perfuzního poměru pohybuje v rozmezí 0,8–1 s tím, že se může v jednotlivých částech plic lišit. Patologicky mohou nastat dva jevy. Ventilačně-perfuzní poměr se může zvyšovat, pokud jsou alveoly správně ventilované, ale nedostatečně perfundované, a v krajním případě tak nemůže docházet k výměně plynů. Dále může nastat opačný jev, kdy jsou alveoly perfundované, ale nejsou ventilované a ventilačně-perfuzní poměr se bude snižovat, v krajním případě až na nulovou hodnotu. V takovém případě opět nemůže nastat výměna plynů na alveolokapilární membráně [7].

Anémie a hypoperfuze

Kromě respiračních problémů mohou hypoxii způsobit problémy kardiovaskulárního systému. Jednou z příčin může být anémie, která se vyznačuje sníženou koncentrací hemoglobinu v krvi. To má za následek nízký obsah kyslíku v arteriální krvi i za normální

hodnoty parciálního tlaku kyslíku v plicních kapilárách. Další příčinou hypoxie může být snížený srdeční výdej nebo hypoperfuze tkání způsobená např. nízkou teplotou těla [7].

Zkraty v kardiovaskulárním systému

V kardiovaskulárním systému nezralých novorozenců se nejčastěji vyskytují tři typy zkratů, v odborné terminologii často nazývané *shunty*.

Pulmonálním, nebo také pravým plicním zkratem, protéká krev z pravého srdce do levého srdce okolo respiračního systému, mimo ventilované části plic. V důsledku nedochází k výměně plynů mezi alveoly a krví v příslušných plicních kapilárách [7].

Jako pozůstatky fetálního krevního oběhu mohou přetrvávat dva zkraty, Botallova dučej (ductus arteriosus) a foramen ovale. Botallova dučej umožňuje ve fetálním období přestup krve z plicnice do aorty, kdy krev obchází plíce z důvodu vysokého odporu plicního řečiště. Foramen ovale umožňuje přestup krve z pravé do levé síně. Po porodu by mělo fyziologicky dojít k úplnému uzavření těchto zkratů. Neuzavření Botallovy dučeje, tzv. otevřená Botallova dučej (Patent Ductus Arteriosus, PDA) je velmi častou komplikací nezralých novorozenců. Směr toku krve tímto zkratem se ale vzhledem k vyšším tlakům v levém srdci zpravidla obrací a nadále se jedná o levo-pravý zkrat. V případě neuzavření foramen ovale (Patent Foramen Ovale, PFO) zůstává tento zkrat nejčastěji jako pravo-levý, což znamená, že jsou v pravé síni vyšší tlaky než v levé a dlouhodobě dochází k přetěžování pravé části srdce [6, 9, 10].

Výše uvedené nejčastější příčiny hypoxie u nezralých novorozenců se mohou vyskytovat samostatně, ale častěji se vyskytují ve vzájemné kombinaci [7]. Samostatně se může u nezralých novorozenců vyskytovat apnoe, kdy téměř každý novorozenec narozený dříve než ve 29. gestačním týdnu nebo narozený s porodní hmotností nižší než 1 000 gramů trpí apnoickými pauzami [6, 11]. Častěji se výše uvedené poruchy vyskytují ve vzájemné kombinaci. Příkladem je syndrom dechové tísně (Respiratory Distress Syndrome, RDS), jehož výskyt se zvyšuje s vyšší nezralostí novorozence. U novorozenců narozených ve 34.–36. gestačním týdnu je incidence RDS 5–10 %, u novorozenců narozených ve 28.–29. gestačním týdnu je incidence RDS 30–50 % [12]. Syndrom dechové tísně vzniká zejména v důsledku strukturální nezralosti plic s nedostatkem surfaktantu a vyznačuje se nerovnoměrným rozložením ventilace a následnými změnami ventilačně-perfuzního poměru v jednotlivých částech plic. Onemocnění je doprovázeno plicním edémem, který má negativní vliv na difuzi kyslíku přes alveolokapilární membránu, a kvůli zvýšenému odporu vaskulárního řečiště zůstávají z fetálního období přítomny zkraty v kardiovaskulárním systému, zejména PDA [7, 12]. U novorozenců narozených před 30. gestačním týdnem je incidence PDA 65 % a vyskytuje se zejména v kombinaci s RDS [6]. U nezralých novorozenců s nízkou porodní hmotností pod 1 500 gramů je zvýšené riziko bronchopulmonální dysplazie (BPD) s incidencí

12–34 % [13]. Mezi hlavní rizikové faktory tohoto onemocnění, označovaného také jako chronická plicní nemoc s přetrvávající závislostí na kyslíku nebo ventilační podpoře, patří zejména nezralost novorozence, RDS, PDA nebo oxygenoterapie a umělá plicní ventilace. Bronchopulmonální dysplazie se vyznačuje restrikcí dýchacího povrchu plic, což odpovídá změnám ventilačně-perfuzního poměru, zmnožením intersticiálního vaziva či plicním edémem, které mají za následek zhoršenou difuzi plynů přes alveolokapilární membránu, nebo zvýšenou dechovou prací, doprovázenou epizodami apnoe [6, 13].

2.2 Řízení oxygenace organismu nezralého novorozence

Dlouhodobá hypoxie ohrožuje fyziologický vývoj nezralých novorozenců a zároveň zvyšuje jejich mortalitu, proto tento stav vyžaduje léčbu suplementárním kyslíkem za použití některé z metod respirační podpory [6]. V posledních letech významně roste využití neinvazivních metod plicní ventilace u nezralých novorozenců, a to nejen v průběhu celé kyslíkové terapie, ale i jako iniciální ventilační režim po porodu [14]. Nejčastěji je využíván ventilační režim CPAP, příp. nCPAP (nasal Continuous Positive Airway Pressure), který generuje kontinuální pozitivní přetlak v dýchacích cestách, v případě nCPAP prostřednictvím nosních kanyl. Alternativou k CPAP je vysoko-průtoková nosní kanyla HFNC (High-Flow Nasal Cannula), která dodává vyhřívanou a zvlhčenou dýchací směs do dýchacích cest novorozence při vyšším průtoku, než je inspirační průtok pacienta [15, 16]. Pokud neinvazivní metody ventilace nedostačují pro správnou oxygenaci organismu, využívají se metody invazivní umělé plicní ventilace, mezi které patří objemově či tlakově řízená umělá plicní ventilace v režimech synchronizovaných či nesynchronizovaných s dechem pacienta, příp. se využívají různé hybridní režimy. Pokud selhává i konvenční ventilace, přechází se na nekonvenční metody plicní ventilace, zejména na vysokofrekvenční tryskovou nebo oscilační ventilaci [16].

Cílem kyslíkové terapie je udržení normoxémie, tedy normální hodnoty parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi, která povede k dobré tkáňové oxygenaci s co nejmenším rizikem toxického působení kyslíku. Kromě hypoxémie je pro lidský organismus nebezpečná i hyperoxémie, tedy zvýšená hodnota parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi, která je způsobena nesprávným vedením kyslíkové terapie. Hyperoxémie se řadí mezi rizikové faktory pro rozvoj závažných onemocnění, jako je retinopatie nezralých novorozenců nebo bronchopulmonální dysplazie (BPD), dále může poškodit vývoj mozku nebo plic a je spojována s vyšším rizikem úmrtnosti nezralých novorozenců [17, 18].

Množství kyslíku dodávaného do organismu je regulováno pomocí inspirační frakce kyslíku (FiO_2), která je stále v klinické praxi běžně nastavována manuálně ošetřujícím personálem. Účinnost manuálního nastavování inspirační frakce kyslíku je do velké míry ovlivněna zkušeností ošetřujícího personálu [19, 20] a klinické studie [20, 21, 22]

potvrdily, že ve snaze vyhnout se hypoxémii jsou ručně nastavovány zbytečně vyšší hodnoty FiO_2, které mohou mít další nežádoucí účinky. Klinické studie [23–25] také poukazují na neefektivnost manuálního řízení FiO_2. Dle [19] je při manuálním řízení dosaženo požadovaného rozmezí saturace periferní krve kyslíkem (SpO_2) v méně než 50 % sledovaného času. Později stejní autoři dokonce publikovali, že úspěšnost udržení hodnoty SpO_2 v cílovém rozmezí pomocí manuálního nastavení FiO_2 je nižší než 30–40 % [24]. Stejných výsledků dosáhli i Zapata a kol. [22], kteří provedli studii u spontánně dýchajících nezralých novorozenců na kyslíkové podpoře HFNC, kteří neměli žádné závažnější poruchy. Ošetřující personál v této studii dosáhl optimálních hodnot SpO_2 ve 34 % času. Častěji byly zaznamenány hodnoty vyšší než požadovaná horní hranice SpO_2 95 %, a to dokonce v 55 % sledovaného času. Udržení cílového rozmezí SpO_2 v cca 50 % sledovaného času a převládání nadměrné hypo- a hyperoxemie dokumentují i další studie [26–28].

Automatické řídicí systémy FiO_2 pomáhají navýšit procento času, po který je udržena normoxémie, současně se snížením pracovní zátěže ošetřujícího personálu [19, 23–25, 29–32]. Komplexní přehledové studie [23, 30, 31] prokázaly vyšší úspěšnost udržení cílového rozmezí SpO_2 při automatickém řízení ve srovnání s manuálním řízením, snížení počtu epizod hypo- a hyperoxémie a také snížení potřeby manuálních zásahů zdravotnického personálu. Dani ve svém přehledovém článku [23] dospěl k závěru, že automatizované systémy mají úspěšnost 40–91 %, zatímco manuální řízení má úspěšnost 32–82 %. Mitra a kol. [30] uvedli, že automatizované řízení zlepšuje dobu strávenou v cílovém rozmezí SpO_2 v průměru o 12,8 % ve srovnání s manuálním řízením. I přes velké vylepšení automatických řídicích systémů oxygenace nezralých novorozenců v posledních letech je stále jejich účinnost daleko od uspokojivé a je tedy v této oblasti velký prostor pro vylepšení [31].

Zavedení automatických řídicích systémů do praxe ale ztěžuje neexistence komplexní klinické studie, která by popsala fungování jednotlivých algoritmů, kriticky zhodnotila jejich funkčnost a zejména umožnila porovnání jednotlivých algoritmů mezi sebou [19, 23–25]. Většina studií zahrnuje jeden či pouze omezené množství automatických řídicích systémů [33]. Autoři některých studií [24, 25, 34, 35] již poukázali na možnost testování, validace a porovnávání existujících řídicích algoritmů FiO_2 pomocí matematického modelu, který by umožnil testování a porovnání mnoha druhů řídicích systémů za stejných podmínek a stejnou metodologií, a dále by umožnil simulace oxygenace nezralých novorozenců. Tyto simulace by mohly ozřejmit dynamiku vývoje oxygenace při jednotlivých patologických stavech a následně usnadnit návrh a testování řídicích algoritmů, které by na tyto stavy účinněji reagovaly. V neposlední řadě je nutné zmínit, že by matematický model mohl částečně eliminovat bezpečnostní a etická rizika související s experimentálním testováním řídicích algoritmů na nezralých novorozencích.

2.3 Model oxygenace organismu nezralého novorozence

V literatuře byl publikován dostatečný počet počítačových modelů popisujících vliv inspirační frakce kyslíku (FiO_2) na stav oxygenace organismu dospělého jedince, vyjádřený parciálním tlakem kyslíku v arteriální krvi (PaO_2) a saturací periferní krve kyslíkem (SpO_2) [36–39]. Navzdory tomu byl pro simulace nezralých novorozenců zatím publikován pouze jeden model, který zahrnuje základní fyziologické odchylky novorozeneckého a dospělého organismu, jako jsou odlišné parametry respiračního i kardiovaskulárního systému, zvýšená afinita fetálního hemoglobinu ke kyslíku ve srovnání s dospělým hemoglobinem nebo častá přítomnost zkratů v kardiovaskulárním systému [40]. Tento model, vytvořený Morozoffem a Saifem, se skládá z respirační části modelované jako soustava 4 kompartmentů a z kardiovaskulární části modelované jako soustava 13 kompartmentů. Model předpokládá úplné vyrovnání parciálního tlaku kyslíku mezi alveoly a plicními kapilárami. Model byl vyvinut za účelem testování algoritmů pro řízení oxygenace nezralých novorozenců. Vzhledem k množství příčin vzniku hypoxie v organismu nezralého novorozence ale není tento model dostatečně komplexní. Model obsahuje dva zkraty v oběhovém systému, Botallovu dučej a foramen ovale, které jsou pozůstatky fetálního oběhu. Poruchy výměny plynů na alveolokapilární membráně modeluje pouze pomocí jediného parametru, pravého plicního zkratu, který by měl kromě změny ventilačně-perfuzního poměru zahrnovat i zhoršenou difuzi plynů přes alveolokapilární membránu. Jediným parametrem ale není možné modelovat dynamické odezvy organismu na rozdílné patologické situace zvlášť nebo vliv jejich různých kombinací.

Modelováním oxygenace nezralých novorozenců se dále zabývali Sands a kol., kteří se prostřednictvím matematických modelů snažili popsat dynamické děje v organismu při apnoických stavech u nezralých novorozenců [41–43]. Sands a kol. modelovali respirační i kardiovaskulární soustavu vždy pouze jedním kompartmentem a stěžejní částí jejich modelů bylo modelování přenosu plynů přes alveolokapilární membránu. U prvního modelu [41] využili stejně jako Morozoff [40] absolutního vyrovnání parciálních tlaků kyslíku v alveolech a plicních kapilárách. Později do svého modelu implementovali difuzní odpor, kdy pulmonální kapiláry modelovali pomocí 50 segmentů, z nichž každý mohl mít různý difuzní odpor [42]. V dalším modelu [43] naopak zohlednili vliv změny ventilačně-perfuzního poměru v jednotlivých částech plic na oxygenaci během apnoe. Alveolokapilární membránu modelovali 50 paralelně uspořádanými jednotkami, kdy každá jednotka mohla být ventilována a perfundována s jiným ventilačně-perfuzním poměrem. Sands a kol. ve svých modelech sice více zohledňují možné patologie nezralých novorozenců vedoucí k hypoxii tkání, modelují ale pouze vliv minutové ventilace na saturaci arteriální krve kyslíkem, zatímco vliv nastavení FiO_2 nepopisují.

Další přístupy k modelování alveolokapilární membrány popsali Karbing, Kjærgaard a kol. [44–46], kteří plíce zpravidla modelovali pomocí dvou až tří kompartmentů. Primárně se jedná o modely výměny plynů na alveolokapilární membráně dospělého

jedince, nicméně jejich přístupy by mohly být využity i v modelech oxygenace nezralých novorozenců. Karbing, Kjærgaard a kol. do svých matematických modelů zahrnuli difuzní odpor, změny ventilačně-perfuzního poměru i pravý plicní zkrat, které jsou velmi častými příčinami hypoxie u nezralých novorozenců.

Žádný z výše uvedených přístupů ale nenabídl dostatečně komplexní model, popisující přenos kyslíku v organismu nezralého novorozence, který by zahrnoval vliv frakce kyslíku ve vdechované směsi, minutové ventilace i dechového cyklu na parametry určující oxygenaci organismu, parciální tlak kyslíku v arteriální krvi, saturaci arteriální krve kyslíkem a saturaci periferní krve kyslíkem. Výše uvedené modely simulují vždy jen jednu specifickou patologii, nikoli kombinaci jednotlivých příčin hypoxie organismu nezralého novorozence, kterými se vyznačují respirační onemocnění typická pro nezralé novorozence, jak bylo uvedeno v části 2.1.1. Zároveň výše uvedené modely nebyly validovány na klinických datech nezralých novorozenců.

Od roku 2015 se matematickým modelem nezralého novorozence zabývá tým lidí na Fakultě biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze. V diplomové práci [47] byl vytvořen model nezralého novorozence založený na Morozoffově koncepci [40]. Model se skládá ze šesti navzájem propojených hlavních částí, kterými jsou dýchací soustava, alveolokapilární membrána, oběhová soustava, ventilátor nCPAP, konvenční ventilátor a pulzní oxymetr. Oproti původnímu modelu byla rozšířena struktura alveolokapilární membrány. Kromě pravého plicního zkratu byl přidán parametr nabývající hodnotu od 0 do 1, určující míru vyrovnání parciálního tlaku kyslíku mezi alveoly a krví. Struktura alveolokapilární membrány byla upravena i v diplomové práci [48], kdy byl přenos kyslíku přes alveolokapilární membránu určen mimo jiné difuzním koeficientem, a dále bylo do modelu implementováno časové zpoždění distribuce kyslíku do organismu po změně FiO_2. Další optimalizace, dokončení jednotlivých částí a jejich složení do komplexního modelu a zejména validace modelu oxygenace nezralých novorozenců na klinických datech je předmětem této disertační práce.

2.3.1 Problematika pulzních oxymetrů

Nastavování frakce kyslíku ve vdechované směsi probíhá v klinické praxi převážně na základě saturace periferní krve kyslíkem (SpO_2), která je monitorována kontinuálně a neinvazivně metodou pulzní oxymetrie. Proto je nezbytné, aby koncovou částí modelu oxygenace nezralého novorozence byl model pulzního oxymetru, který převede vypočítanou saturaci arteriální krve kyslíkem (SaO_2) na SpO_2. Dle výrobců pulzních oxymetrů by si měly hodnoty SaO_2 a SpO_2 přibližně odpovídat, avšak několik studií [49–51] potvrdilo systematické nadhodnocování SpO_2 oproti SaO_2 při nízkých hodnotách saturace krve kyslíkem typických pro nezralé novorozence.

Na přítomnost odchylky SpO_2 od SaO_2 (SaO_2–SpO_2 *bias*) upozornil již Bohnhorst a kol. [52], který testoval sensitivitu a specificitu různých typů pulzních oxymetrů při

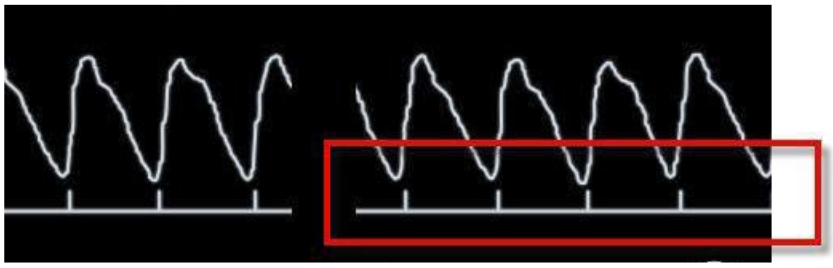
detekci hyperoxemie u 56 kojenců. Gerstmann a kol. [53] zjistili, že SpO_2 obecně nadhodnocuje SaO_2 při nízkých hodnotách a že rozptyl v měřených datech se zvyšuje se snižující se SaO_2. Tyto výsledky potvrdili o několik let později Rosychuk a kol. [49] u novorozenců s průměrnou hmotností 1 kg. Autoři této studie již použili novou generaci pulzních oxymetrů s nižší náchylností k pohybovým artefaktům. Harris a kol. [54] hodnotili dva senzory pulzních oxymetrů se zvýšenou přesností měření u dětí s SaO_2 nižší než 85 %. Tato studie odhalila statisticky významně se zvyšující SaO_2–SpO_2 *bias* a zvyšující se variabilitu měření SpO_2 pro klesající hodnoty SaO_2 a autoři dospěli k závěru, že při klinickém rozhodování by se nemělo spoléhat pouze na pulzní oxymetrii, pokud je měřená saturace nižší než 85 %. V další studii Harris a kol. [55] potvrdili svá předchozí zjištění a stanovili průměrnou odchylku SpO_2 od SaO_2 na 4,0 %, resp. 7,4 % v závislosti na typu pulzního oxymetru. Podobnou průměrnou odchylku SpO_2 od SaO_2 5,4 % na všech úrovních saturace zjistili Murphy a kol. [56] v klinické studii na 89 pacientech s vrozenou srdeční vadou. Ross a kol. [50] popsali významné rozdíly v přesnosti měření SpO_2 v závislosti na SaO_2, kterou zkoumali na 225 dětech vyžadující ventilační podporu. Největší odchylku SpO_2 od SaO_2 naměřili v rozmezí SpO_2 81–85 %, kde hodnota SpO_2 byla v průměru o 6,6 % vyšší než hodnota SaO_2. Podobné výsledky publikovali i Bachman a kol. [51], kteří v rozmezí SpO_2 75–93 % naměřili SaO_2–SpO_2 *bias* ve výši 5 %. Autoři této studie vyhodnotili 25 032 párů SaO_2–SpO_2 měřených ve stejný čas u 1 007 kriticky nemocných novorozenců.

Několik studií [49–51, 53, 54] poukázalo nejen na systematickou odchylku SpO_2 od SaO_2 *(SaO_2–SpO_2 bias)*, ale také na její variabilitu. Tato variabilita mohla být způsobena mnoha faktory, které ovlivňují přesnost měření pulzním oxymetrem. V multicentrické studii [50] mohla být variabilita biasu způsobena meziinstitucionálními rozdíly, například použitím pulzních oxymetrů od různých výrobců nebo jinými standardy pro umisťování sondy. Dle studií [50, 57, 58] může umístění sondy ovlivnit naměřené hodnoty SpO_2, nicméně Harris a kol. [54] neprokázali významný rozdíl mezi standardním a nestandardním umístěním sondy. Studie [50, 51] dále zahrnovaly předčasně narozené děti, které mohly mít zvýšenou hladinu fetálního hemoglobinu (HbF), což mohlo ovlivnit SaO_2–SpO_2 *bias* [49, 50, 57, 59]. Kromě HbF mohou přesnost měření ovlivnit i další deriváty hemoglobinu v krvi, jako je karboxyhemoglobin nebo methemoglobin [58, 59].

Kromě interpersonální variability obsahovala experimentální data také intrapersonální variabilitu v čase, kdy i přes neměnné hodnoty SaO_2 hodnota SpO_2 v čase kolísá. Tato variabilita mohla být mimo jiné způsobena např. nízkou perfuzí periferních tkání nebo přítomností šumu v důsledku pohybových artefaktů, světelného šumu nebo elektromagnetického rušení [18, 58, 60]. Např. pohybové artefakty v podobě náhlého pohybu novorozence mohou být dokonce falešně interpretovány jako rychlá desaturace [60].

Navzdory významnému zlepšování pulzních oxymetrů v posledních letech mohou být naměřené signály SpO_2 zatíženy jak výpadky signálu, tak epizodami špatné kvality

signálu způsobenými výše popsanými artefakty. Technologie Masimo SET (Masimo Corporation, Irvine, CA, USA) je vybavena indikátorem kvality signálu SpO_2 (Signal IQ), která byla vyvinuta s cílem upozornit lékaře na případnou možnou nespolehlivost měření SpO_2 [61]. Indikátor Signal IQ, který se zobrazuje na obrazovce pulzního oxymetru jako vodorovný pruh se svislými píky, viz obrázek 2.1, je měřítkem úrovně důvěry systému v zobrazenou saturaci krve kyslíkem. Když se důvěra systému v detekovaný signál stane velmi nízkou, snížené píky indikátoru jsou doprovázeny tlumeně svítícím parametrem SpO_2 na obrazovce a alarmovou zprávou "Low Signal IQ", která je rovněž uložena v paměti přístroje [61, 62]. Přestože výrobce uvádí, že měření spojené se špatnou kvalitou signálu má vysokou pravděpodobnost správnosti [61], měření se zprávou "Low Signal IQ" by měla být z klinického rozhodování vyloučena [63].



Obr. 2.1: Signál SpO_2 s červeně označenou indikací kvality signálu (Signal IQ). Převzato z [62].

Algoritmy automatického řízení inspirační frakce kyslíku automaticky vylučují hodnoty SpO_2 spojené se zjištěnou špatnou kvalitou signálu z účasti na řízení oxygenace [64, 65]. Signál SpO_2 je pak pro řídicí algoritmus nedostupný a mezinárodní standard pro fyziologické regulátory s uzavřenou smyčkou vyžaduje pro tyto stavy záložní funkci [29, 66, 67]. Přístupy jednotlivých algoritmů se odlišují. Některé systémy zastavují automatické nastavování FiO_2 a vyžadují manuální zásah zdravotnického personálu. Jiné systémy mění FiO_2 na záložní úroveň na základě několika předchozích metrik nebo na předem nastavenou konstantní hodnotu [67]. Ani při manuálním řízení inspirační frakce kyslíku by se zdravotnický personál neměl spoléhat na hodnoty SpO_2 s indikovanou špatnou kvalitou signálu. Rozdíl mezi signály se špatnou a dostatečnou kvalitou signálu na obrazovce pulzního oxymetru je však malý a pro zdravotnický personál může být přehlédnutelný [63].

Výpadky signálu SpO_2 u předčasně narozených dětí na ventilační podpoře s manuálním nastavováním kyslíku studovali Lim a kol. [68]. Autoři uvádějí, že po většině výpadků signálu se SpO_2 obnoví v normoxickém rozmezí a že většina výpadků trvá méně než 60 sekund se změnou SpO_2 menší než 6 %. Četnost a délku trvání výpadků signálu SpO_2 u nedonošených dětí na ventilační podpoře studovali také Bachman a kol. [67]. I tito autoři uvádějí, že většina výpadků signálu SpO_2 trvá méně než 60 sekund (90 % epizod) a pravděpodobně nemá vliv na manuální řízení inspirační frakce kyslíku.

Na rozdíl od Lima a kol. ale předpokládají, že výpadky mohou mít vliv na účinnost automatických řídicích systémů inspirační frakce kyslíku.

Narayen a kol. [63] zkoumali spolehlivost měření pulzní oxymetrie během všech možných alarmových a systémových hlášení pulzních oxymetrů Masimo, včetně epizod špatné kvality signálu, u dětí bezprostředně po nekomplikovaném fyziologickém porodu. Zjistili, že 46 % měření SpO_2 bylo doprovázeno alarmovým nebo systémovým hlášením. Naměřené hodnoty SpO_2 spojené s těmito hlášeními byly v průměru o něco nižší než hodnoty naměřené bez jakéhokoli alarmu nebo systémového hlášení, ale tento malý rozdíl spadal do 2% rozpětí přesnosti měření pulzním oxymetrem Masimo deklarované výrobcem.

Předmětem disertační práce je návrh modelu pulzního oxymetru jako koncové části komplexního matematického modelu oxygenace nezralého novorozence, založeného na reálně naměřených klinických datech a reprezentujícího měření periferní saturace krve kyslíkem. Dále práce analyzuje vliv epizod špatné kvality signálu SpO_2 na oxygenaci novorozenců, resp. automatické řízení oxygenace nezralých novorozenců, a diskutuje potřebnost zahrnutí epizod špatné kvality signálu SpO_2 do matematického modelu pulzního oxymetru.

3 Cíle disertační práce

Hlavními cíli disertační práce je dokončit vývoj komplexního matematického modelu oxygenace nezralého novorozence, který by byl vhodný pro testování automatických řídicích systémů FiO_2, a funkčnost modelu ověřit na reálných klinických datech. Model musí umožnit simulace vlivu dechového vzoru pacienta a inspirační frakce kyslíku na oxygenaci organismu nezralého novorozence, konkrétně na parciální tlak kyslíku v arteriální krvi a saturaci arteriální i periferní krve kyslíkem.

Prvním dílčím cílem disertační práce je dokončit návrh matematického modelu, který vychází z dříve publikovaných studií i závěrečných prací studentů. Za tímto účelem je potřeba analyzovat jednotlivé existující přístupy modelování konkrétních částí lidského organismu, ze kterých bude na základě jejich porovnání vybráno optimální řešení. Model oxygenace nezralého novorozence je potřeba dokončit a rozšířit v následujících oblastech:

1) Nastavit parametry modelu, které bude možné škálovat na středně, těžce či extrémně nezralé novorozence dle jejich věku, hmotnosti a gestačního stáří v době porodu.
2) Dokončit návrh modelu alveolokapilární membrány, implementovat možné posuny OHDC (disociační křivka oxyhemoglobinu), určit parametry OHDC pro nezralé novorozence a implementovat difuzní odpor alveolokapilární membrány.
3) Revidovat novorozenecké zkraty (shunty) implementované do modelu.
4) Navrhnout a implementovat model pulzního oxymetru, který se skládá z SaO_2–SpO_2 *biasu* a SpO_2 šumu. Analyzovat vliv špatné kvality signálu pulzního oxymetru na automatické řízení a diskutovat potřebnost implementace takových stavů do matematického modelu.
5) Revidovat přístup k modelování dechového vzoru pacienta s ohledem na dostupná klinická data pro ověření modelu.

Stěžejním dílčím cílem celé práce je ověření funkčnosti matematického modelu na reálných klinických datech. Na rozdíl od dostupných modelů budou použity principy inverzního modelování, kdy struktura a parametry modelu budou optimalizovány na základě klinických dat. Prvotní ověření matematického modelu bude následováno citlivostní analýzou vlivu interních fyziologických parametrů na výstup modelu a poté komplexním ověřením na sadě klinických dat. Za tímto účelem je dílčím cílem disertační práce provedení klinické studie, která umožní sběr klinických dat vhodných pro ověření matematického modelu.

Posledním dílčím cílem disertační práce je návrh prvních scénářů, které by umožnily simulovat chování oxygenace u nezralých novorozenců s nejčastěji se vyskytujícími patologickými stavy.

4 Návrh modelu oxygenace organismu nezralého novorozence

Model oxygenace nezralého novorozence navržený v rámci této disertační práce je založen na existujícím modelu transportu kyslíku novorozenců publikovaném Morozoffem [40] a implementovaném a rozšířeném v diplomových pracích na FBMI ČVUT [47, 48]. Převzatá verze modelu se skládala ze submodelů respiračního a kardiovaskulárního systému propojených alveolokapilární membránou, na které dochází k výměně plynů. Respirační systém byl modelován jako soustava čtyř sériově zapojených RC kompartmentů, reprezentujících odpor a poddajnost horních cest dýchacích, průdušnice, průdušek a alveolů. Pro každý kompartment byl počítán relativní tlak vdechované i vydechované směsi plynů, stejně jako průtok směsi plynů mezi jednotlivými kompartmenty. Parciální tlak kyslíku v každém kompartmentu byl odvozen z průtoku plynů mezi kompartmenty a frakce kyslíku ve směsi plynů. Spontánní dýchání novorozence bylo modelováno sinusovou funkcí nitrohrudního tlaku. Tento přístup byl ale v průběhu disertační práce změněn. Kardiovaskulární systém byl a stále je modelován jako devět směšovacích komor se čtyřmi zpožďovacími členy. V každé směšovací komoře je počítán průtok krve a koncentrace kyslíku navázaného na hemoglobin. Model dále zahrnuje modul pulzního oxymetru, který reprezentuje měření SpO_2, a první verze modelu zahrnovaly i konvenční ventilátor a ventilátor nCPAP, které byly pro finální ověřování modelu odstraněny. Model byl implementován v programovém prostředí Matlab-Simulink (Mathworks, Natick, USA).

V rámci disertační práce byl model rozšířen a upraven zejména v následujících oblastech:

- Parametry modelu
    - možnost škálování parametrů na nezralé novorozence dle jejich věku, hmotnosti a gestačního stáří v době porodu
- Alveolokapilární membrána
    - implementace možných posunů OHDC (disociační křivka oxyhemoglobinu) a určení parametrů pro nezralé novorozence
    - implementace difuzního odporu alveolokapilární membrány
- Revize novorozeneckých zkratů (*shuntů*) implementovaných do modelu
- Pulzní oxymetr
    - implementace SaO_2–SpO_2 *biasu*
    - implementace SpO_2 šumu charakterizujícího reálné chování pulzního oxymetru
- Revize modelování dechového vzoru pacienta s ohledem na dostupná klinická data pro ověření modelu

4.1 Parametrizace modelu na nezralé novorozence

Pro správnou funkci modelu je nezbytné nastavit hodnoty fyziologických parametrů pro každého modelovaného novorozence zvlášť. Jednotlivé parametry závisí na věku, gestačním stáří v době porodu či hmotnosti novorozence, a i přes to, že lze jejich aktuální hodnoty v klinické praxi zjistit měřením, často jsou pro simulace neznámé. Parametry pro novorozence s hmotností 1,5 kg určil již Morozoff [40], diplomová práce [47] shrnuje větší množství parametrů, často závislých na hmotnosti novorozence. V tabulce 4.1 byly aktualizovány hodnoty zásadních fyziologických parametrů, které zohledňují závislost nejen na hmotnosti, ale i věku a gestačním stáří novorozence v době porodu, dle klinických studií v dostupné literatuře. Tabulka zahrnuje pouze parametry dýchací a oběhové soustavy, parametry pro alveolokapilární membránu jsou uvedeny v části 4.2.

Tabulka 4.1: Fyziologické parametry a jejich typické hodnoty pro novorozence.

Parametr	Symbol	Hodnota parametru	Jednotka	Zdroj
Dýchací soustava				
Dechový objem	VT	5,3–7,2*	mL/kg	[6]
Dechová frekvence	RR	20–70*	dech/min	[69, 70]
Minutová ventilace	MV	0,24–0,48	$L \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$	[69]
Funkční reziduální kapacita plic	FRC	16,7–52,6*	mL/kg	[6]
Oběhová soustava				
Srdeční výdej	FB	$(-1{,}225 \cdot c_{Hb} + 459)/60$	$mL \cdot kg^{-1} \cdot s^{-1}$	[47, 71]
Celkový objem krve	V_B	71	mL/kg	[47, 72]
Spotřeba kyslíku	k	5–9*	$mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	[73]

c_{Hb} (g/dL) vyjadřuje celkovou koncentraci hemoglobinu v krvi.

* Přesnou hodnotu lze určit dle stáří novorozence, gestačního věku v době porodu a hmotnosti novorozence dle uvedeného zdroje.

Tabulka 4.1 obsahuje parametr k ($mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) určující spotřebu kyslíku ve tkáních. V rámci disertační práce byla nejprve do modelu implementována spotřeba kyslíku ve tkáních přímo úměrná koncentraci kyslíku přitékajícího do tkání. Vzhledem k tomu, že tkáň může pojmout jen omezené množství kyslíku, musela by být určena maximální hodnota spotřeby kyslíku, která by neměla být překročena. Studie [73, 74] ukázaly, že variabilita spotřeby kyslíku není příliš veliká, proto aktuální verze modelu obsahuje spotřebu kyslíku ve tkáních již jen jako parametr závislý na hmotnosti a stáří novorozence, bez ohledu na jeho gestační stáří v době porodu. Dle [73] je u novorozenců mladších 12 hodin spotřeba kyslíku ve tkáních cca 5 $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$, u novorozenců ve věku 7–14 dní je cca 7 $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ a okolo 2. měsíce věku dosahuje spotřeba kyslíku cca 9 $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$.

4.2 Model alveolokapilární membrány

V modelu oxygenace nezralého novorozence je dýchací soustava propojena s oběhovou soustavou modelem alveolokapilární membrány. Fyziologicky dochází na rozhraní alveolů a plicních kapilár k vyrovnání parciálních tlaků kyslíku. U nezralých novorozenců je alveolokapilární membrána místem častých poruch výměny dýchacích plynů, jak bylo uvedeno v části 2.1.1. Zejména se jedná o změny ventilačně-perfuzního poměru nebo o abnormální difuzi plynů přes alveolokapilární membránu.

Změny ventilačně-perfuzního poměru nejsou v aktuální verzi modelu modelovány samostatně, ale jsou zahrnuty v pravém plicním zkratu. Tento zkrat zavedl do svého modelu již Morozoff [40], který jím souhrnně modeloval veškeré problémy způsobující špatnou výměnu plynů. Pravý plicní zkrat, který modeluje i změny ventilačně-perfuzního poměru, byl implementován v diplomových pracích [47, 48] a stejné uspořádání zkratu bylo ponecháno i do současné verze modelu.

Dalším problémem nezralých novorozenců je porucha difuze plynů přes alveolokapilární membránu. Tento problém byl již řešen v diplomových pracích [47, 48], v současné verzi byl model alveolokapilární membrány, na které dochází k okamžitému vyrovnání parciálních tlaků kyslíku v alveolech a plicních kapilárách dle [40] rozšířen o difuzní odpor R_{diff} (mmHg·s/mL O_2). Parciální tlak kyslíku v plicních kapilárách $P_C O_2$ (mmHg) je závislý na parciálním tlaku kyslíku v alveolech $P_A O_2$ (mmHg), difuzním odporu a průtoku kyslíku přes alveolokapilární membránu $\dot{V} O_2$ (mL O_2/s) dle vztahu $P_C O_2 = P_A O_2 - R_{diff} \cdot \dot{V} O_2$ [42, 75, 76]. Jako typickou hodnotu difuzního odporu pro fyziologické novorozence uvádí [42] cca 86 mmHg·s·kg/mL O_2.

Stupeň oxygenace nezralého novorozence se určuje dle hodnoty saturace arteriální krve kyslíkem (SaO_2), na kterou je parciální tlak kyslíku v kapilární krvi převeden pomocí disociační křivky oxyhemoglobinu (Oxyhemoglobin Dissociation Curve, OHDC). Nejprve byly do modelu alveolokapilární membrány implementovány dvě různé OHDC, pro fetální (HbF) a dospělý hemoglobin (HbA) dle vzorců uvedených v [77]. Pro vyšší flexibilitu byl do další verze modelu implementován model OHDC dle Sigaard-Andersena [78], který umožňuje plynulý posun OHDC dle aktuálního množství HbF a koncentrace 2,3-difosfoglycerátu (*2,3-DPG*) v červených krvinkách. Pro správný výpočet SaO_2 jsou kromě množství HbF a koncentrace *2,3-DPG* potřeba také parametry určující koncentraci hemoglobinu v krvi a transportní kapacitu krve pro kyslík. Všechny uvedené parametry závisí na věku a hmotnosti daného novorozence a zároveň se liší u předčasně narozených novorozenců od novorozenců narozených v řádném termínu. Vzhledem k tomu, že hodnoty těchto parametrů jsou pro konkrétního novorozence většinou neznámé, jsou v modelu použity parametry souhrnně uvedené v tabulce 4.2 pro zralé novorozence a v tabulce 4.3 pro nezralé novorozence, uvedené dle klinických studií v [6].

Tabulka 4.2: Hodnoty fyziologických parametrů pro zralé novorozence [6].

Věk	Koncentrace hemoglobinu v krvi (g/dL)	Transportní kapacita krve pro kyslík (mL O2/dL krve)	*2,3-DPG* (nmol/mL RBCs*)	Množství HbF v krvi (% z celkové koncentrace hemoglobinu v krvi)
1 den	17,8 ± 2,0	24,7 ± 2,8	5433 ± 1041	77,0 ± 7,3
5 dní	16,2 ± 1,2	22,6 ± 2,2	6580 ± 996	76,8 ± 5,8
3 týdny	12,0 ± 1,3	16,7 ± 1,9	5378 ± 732	70,0 ± 7,33
6–9 týdnů	10,5 ± 1,2	14,7 ± 1,6	5560 ± 747	52,1 ± 11,0
3–4 měsíce	10,2 ± 0,8	14,3 ± 1,2	5819 ± 1240	23,2 ± 16,0

* RBCs je zkratka pro červené krvinky.
Data jsou uvedena jako aritmetický průměr ± směrodatná odchylka.

Tabulka 4.3: Hodnoty fyziologických parametrů pro nezralé novorozence [6].

Věk	Koncentrace hemoglobinu v krvi (g/dL)	Transportní kapacita krve pro kyslík (mL O2/dL krve)	*2,3-DPG* (nmol/mL RBCs*)	Množství HbF v krvi (% z celkové koncentrace hemoglobinu v krvi)
Porodní hmotnost <1000 g				
2 týdny	17,2	23,9	6255	83,0
4 týdny	8,5	11,8	3923	81,0
9 týdnů	7,2	10,0	4636	87,1
11 týdnů	7,7	10,7	5867	78,0
Porodní hmotnost 1001–1500 g				
1–2 dny	15,1 ± 1,3	21,0 ± 1,8	4124 ± 1562	86,6 ± 3,1
5–8 dní	13,4 ± 1,1	18,7 ± 1,5	4501 ± 1919	84,4 ± 3,8
2–3 týdny	12,6 ± 3,1	15,9 ± 3,1	5721 ± 1375	83,3 ± 5,1
4–5 týdnů	8,8 ± 0,9	12,3 ± 1,3	6095 ± 2081	85,2 ± 2,3
6–9 týdnů	9,1 ± 1,7	11,8 ± 2,4	8734 ± 1834	77,2 ± 1,9
9–10 týdnů	8,2	11,1	9000	77,0
Porodní hmotnost 1501–2000 g				
1–2 dny	16,1 ± 0,9	22,4 ± 1,2	4475 ± 1174	87,2 ± 3,6
5–8 dní	16,8 ± 3,3	25,3 ± 4,7	5489 ± 1428	79,4 ± 5,0
2–3 týdny	13,6 ± 3,0	18,8 ± 4,0	6002 ± 998	80,6 ± 5,8
4–5 týdnů	11,2 ± 2,8	15,5 ± 3,8	5841 ± 839	75,8 ± 7,8
6–9 týdnů	8,0 ± 0,7	11,1 ± 1,0	7290 ± 634	67,5 ± 6,2
Porodní hmotnost 2001–2500 g				
1–2 dny	15,9 ± 0,9	21,9 ± 1,5	5306 ± 1075	76,8 ± 5,43
5–8 dní	15,6 ± 1,7	21,5 ± 2,4	6417 ± 1527	77,7 ± 6,3
2–3 týdny	12,3 ± 1,1	17,1 ± 1,5	7145 ± 1737	76,9 ± 4,7
6–9 týdnů	14,0	19,5	7100	43,0

* RBCs je zkratka pro červené krvinky.
Data jsou uvedena jako aritmetický průměr ± směrodatná odchylka.

4.3 Anatomické zkraty u nezralých novorozenců

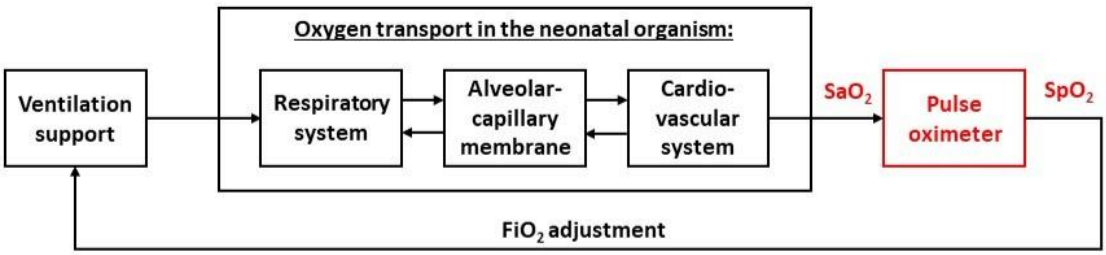
V modelu jsou implementovány tři typy zkratů. Pravý plicní zkrat byl již částečně popsán v kapitole 4.2, protože jsou prostřednictvím tohoto zkratu modelovány změny ventilačně-perfuzního poměru na alveolokapilární membráně. Pravý plicní zkrat vyjadřuje procentuální poměr krve, která protéká z pravého srdce do levého srdce mimo ventilované alveoly, a tudíž se nemůže účastnit výměny plynů na alveolokapilární membráně. Tento zkrat zahrnuje nejen případy, kdy krev vůbec neprotéká kolem alveolů, ale i případy, kdy krev protéká kolem alveolů, které nejsou ventilovány. Sands a kol. [41] uvádí jako typickou hodnotu pravého plicního zkratu pro zdravé novorozence 8,7 %. Pro nefyziologické novorozence využívá ve svých simulacích hodnotu pravého plicního zkratu až do výše 30 %. Morozoff [40] modeluje vliv pravého plicního zkratu, kterým souhrnně vyjadřuje veškeré problémy způsobující špatnou výměnu plynů na alveolokapilární membráně, na oxygenaci organismu novorozence při změně z 10 na 55 %.

Další dva zkraty, Botallova dučej a foramen ovale mohou přetrvávat jako pozůstatek fetálního oběhu, pokud nedošlo k jejich uzavření bezprostředně po porodu. Zkrat z pravé síně do levé síně přes foramen ovale byl modelován již Morozoffem [40] a ve stejném uspořádání zůstal i v současné verzi modelu. K průtoku krve přes foramen ovale dochází převážně pouze v případě zvýšeného tlaku krve v pravém srdci, proto směr toku krve přes tento zkrat zůstává stejný jako ve fetálním období. Opačný tok krve není příliš možný, protože zkrat umožňuje pouze jednocestný tok krve a pro opačný směr se mechanicky uzavírá [79].

Velmi častou poruchou u nezralých novorozenců je otevřená Botallova dučej (Patent Ductus Arteriosus, PDA), kdy nedojde po porodu k uzavření pravo-levého zkratu mezi plicnicí a aortou. Tento zkrat může přetrvávat jak v uspořádání pravo-levém, tak v uspořádání levo-pravém. Vzhledem k tomu, že častěji se u novorozenců objevuje levo-pravý zkrat v důsledku fyziologicky vyšších tlaků v levém srdci než v pravém srdci, byl do modelu tento zkrat implementován jako levo-pravý mezi aortou a plicnicí, na rozdíl od Morozoffa [40]. Studie [80] ukázala, že velikost PDA se může pohybovat v rozmezí 7,9–74,2 % u nezralých novorozenců narozených ve 24–28. gestačním týdnu. Dle [6] jsou novorozenci schopni kompenzovat až 50% PDA, nad tuto hodnotu již kolabuje systémový oběh.

4.4 Model pulzního oxymetru

Frakce kyslíku ve vdechované směsi FiO_2 je zpravidla řízena na základě hodnoty saturace periferní krve kyslíkem (SpO_2), kterou je možné měřit kontinuálně a neinvazivně metodou pulzní oxymetrie. Výstupním parametrem modelu oběhové soustavy vyjadřující oxygenaci organismu je saturace arteriální krve kyslíkem (SaO_2), proto bylo nezbytné do modelu implementovat model pulzního oxymetru, který převádí SaO_2 na SpO_2 a poskytuje reálný signál SpO_2, viz obrázek 4.1. Hodnota SpO_2 by se správně měla přibližně rovnat hodnotě SaO_2. V části 2.3.1 byly uvedeny studie, které poukazují na sníženou přesnost měření metodou pulzní oxymetrie na nízkých hodnotách saturace krve kyslíkem, které jsou typické pro nezralé novorozence. Přehled literatury poukázal na dva základní problémy: systematickou odchylku SaO_2 a SpO_2, tzv. SaO_2–SpO_2 *bias* a vliv artefaktů na výsledný signál SpO_2, tzv. SpO_2 šum. Data pro návrh obou částí modelu pulzního oxymetru byla zpracována v programovém prostředí Matlab R2021a (MathWorks, Natick, MA, USA). Řešení obou problémů bylo publikováno v [81, 82].



Obr. 4.1: Obecné schéma matematického modelu oxygenace nezralého novorozence. Koncovou částí je model pulzní oxymetrie, který převádí hodnotu SaO_2 na SpO_2.

4.4.1 Systematická odchylka SaO_2 a SpO_2

Hlavní součástí modelu pulzního oxymetru pro nezralého novorozence je SaO_2–SpO_2 *bias*, který popisuje typickou odchylku měřené hodnoty SpO_2 jako funkci správné hodnoty SaO_2. Funkční závislost SpO_2 na SaO_2 byla určena na základě klinických dat z prospektivní multicentrické observační studie na 225 mechanicky ventilovaných hypoxémických dětech v rozmezí věku od 37. gestačního týdne do 18 let s měřenými hodnotami SpO_2 v rozmezí 65–97 % provedené Rossem a kol. [50]. K dalšímu zpracování nám autor poskytl páry hodnot SaO_2–SpO_2 naměřené ve shodný okamžik od zralých i nezralých dětí do 60. dne od porodu. Hodnoty SaO_2 byly měřeny metodou CO-oxymetrie přístroji ABL800 (Radiometer Medical Aps, Denmark), Rapidlab 1265 (Siemens Healthcare, Germany) nebo Gem 3000 (Instrumentation Laboratory, USA), hodnoty SpO_2 byly měřeny pulzními oxymetry Masimo (Masimo Corporation, USA) nebo Nellcor (Covidien-Nellcor, USA) v závislosti na konkrétní pediatrické jednotce intenzivní péče.

Metody zpracování dat

Funkční závislost SpO_2 na SaO_2 byla vyhodnocena z 1 423 naměřených párů dat SaO_2–SpO_2 ve třech sousedících intervalech SaO_2. Pro SaO_2 v rozmezí 70–96 % byl pro každou hodnotu SaO_2 vypočítán medián všech hodnot SpO_2. Následně byly tyto mediány proloženy polynomickou funkcí 3. řádu. Pro SaO_2 menší než 70 % byla odchylka ponechána konstantní 7,66 %, která se rovná odchylce pro hodnotu SaO_2=70 % určené polynomickou funkcí 3. řádu, zejména z důvodu nedostatku naměřených klinických dat v tomto intervalu a negarantované přesnosti měření pulzních oxymetrů jejich výrobci. Pro SaO_2 větší než 96 % byla odchylka určena jako nulová.

Výsledky pro implementaci do modelu oxygenace nezralého novorozence

Naměřená data, včetně vyznačené funkční závislosti SpO_2 na SaO_2, jsou zobrazena na obrázku 4.2. Do modelu pulzního oxymetru, součásti modelu oxygenace nezralého novorozence, byl SaO_2–SpO_2 *bias* implementován pomocí matematických vztahů 4.1–4.3:

Pro SaO_2 v rozmezí 0–70 %:

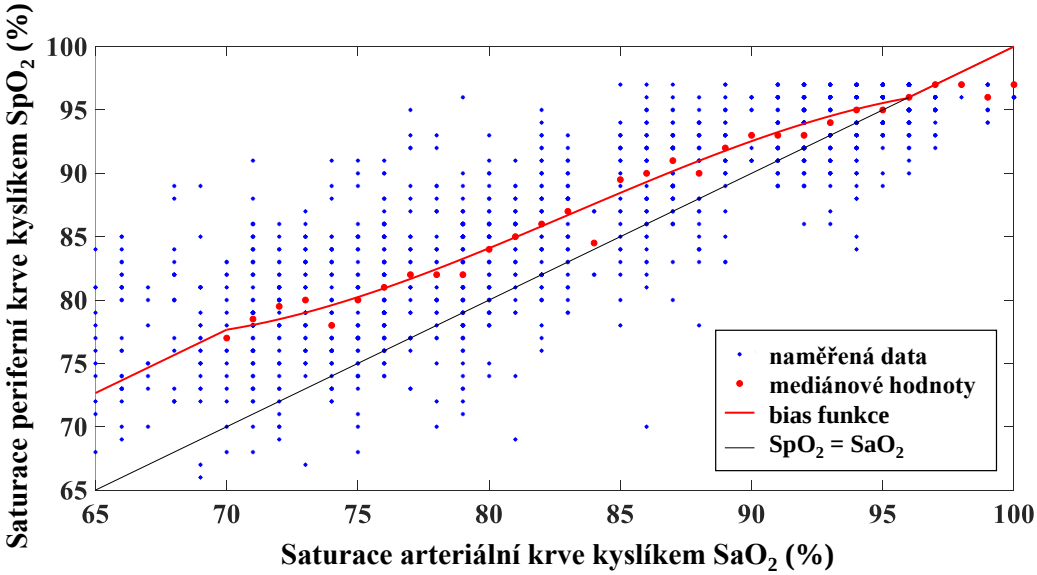
$$\boldsymbol{SpO_2}(\%) = \boldsymbol{SaO_2} + \boldsymbol{SpO_2^{SaO_2=70\%}} = \boldsymbol{SaO_2} + \mathbf{7.66} \tag{4.1}$$

Pro SaO_2 v rozmezí 70–96 %:

$$\boldsymbol{SpO_2}(\%) = -\mathbf{0.001} \cdot (\boldsymbol{SaO_2})^3 + \mathbf{0.262} \cdot (\boldsymbol{SaO_2})^2 - \mathbf{20.896} \cdot \boldsymbol{SaO_2} + \mathbf{617.496} \tag{4.2}$$

Pro SaO_2 v rozmezí 96–100 %:

$$\boldsymbol{SpO_2}(\%) = \boldsymbol{SaO_2} \tag{4.3}$$



Obr. 4.2: SaO_2–SpO_2 *bias* vypočítaný z experimentálních dat poskytnutých Rossem a kol. [50].

4.4.2 Reálné chování pulzního oxymetru

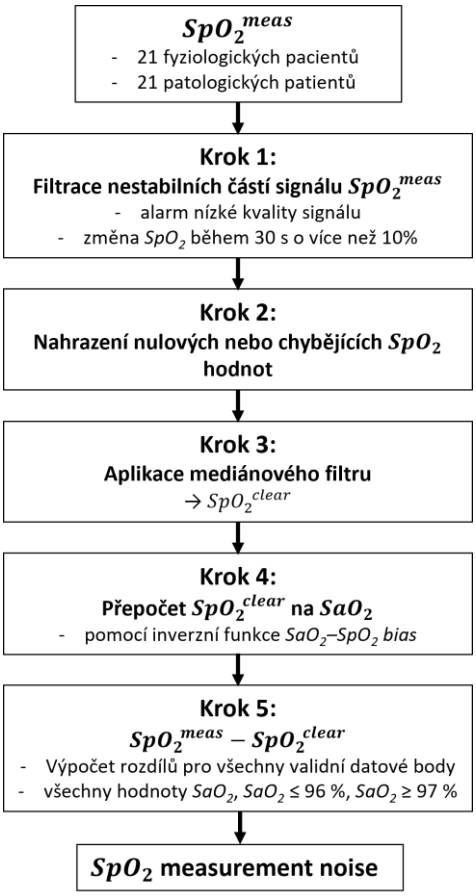
Kromě odchylky SpO_2 od SaO_2 obsahuje výstupní signál z pulzního oxymetru šum vznikající vlivem různých artefaktů, viz část 2.3.1. Do modelu byl pro zvýšení věrohodnosti výstupního signálu SpO_2 implementován šum charakteristický pro kontinuální monitorování SpO_2 u novorozenců založený na klinických datech.

Charakteristiky šumu byly určeny z kontinuálních záznamů SpO_2 naměřených ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. Data byla shromážděna během rutinní klinické péče na základě informovaného souhlasu s hospitalizací a se shromažďováním anonymních observačních dat pro vědecké a výukové účely podepsaného zákonným zástupcem novorozence. Pro účely této disertační práce byly poskytnuty již anonymizované záznamy.

Celkem byly vyhodnoceny záznamy periferní saturace krve kyslíkem od 42 pacientů rozdělených do dvou kategorií, fyziologických (21 pacientů) a patologických (21 pacientů) novorozenců. Fyziologičtí novorozenci, donošení novorozenci bez známky jakékoli patologie, byli měřeni během prvních hodin po porodu. Délka záznamu se pohybovala v rozmezí 3–21 hodin. Patologičtí novorozenci byli narozeni před 28. gestačním týdnem a měli diagnostikovaný nějaký druh patologie vyžadující kyslíkovou podporu, nejčastěji se jednalo o bronchopulmonální dysplazii. Délka záznamu se pohybovala v rozmezí 10–95 hodin. Saturace periferní krve kyslíkem byla měřena přístrojem Rad-97 (Masimo Corporation, Irvine, CA, USA). Vzorkovací perioda SpO_2 záznamů byla nastavena na 2 s, průměrovací čas přístroje byl 8 s.

Metody zpracování dat

SpO_2 šum byl vyhodnocen jako náhodný proces, který ovlivňuje každou hodnotu SpO_2 vypočítanou z hodnoty SaO_2. Charakteristiky SpO_2 šumu byly určeny z rozdílů měřených hodnot SpO_2 (SpO_2^{meas}) a odhadnutých hodnot SpO_2 s vyfiltrovaným šumem (SpO_2^{clear}). Celý proces určení SpO_2 šumu je ukázán na vývojovém diagramu na obrázku 4.3 a detailně popsán níže:

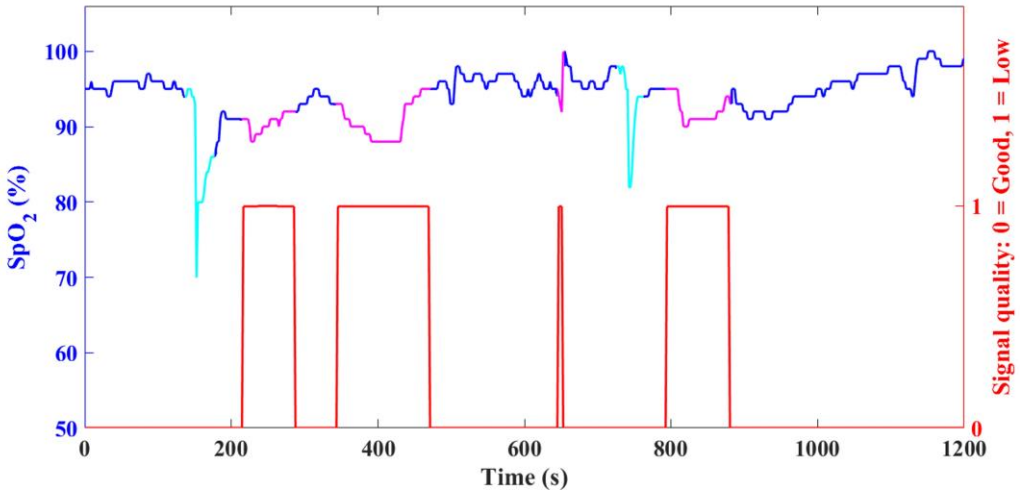


Obr. 4.3: Vývojový diagram znázorňující proces zpracování dat pro odhad SpO_2 šumu měřených dat.

Krok 1: Z naměřených signálů SpO_2^{meas} fyziologických i patologických novorozenců byly odfiltrovány nestabilní části. Definice nestabilních částí signálu byla založena na studii Wellingtona a kol. [83]. Z dalšího zpracování byly odstraněny všechny hodnoty SpO_2^{meas}, které splnily alespoň jedno z následujících kritérií:

1. Naměřená hodnota SpO_2^{meas} byla doprovázena alarmem špatné kvality signálu.
2. Rozdíl minimální a maximální hodnoty SpO_2 v 30sekundovém posuvném okně (15 s před a 15 s po měřené hodnotě SpO_2^{meas}) je větší než 10 %.

Na obrázku 4.4 je ukázán příklad naměřeného signálu SpO_2^{meas} s identifikovanými stabilními a nestabilními částmi.



Obr. 4.4: Příklad naměřených surových dat SpO_2 s vyznačenými stabilními částmi signálu (modře) a nestabilními částmi signálu (purpurová a azurová). Stabilní části byly dále zpracovány za účelem určení šumu a nestabilní části byly vyloučeny kvůli přítomnosti alarmu nízké kvality signálu (červená) nebo kvůli náhlé změně SpO_2 převyšující 10 % (azurová) v rámci 30sekundového pohyblivého okna.

Krok 2: Všechny nulové nebo chybějící hodnoty signálu SpO_2^{meas} byly nahrazeny poslední platnou předcházející hodnotou. Doplněné hodnoty nebyly zahrnuty do výpočtu charakteristik SpO_2 šumu. Cílem doplnění hodnot bylo vyhlazení signálu od náhlých přechodů na nulové hodnoty, které by negativně ovlivňovaly mediánovou filtraci v dalším kroku.

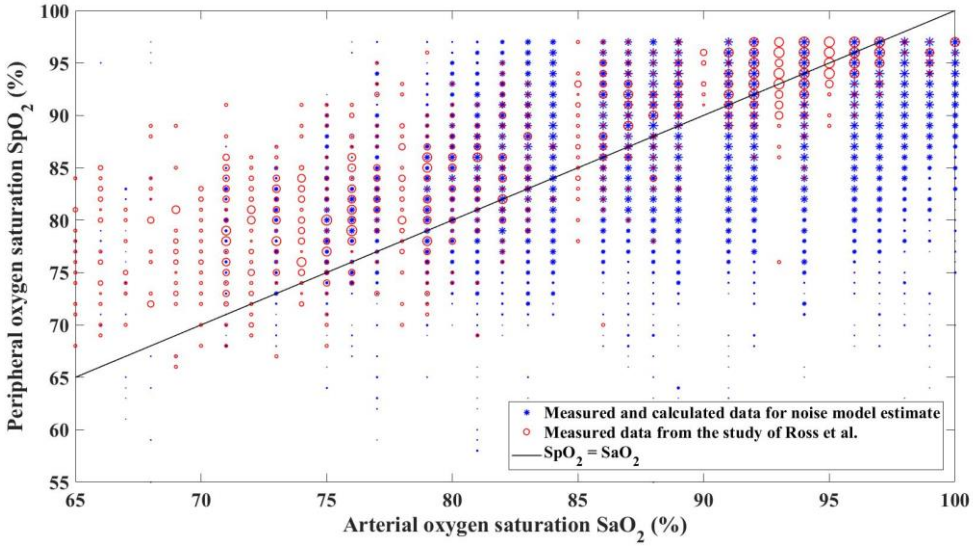
Krok 3: Na předzpracovaný signál SpO_2^{meas} byl aplikován mediánový filtr. Výsledkem této operace bylo dosažení hodnoty SpO_2^{clear}, která odráží hodnoty SaO_2 bez přítomnosti SpO_2 šumu. Pro nalezení optimální hodnoty parametrů mediánového filtru byly opakovány kroky 3 a 4 tohoto procesu pro data patologických pacientů, jak je podrobně popsáno v následující podkapitole.

Krok 4: Každý datový bod SpO_2^{clear} byl přepočítán na hodnotu SaO_2 pomocí inverzní funkce k funkci SaO_2–SpO_2 *bias* definované v kapitole 4.4.1. Každá vypočtená hodnota SaO_2 byla poté spárována s příslušnou hodnotou SpO_2^{meas} z křivky surových dat.

Krok 5: Rozdíly SpO_2^{meas} – SpO_2^{clear} všech platných datových bodů (tzn. všech hodnot, které nebyly vyloučeny v kroku 1 nebo 2) shromážděných od všech pacientů byly použity pro statistický model šumu měření SpO_2 ve formě kumulativní distribuční funkce. Odlehlé hodnoty větší než 6 % SpO_2 byly vyloučeny. Šum měření SpO_2 byl stanoven pro dvě kategorie pacientů, fyziologické novorozence a patologické novorozence. Kumulativní distribuční funkce byly stanoveny pro všechny hodnoty SaO_2, pro $SaO_2 \leq$ 96 % a pro $SaO_2 \geq$ 97 %.

Velikost okna mediánového filtru

Ve třetím kroku zpracování dat pro získání SpO_2 šumu měření byl na signál SpO_2 aplikován mediánový filtr. Výstupem mediánového filtru byly hodnoty SpO_2^{clear} bez šumu. Optimální velikost okna mediánového filtru byla určena na základě porovnání rozložení SpO_2 záznamů (pro každou jednotku SaO_2) od 21 patologických pacientů a rozložení dat získaných Rossem a kol. [50]. Předpokladem pro porovnání obou souborů dat byla podobnost jejich šumových charakteristik, kdy oba soubory dat pocházely od patologických pacientů vyžadujících ventilační podporu, kteří byli mladší než 60 dní. Obrázek 4.5 porovnává výsledné páry dat SaO_2– SpO_2 (vytvořené na základě výsledku kroku 4) s klinickými daty Rosse a kol. [50]. Pro každou jednotku SaO_2 byl porovnán histogram rozložení SpO_2 vypočtených dat s příslušným histogramem dat Rosse a kol. [50]. Parametry filtru, které vedly k nejlepšímu překrytí těchto histogramů, byly použity k určení kumulativních distribučních funkcí v kroku 5.



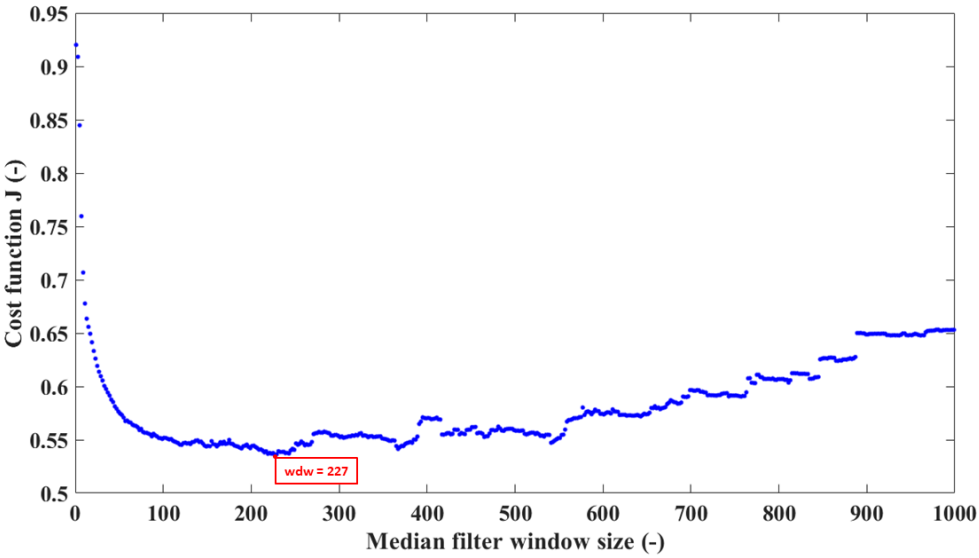
Obr. 4.5: Porovnání bodových grafů SaO_2– SpO_2 z dat pro odhad modelu šumu v signálu SpO_2 a dat získaných Rossem a kol. [50]. Průměr značky pro každou dvojici SaO_2– SpO_2 je úměrný četnosti výskytu hodnoty.

Optimální velikost okna mediánového filtru byla zvolena z rozsahu 1–1000, jak je znázorněno na obrázku 4.6, tak, aby minimalizovala kriteriální funkci:

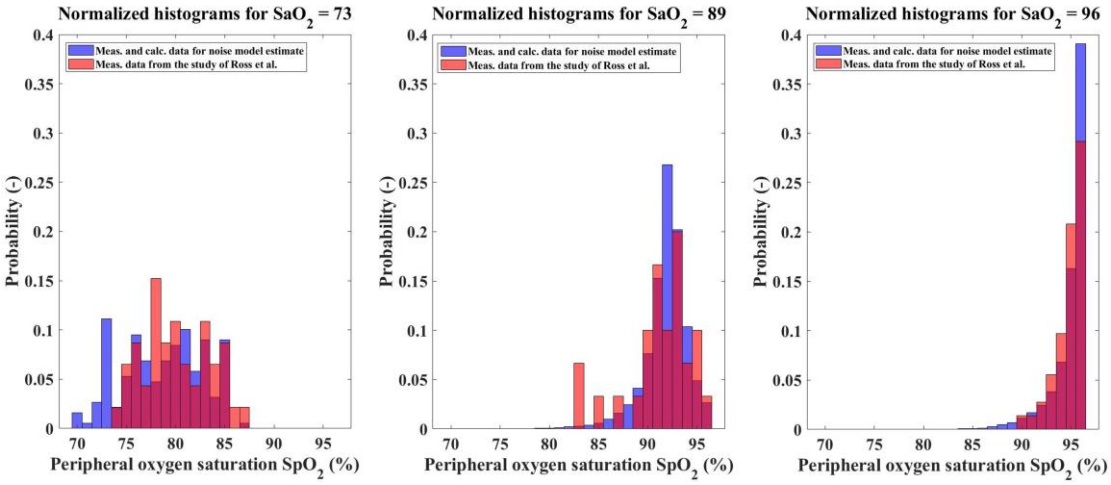
$$J = \frac{1}{m} \sum_{SaO_2=70}^{100} \left(1 - \sum_{(i)} min\left[h_i\left(SpO_2^{meas}(SaO_2)\right), h_i\left(SpO_2^{Ross}(SaO_2)\right)\right] \right)$$

kde h_i je hodnota i-tého binu normalizovaného histogramu rozdělení SpO_2, SpO_2^{Ross} odkazuje na data Rosse a kol. [50] a m je počet jednotek SaO_2, pro které jsou k dispozici jak data SpO_2^{meas}, tak data SpO_2^{Ross} pro určitou velikost okna filtru. Funkce J hodnotí míru překryvu normalizovaných histogramů distribucí SpO_2 v každé jednotce SaO_2 a byla

založena na míře průniku histogramů [84]. Pokud se dva histogramy dokonale překrývají, je hodnota míry průniku histogramů u konkrétní jednotky SaO_2 rovna 0. Naopak pokud se histogramy nepřekrývají vůbec, je hodnota 1. Příklad částečně se překrývajících histogramů pro jednu velikost okna mediánového filtru je uveden na obrázku 4.7. Optimální velikost okna mediánového filtru (*wdw*) byla nastavena na 227 vzorků, což odpovídá přibližně 7,5 min vzorků výstupu pulzního oxymetru s dobou vzorkování 2 s.



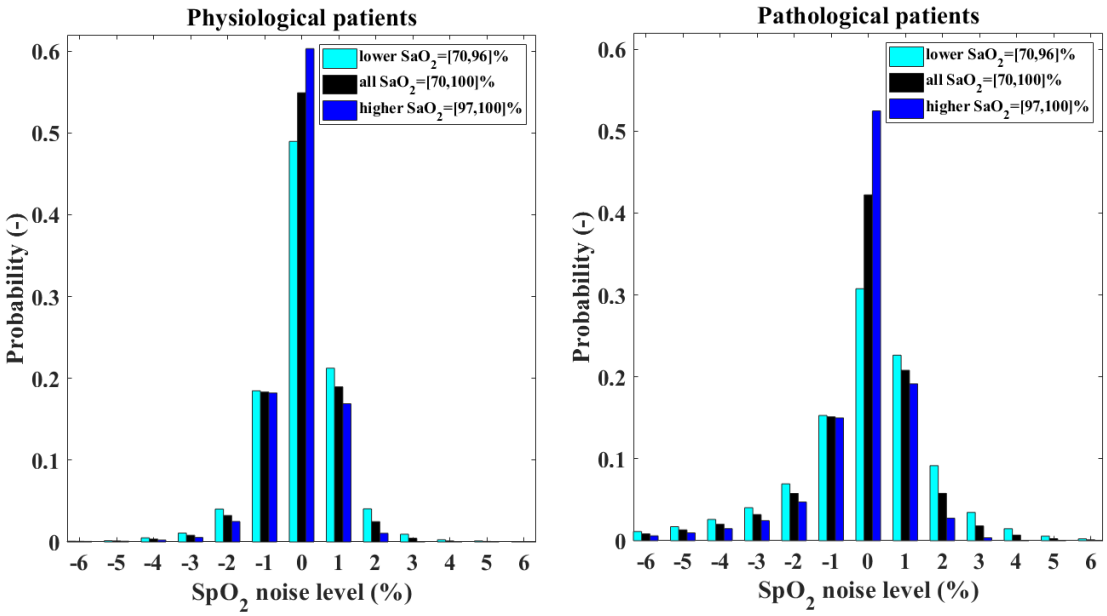
Obr. 4.6: Odhad optimální velikosti okna mediánového filtru minimalizací kriteriální funkce *J*. Optimální velikost okna mediánového filtru (*wdw*) byla 227 vzorků.



Obr. 4.7: Příklad částečně se překrývajících histogramů pro tři různé jednotky SaO_2 a velikost okna mediánového filtru nastavenou na 227 vzorků. Modrá barva představuje hodnoty SpO_2 naměřené pro odhad šumu v signálu SpO_2. Oranžová barva představuje hodnoty SpO_2 získané podle Rosse a kol. [50]. Červená barva představuje průsečík histogramů.

Výsledky pro implementaci do modelu oxygenace nezralého novorozence

Typický šum v signálu SpO_2 byl odhadnut pro dvě různé skupiny pacientů, fyziologické novorozence a patologické novorozence. Obrázek 4.8 znázorňuje výsledné normalizované histogramy šumu v signálu SpO_2 pro obě kategorie pacientů pro všechny hodnoty SaO_2 a také zvlášť pro $SaO_2 \leq 96$ % a pro $SaO_2 \geq 97$ %. Statistické vlastnosti šumu měření SpO_2 vyjadřuje kumulativní distribuční funkce, jejíž číselné hodnoty jsou uvedené v tabulce 4.4.



(a) (b)

Obr. 4.8: Normalizované histogramy SpO_2 šumu měření vykazují různé charakteristiky pro (a) fyziologické novorozence a (b) patologické novorozence.

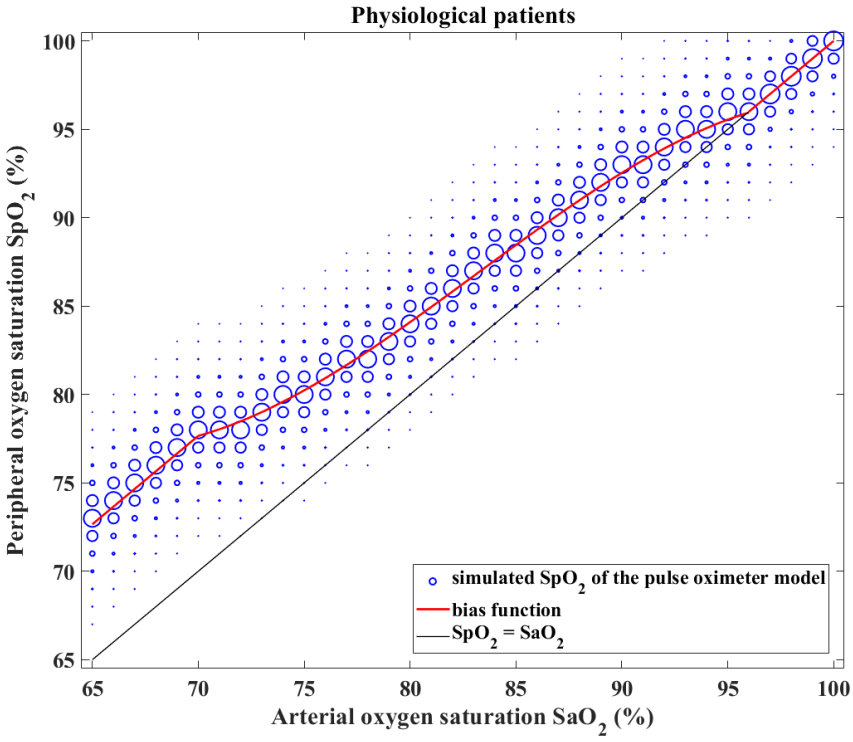
Tabulka 4.4: Kumulativní distribuční funkce (CDF) pro šum v signálu SpO_2.

hodnota SpO_2 šumu (%)	CDF pro fyziologické pacienty (–)			CDF pro patologické pacienty (–)		
	všechny hodnoty SaO_2	$SaO_2 \leq 96$ %	$SaO_2 \geq 97$ %	všechny hodnoty SaO_2	$SaO_2 \leq 96$ %	$SaO_2 \geq 97$ %
-6	0,0007	0,0009	0,0006	0,0085	0,0112	0,0060
-5	0,0020	0,0025	0,0015	0,0217	0,0284	0,0157
-4	0,0056	0,0076	0,0039	0,0418	0,0544	0,0305
-3	0,0138	0,0186	0,0095	0,0738	0,0947	0,0551
-2	0,0461	0,0589	0,0346	0,1316	0,1642	0,1025
-1	0,2295	0,2436	0,2167	0,2830	0,3171	0,2524
0	0,7786	0,7333	0,8198	0,7052	0,6247	0,7773
1	0,9683	0,9457	0,9889	0,9132	0,8512	0,9688
2	0,9932	0,9863	0,9995	0,9711	0,9429	0,9964
3	0,9980	0,9957	1,0000	0,9893	0,9774	1,0000
4	0,9992	0,9984	–	0,9962	0,9920	–
5	0,9998	0,9997	–	0,9989	0,9977	–
6	1,0000	1,0000	–	1,0000	1,0000	–

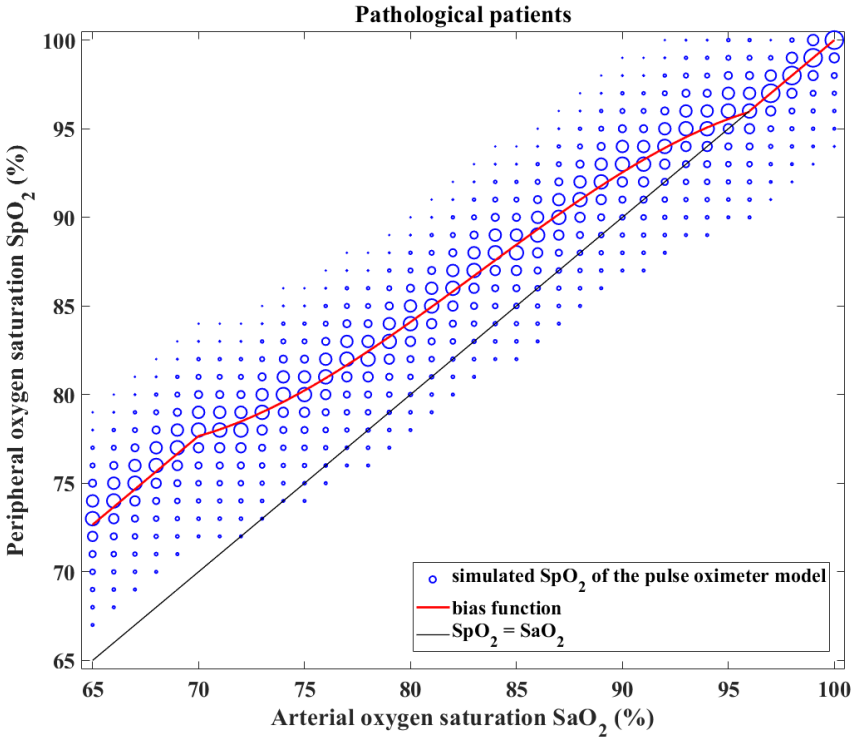
4.4.3 Integrace *SaO_2–SpO_2 biasu* a *SpO_2* šumu

Model pulzního oxymetru, který je koncovou částí komplexního matematického modelu oxygenace nezralých novorozenců, integruje *SaO_2–SpO_2 bias* s typickým šumem v signálu *SpO_2*. Vstupem modelu pulzního oxymetru je hodnota *SaO_2*. Vstup, který je vzorkován každé 2 s, je následně převeden na hodnotu *SpO_2* bez šumu pomocí funkce *SaO_2–SpO_2 bias*, viz obrázek 4.2 a rovnice 4.1–4.3. Tato hodnota je pak převedena na výstup modelu pulzního oxymetru i celého modelu oxygenace. Následně je v modelu implementována funkce náhodně generovaného *SpO_2* šumu dle pravděpodobností zobrazených histogramy na obrázku 4.8 a stanovených kumulativní distribuční funkcí v tabulce 4.4. Záleží pak na použití modelu, zda potřebuji model s reálnou podobou *SpO_2*, a je tedy využita funkce k přidání *SpO_2* šumu k bezšumové hodnotě *SpO_2*, nebo zda potřebuji hladký signál bez šumu, který byl vhodnější např. pro ověřování modelu na klinických datech.

Obrázek 4.9 ukazuje výstup modelu pulzního oxymetru v podobě bodového grafu *SaO_2–SpO_2*. Obrázek zobrazuje rozložení hodnot *SpO_2* generovaných pro každou hodnotu *SaO_2*, včetně četnosti výskytu každé dvojice *SaO_2–SpO_2*.



(a)



(b)

Obr. 4.9: Výstup modelu pulzního oxymetru sestávajícího z *SaO_2–SpO_2 biasu* a *SpO_2* šumu pro (a) fyziologické a (b) patologické pacienty. Každá hodnota *SaO_2* je převedena na hodnotu *SpO_2*, ke které je přidán šum podle vlastností uvedených na obrázku 4.8 a v tabulce 4.4. Velikost symbolu každého páru *SaO_2–SpO_2* je úměrná četnosti jeho výskytu.

4.4.4 Analýza četnosti epizod špatné kvality signálu SpO_2

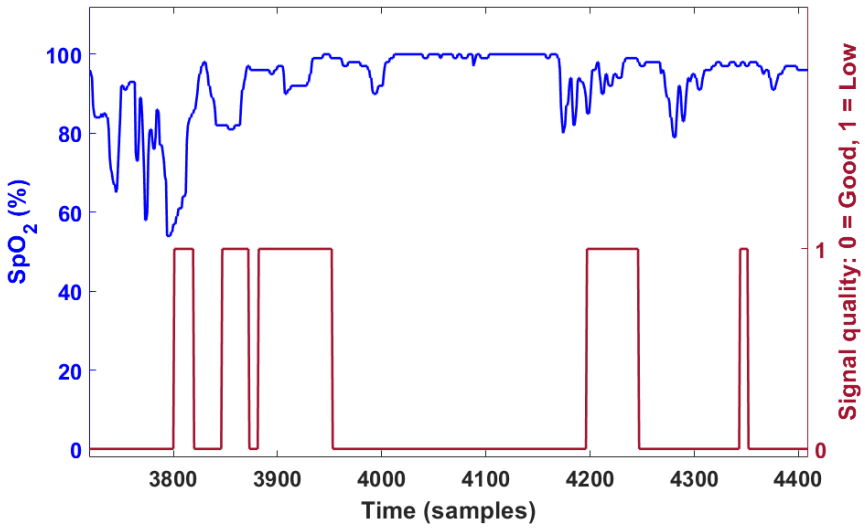
Model pulzního oxymetru, který je koncovou částí modelu oxygenace nezralého novorozence, má v sobě integrován SaO_2–SpO_2 *bias* a SpO_2 šum, které vycházejí z dostupných reálných klinických dat a měly by reálně vystihovat chování pulzního oxymetru vzhledem k automatickému řízení inspirační frakce kyslíku. V klinické praxi ale mohou nastat dvě situace, výpadek měření signálu SpO_2 nebo jeho špatná kvalita, kdy pulzní oxymetr neposkytuje dostatečně kvalitní výstupní signál pro automatické řízení inspirační frakce kyslíku. Aby bylo možné zhodnotit, zda je potřeba do modelu pulzního oxymetru zahrnout i situace, kdy model záměrně simuluje výpadek signálu nebo jeho špatnou kvalitu, bylo potřeba nejprve provést analýzu četnosti a také vlivu těchto epizod na stav oxygenace organismu. Četnost a vliv výpadků signálu SpO_2 na řízení oxygenace organismu byla již v literatuře publikována a je odkazována v kapitole 2.3.1. Předmětem disertační práce bylo analyzovat četnost a význam špatné kvality signálu SpO_2 pro automatické řízení oxygenace organismu.

Metody

Analýza epizod špatné kvality signálu SpO_2 (LowSiQ epizody, Low Signal Quality) byla provedena z kontinuálních záznamů SpO_2 u nedonošených novorozenců s bronchopulmonální dysplazií (BPD). Data byla naměřena na Gynekologicko-porodnické klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Sběr dat probíhal na základě standardního informovaného souhlasu s hospitalizací a se sběrem anonymních observačních dat pro výzkumné a vzdělávací účely podepsaného zákonným zástupcem novorozence. K dalšímu zpracování byla poskytnuta plně anonymizovaná data.

LowSiQ epizody byly extrahovány z kontinuálních záznamů SpO_2 od 21 pacientů. Všechny signály SpO_2 byly měřeny pulzním oxymetrem Masimo Rad 97 (Masimo Corporation, Irvine, CA, USA). Všichni pacienti byli nedonošení (narození před 28. týdnem těhotenství) a měření bylo provedeno během 35. týdne těhotenství. Minimální doba záznamu u každého pacienta byla 20 hodin.

Hodnoty SpO_2 byly ukládány každé 2 sekundy, průměrovací čas pulzního oxymetru byl nastaven na 2–4 sekundy. Data byla zpracována v programu MATLAB R2021a (MathWorks, Natick, MA, USA). Z naměřeného signálu SpO_2 každého pacienta byly extrahovány a dále zpracovány epizody s nízkou kvalitou signálu SpO_2, při kterých pulzní oxymetr spustil alarm "SpO2 LOW SIQ". Příklad časového průběhu periferní saturace krve kyslíkem měřené pulzní oxymetrií s vyznačenými LowSiQ epizodami je uveden na obrázku 4.10.



Obr. 4.10: Měřený signál SpO_2 s vyznačenými epizodami špatné kvality signálu (LowSiQ).

Při analýze LowSiQ epizod byl vyhodnocen počet a délka trvání epizod. LowSiQ epizody byly rozděleny do 6 kategorií podle doby trvání. Epizody s dobou trvání < 5 s, 5–30 s, 30–60 s, 60–120 s, 120–600 s a > 600 s podle obdobné analýzy výpadků SpO_2 v [67].

Dále byl v procentech vypočítán celkový součet trvání LowSiQ epizod každého pacienta a maximální součet LowSiQ epizod během jedné hodiny, pro jehož výpočet bylo na SpO_2 signály aplikováno posuvné okno o šířce jedné hodiny a byl určen maximální součet trvání LowSiQ epizod v hodinovém okně.

Pro každou LowSiQ epizodu byl vypočítán rozdíl mezi maximální a minimální hodnotou SpO_2 během epizody (SpO_2 amplituda během LowSiQ) a rozdíl mezi první platnou hodnotou SpO_2 po LowSiQ epizodě a poslední platnou hodnotou SpO_2 před stejnou LowSiQ epizodou (změna SpO_2 napříč LowSiQ). Pro jasnější kvantifikaci významu změn SpO_2 napříč LowSiQ epizodami byly hodnoty SpO_2 rozděleny do tří kategorií: SpO_2 < 90 %, 90–95 % a > 95 %. Toto rozdělení vychází z doporučení pro cílové rozmezí SpO_2 u nedonošených dětí dostupných v literatuře [31, 85, 86]. Zvoleno bylo užší cílové rozmezí pro vyšší hodnoty SpO_2, což odpovídá běžné klinické praxi na oddělení, ze kterého pocházejí klinická data.

Výsledky

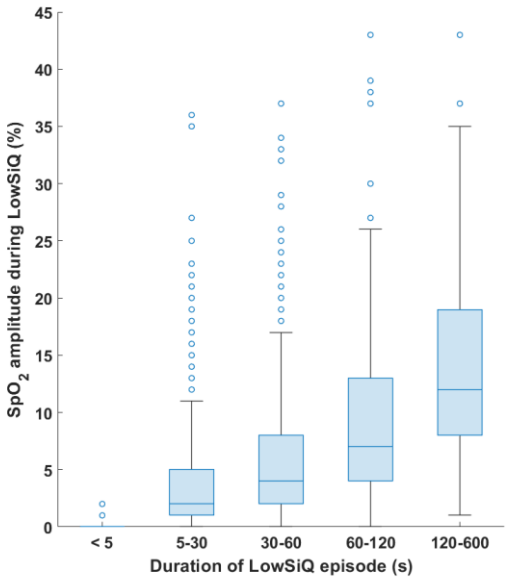
Celkem bylo vyhodnoceno 1 724 hodin záznamů SpO_2 od 21 pacientů (medián 66,5 hodiny, rozmezí 21–95 hodin). V záznamech bylo nalezeno 3 715 LowSiQ epizod (průměrně 2,15 epizody/hodinu). U všech pacientů se vyskytla alespoň jedna LowSiQ epizoda. Medián délky trvání LowSiQ epizod byl 28 sekund (IQR 18–50 s). Více než 5 % epizod bylo delších než 120 s (až 700 s). Rozdělení LowSiQ epizod do šesti kategorií podle jejich délky trvání je shrnuto v tabulce 4.5.

Tabulka 4.5: Délka trvání a počet LowSiQ epizod.

Délka trvání LowSiQ epizody (s)	Absolutní počet (-)	Relativní počet (%)
< 5	26	0,7
5–30	1951	52,5
30–60	1031	27,8
60–120	511	13,8
120–600	195	5,2
> 600	1	0,0

Medián celkové délky trvání LowSiQ epizod (součet všech LowSiQ epizod jednoho pacienta za celou dobu pozorování) jako procento celkové délky pacientova záznamu byl 2 % (IQR 1,4–3,5). Několik pacientů strávilo v LowSiQ epizodách více než 7 % zaznamenané doby. Dále bylo u každého pacienta analyzováno maximum času, kdy došlo ke zhoršení kvality signálu SpO_2 během jedné hodiny. Medián maxima součtu LowSiQ epizod za jednu hodinu byl 11 minut (IQR 9,3–15,4). Jeden pacient měl dokonce téměř 40 minut LowSiQ epizod v jedné hodině záznamu SpO_2. Medián počtu LowSiQ epizod za jednu hodinu byl 1,8 epizod/hodinu (IQR 1,4–2,6).

Dále byla hodnocena SpO_2 amplituda během LowSiQ epizod. Medián rozdílu mezi maximální a minimální hodnotou SpO_2 během epizody byl 2 % (IQR 1–5). U všech pacientů se objevila LowSiQ epizoda, kdy se SpO_2 změnilo o více než 10 %. Velikost SpO_2 amplitudy během LowSiQ epizody a její rozpětí se zvyšovalo s délkou trvání epizody, jak ukazují krabicové grafy na obrázku 4.11.



Obr. 4.11: Změna SpO_2 během LowSiQ epizody a její rozpětí se zvyšují se zvyšující se délkou trvání epizody.

Rozdíl mezi první platnou hodnotou SpO_2 po LowSiQ epizodě a poslední platnou hodnotou SpO_2 před LowSiQ epizodou by mohl naznačovat, zda se SpO_2 během epizody skutečně změnila. Medián změny SpO_2 napříč LowSiQ epizodami byl 0 % (IQR -2–2 %), ale téměř u všech pacientů byly nalezeny epizody, kde byla změna o více než 10 %. Pro větší přehlednost byly hodnoty SpO_2 před a po LowSiQ epizodě rozděleny do tří kategorií a tabulka 4.6 shrnuje podíl všech kombinací změn SpO_2 v rámci jednotlivých kategorií.

Tabulka 4.6: Podíl zastoupení změn SpO_2 napříč LowSiQ epizodami mezi jednotlivými kategoriemi SpO_2.

Poslední platná hodnota SpO_2 před LowSiQ epizodou (%)	Absolutní počet epizod (relativní počet epizod)		
	První platná hodnota SpO_2 po LowSiQ epizodě (%)		
	< 90	90–95	> 95
< 90	290 (7,8%)	188 (5,1%)	114 (3,1%)
90–95	255 (6,9%)	668 (18,0%)	347 (9,4%)
> 95	128 (3,4%)	322 (8,6%)	1399 (37,7%)

4.5 Finální podoba modelu oxygenace nezralého novorozence

V kapitole 2.3 byl popsán model oxygenace nezralého novorozence v podobě, v jaké byl převzat z literatury i předchozích závěrečných prací. Tento model byl dále v rámci disertační práce rozšiřován, což bylo popsáno v kapitolách 4.1–4.4. Následně byl model prvotně ověřen na datech z databáze, viz kapitola 5.1. Pro komplexní ověření modelu oxygenace nezralého novorozence (kapitola 5.3) ale nastala potřeba model ještě rozšířit a upravit, zejména s ohledem na jiný charakter vstupních dat.

Pro využití pacientských dat z Fakultní nemocnice v Motole byl model upraven v části *Respiration*, ostatní části modelu zůstaly nezměněné. Vstupem do modelu je nyní signál inspirační frakce kyslíku FiO_2, tlak na vstupu do dýchacích cest *Paw* a průtok plynu dýchacími cestami *Qaw* (tj. objemový průtok ventilační směsi plynu naměřený ventilátorem). Z modelu byly vypuštěny části týkající se spontánního dýchání. Nová struktura části *Respiration* vychází ze základních konceptů lineárního jednokompartmentového modelu respiračního systému [87] a výměny plynů v průběhu jednotlivých dechů (*simple tidal-ventilation model*) [88]. Konkrétně zde byly implementovány dva podsystémy: Alveolární prostor (*Alveoli*) a Dýchací cesty (*Airways*). Alveolární prostor počítá ze signálu průtoku *Qaw* aktuální objem vzduchu v plicích dostupný pro výměnu krevních plynů a rovněž, na základě informace o FiO_2, aktuální objem kyslíku a z toho vyplývající frakci kyslíku v alveolech. Parciální tlak kyslíku v alveolech je následně odvozen z frakce kyslíku v alveolech a z absolutního

tlaku vzduchu v alveolech, který je odhadován z *Paw*. Parametrem modelu je průtočný odpor dýchacích cest *Raw*. Vzhledem k dostupné informaci o tlaku i průtoku v dýchacích cestách nemusí model uvažovat poddajnost respiračního systému jako parametr. Rolí subsystému dýchacích cest je zahrnout v modelu mrtvý prostor (anatomický, resp. endotracheální kanylu), který ovlivňuje výměnu plynu. Při inspiriu se tak inspirační frakce kyslíku z ventilátoru dostává do alveolárního prostoru, až když aktuální objem dodané ventilační směsi převýší objem mrtvého prostoru *VD*, což je nový parametr modelu.

Finální verze modelu oxygenace nezralého novorozence včetně implementovaných rovnic pro nově vytvořenou část *Respiration*, která byla následně ověřována na sadě získaných klinických dat, je zobrazena v Příloze A této disertační práce.

5 Ověření modelu oxygenace organismu nezralého novorozence

V předchozích kapitolách byl popsán návrh modelu oxygenace nezralého novorozence. Stěžejní částí této disertační práce pak bylo ověření funkčnosti tohoto modelu. První komplexní verze modelu byla nejprve ověřena na datech od jednoho pacienta získaných z databáze. Prvotní ověření modelu oxygenace popisuje kapitola 5.1, která je zaměřena zejména na popis metodologie. Pro správné fungování modelu bylo nezbytné nejprve najít optimální hodnoty vnitřních parametrů modelu, se kterými byl následně simulován výstup modelu v podobě SpO_2 pro porovnání s reálně naměřeným SpO_2 u pacienta. Vzhledem k variabilitě vnitřních parametrů modelu, která byla zjištěna během prvotního ověřování modelu, byla následně provedena citlivostní analýza modelu (kapitola 5.2). Kapitola 5.3 popisuje klinickou studii, jejímž cílem bylo získat klinická data vhodná pro komplexní ověření modelu oxygenace nezralého novorozence a samotné jeho ověření.

5.1 Prvotní ověření modelu oxygenace

Prvotní ověření aktuální verze modelu bylo provedeno na klinických datech poskytnutých firmou Economedtrx (Lake Arrowhead, CA, USA) z jejich databáze. Model byl testován pro nezralého novorozence mužského pohlaví, ve věku 27 dní, vážícího 1019 gramů. Pacient byl na ventilační podpoře plicního ventilátoru AVEA (Vyaire Medical Inc., Mettawa, IL, USA) v módu Volume Assist/Control s nastaveným dechovým objemem 25 mL, dechovou frekvencí 25 dechů/min a hodnotou *PEEP* (pozitivní tlak v dýchacích cestách na konci výdechu) 8 cmH_2O. Automatické řízení frakce kyslíku ve vdechované směsi (FiO_2) nebylo aktivováno, FiO_2 byla řízena manuálně. Časový záznam dechového objemu novorozence měřeného při výdechu (*VTe*) a hodnoty manuálně nastavené FiO_2 byly použity jako vstupy modelu. Pro porovnání výstupu modelu byl využit časový záznam saturace periferní krve kyslíkem (SpO_2). Měřené parametry byly zaznamenány s periodou vzorkování 5 s.

5.1.1 Metody zpracování dat

V časovém záznamu byly identifikovány 3 epizody, ve kterých došlo k výraznému poklesu SpO_2, desaturaci, která časově korelovala se sníženým dechovým úsilím (tzn. poklesem dechového objemu na nulu), kterému předcházelo pravidelné dýchání. Časový úsek každé epizody zahrnoval 2 minuty záznamu před a 4 minuty záznamu po prvním záznamu nulového dechového objemu.

Pro nalezení optimální sady vybraných fyziologických parametrů byl v programovém prostředí Matlab vytvořen optimalizační počítačový program využívající funkci *fminsearch*. Tato funkce umožnila nalezení takových hodnot parametrů modelu,

při kterých byl minimalizován reziduální součet čtverců (Residual Sum of Squares, RSS) mezi SpO_2 jako výstupem modelu a SpO_2 skutečně naměřeným u novorozence.

Postup pro nalezení optimálních parametrů modelu byl nejprve proveden pro každou epizodu zvlášť. Následně byla nalezena jedna optimální sada parametrů, při které byl RSS minimalizován pro všechny tři epizody dohromady. Kromě RSS byla shoda modelu s klinickými údaji hodnocena pomocí koeficientu determinace (R^2). Parametry modelu vybrané pro optimalizaci jsou shrnuty v tabulce 5.1 včetně jejich počátečních a hraničních hodnot.

Tabulka 5.1: Typické hodnoty parametrů a jejich limity použité pro optimalizaci výkonu modelu.

Parametr	Počáteční hodnota	Dolní hranice	Horní hranice
Transportní kapacita krve pro kyslík (mL O_2/dL krve)	0,123	0,097	0,149
Srdeční výdej (mL/s)	3,75	2,50	6,00
Spotřeba kyslíku (mL O_2/s)	0,133	0,100	0,200
Pravý plicní zkrat (%)	17,5	5,0	30,0
2,3-DPG (mmol/L RBCs)	6,095	1,933	10,257
HbF (% z celkové koncentrace hemoglobinu v krvi)	85,2	80,6	99,0
SpO_2 zpoždění (s)	6	4	—
Difuzní odpor (mmHg·s/mL O_2)	100	1	—

* RBCs je zkratka pro červené krvinky

Počáteční hodnoty fyziologických parametrů včetně jejich intervalů byly zvoleny na základě typických hodnot z klinické praxe, které byly dohledány v odborné literatuře a byly prezentovány a popsány v kapitolách 4.1–4.3. Všechny hodnoty fyziologických parametrů byly nastaveny s ohledem na stáří i váhu pacienta. Horní hranice srdečního výdeje, HbF a dolní i horní hranice spotřeby O_2 byly oproti literatuře rozšířeny nebo úplně uvolněny. Zpoždění měření SpO_2 bylo odhadnuto z doby průměrování 8 s, ale horní hranice parametru nebyla stanovena. Rovněž nebyla stanovena horní hranice pro difuzní odpor.

Po simulacích jednotlivých desaturačních epizod byly počáteční hodnoty parametrů pro simulace všech epizod stanoveny jako medián optimálních hodnot parametrů zjištěných při simulacích jednotlivých epizod. Dolní a horní hranice pro simulace všech epizod byly nastaveny v rozmezí hodnot zjištěných pro simulace jednotlivých desaturačních epizod, s výjimkou srdečního výdeje.

5.1.2 Výsledky prvotního ověření modelu

V tabulce 5.2 jsou uvedeny optimální parametry nalezené pro každou desaturační epizodu zvlášť i pro všechny epizody dohromady včetně uvedeného RSS a koeficientu determinace R^2.

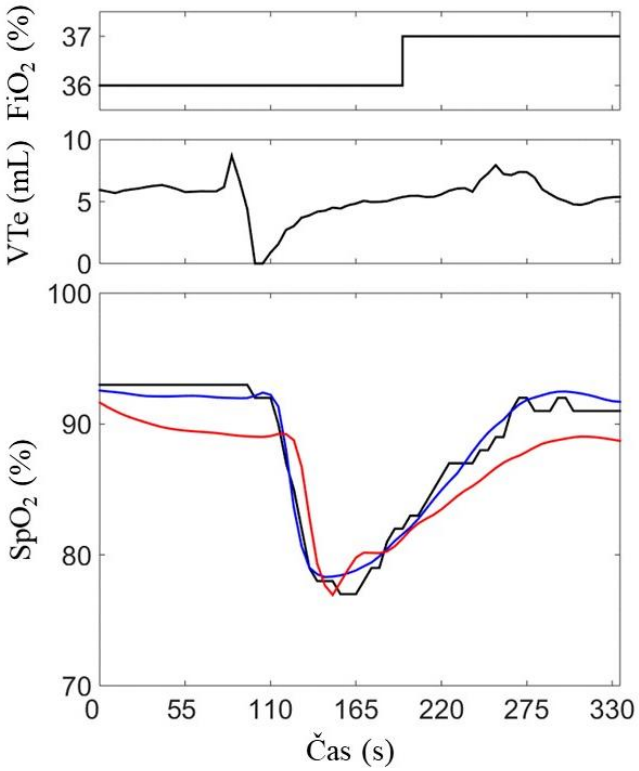
Tabulka 5.2: Optimální hodnoty parametrů modelu při porovnání výstupů modelu s klinickými daty.

Parametr	Epizoda 1	Epizoda 2	Epizoda 3	Všechny epizody
Transportní kapacita krve pro kyslík (mL O_2/dL krve)	0,127	0,120	0,107	0,127
Srdeční výdej (mL/s)	4,97	4,00	5,97	2,52
Spotřeba kyslíku (mL O_2/s)	0,153	0,106	0,165	0,130
Pravý plicní zkrat (%)	24,9	23,8	20,4	23,3
2,3-DPG (mmol/L RBCs*)	8,672	6,744	5,025	6,034
HbF (% z celkové koncentrace hemoglobinu v krvi)	90,7	98,2	99,0	91,6
SpO_2 zpoždění (s)	13,1	20,1	16,6	20,0
Difuzní odpor (mmHg·s/mL O_2)	784	1897	1062	1007
RSS	57	55	87	2209
R^2 (jedna epizoda)	0,971	0,961	0,957	—
R^2 (všechny epizody)	0,753	0,728	0,336	—

* RBCs je zkratka pro červené krvinky

Výsledky ukazují úspěšnou shodu výstupu modelu s klinickými údaji v případě simulací jedné desaturační epizody s R^2 větším než 0,95. Optimální hodnoty parametrů byly nalezeny v rozmezí ±2 směrodatných odchylek od typické hodnoty pro transportní kapacitu krve pro kyslík a pro koncentraci 2,3-DPG v červených krvinkách. Optimalizační program odhadl vysokou HbF, která souvisí s posunem křivky OHDC doleva. Plicní zkrat byl konzistentně odhadován v rozmezí 20–25 %. V případě souboru parametrů pro všechny epizody model poskytl dobrou aproximaci epizody 1 a epizody 2 s R^2 větším než 0,7, ale nedokázal aproximovat epizodu 3 (R^2 menší než 0,4). U simulací se sadou parametrů pro jednu epizodu je celková RSS tří epizod přibližně 11krát nižší než celková RSS simulací se sadou parametrů pro všechny epizody.

Simulace jedné desaturační epizody s parametry určenými pro danou epizodu i pro všechny tři epizody dohromady včetně porovnání s klinickým záznamem SpO_2 je zobrazena na obrázku 5.1. Výsledky byly publikovány v [89].



Obr. 5.1: Porovnání výstupů modelu s klinickými daty pro jednu desaturační epizodu. Spodní graf ukazuje průběh saturace periferní krve kyslíkem naměřené na novorozenci (černě), modelované s optimální sadou parametrů pro danou epizodu (modře) a modelované s optimální sadou parametrů pro všechny tři epizody dohromady (červeně). Jako vstupy modelu byly použity záznamy inspirační frakce kyslíku (horní graf) a dechového objemu měřeného při výdechu (prostřední graf).

5.2 Citlivostní analýza

Chování modelu oxygenace nezralého novorozence závisí, kromě vstupních dat v podobě inspirační frakce kyslíku a dechového vzoru pacienta, na vnitřních parametrech modelu, které byly definovány v kapitolách 4.1–4.3. Optimální hodnoty parametrů byly dohledány v dostupných neonatologických klinických datech, nicméně jsou individuální a mohou se u každého novorozence lišit, nikoli pouze v závislosti na hmotnosti, věku či gestačním stáří v době porodu. V kapitole 5.1 bylo provedeno prvotní ověření modelu oxygenace nezralého novorozence na klinických datech získaných z databáze, kdy bylo dohledáváno i optimální nastavení fyziologických parametrů pro jednotlivé desaturační epizody. Z výsledků v kapitole 5.1 vyplynulo, že nezbytným krokem pro pochopení činnosti modelu a vlivu jednotlivých definovaných parametrů na výstupní signál je provedení citlivostní analýzy.

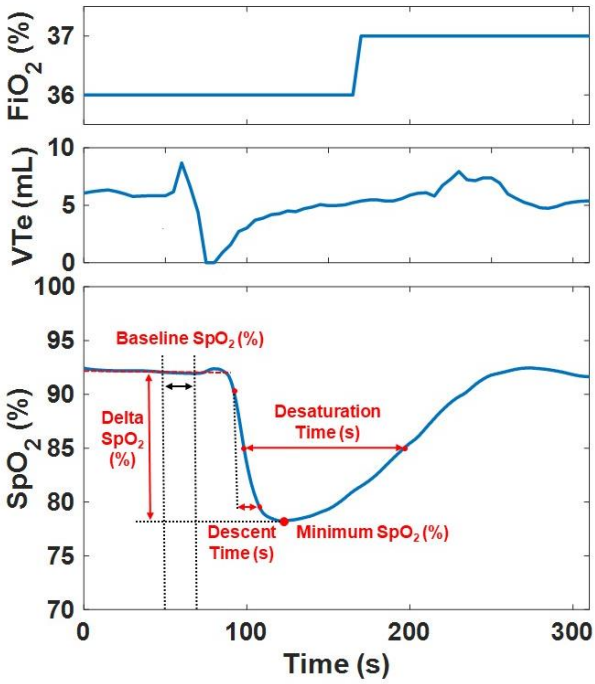
Pro náhodně vygenerované hodnoty osmi interních fyziologických parametrů byla provedena víceparametrová citlivostní analýza s využitím Monte Carlo simulací. Vliv parametrů na model byl vyhodnocen s využitím pěti charakteristik výstupního signálu.

5.2.1 Metody zpracování dat pro citlivostní analýzu modelu

Pro účely citlivostní analýzy byla použita simulace trvající 310 sekund zahrnující jednu desaturační epizodu v důsledku apnoické pauzy. Desaturační epizoda byla modelována na základě klinických dat nezralého novorozence mužského pohlaví, stáří 27 dnů a vážícího 1019 gramů, dle předběžného ověření modelu oxygenace nezralého novorozence v kapitole 5.1.

Vstupem modelu byly signály inspirační frakce kyslíku (FiO_2) a vydechovaného dechového objemu (*VTe*), výstupem modelu byl signál periferní saturace krve kyslíkem (SpO_2), viz obrázek 5.2. Pro citlivostní analýzu bylo definováno pět charakteristik výstupního signálu modelu v podobě SpO_2, jejichž hodnoty byly zkoumány v závislosti na nastavení vnitřních fyziologických parametrů modelu. Charakteristiky jsou zobrazeny na obrázku 5.2 a definovány níže:

- *Minimum* SpO_2 – nejnižší dosažená hodnota SpO_2 během desaturace
- *Baseline* SpO_2 – hodnota SpO_2 před začátkem desaturace
- *Delta* SpO_2 – velikost poklesu SpO_2 během desaturace
  (tzn. *Baseline* SpO_2 – *Minimum* SpO_2)
- *Descent Time* – rychlost nástupu desaturační epizody, vyhodnocená jako čas potřebný k poklesu SpO_2 z 90 na 10 % hodnoty *Delta* SpO_2
- *Desaturation Time* – délka trvání desaturace, vyhodnocená jako čas, po který byla hodnota SpO_2 nižší než 50 % hodnoty *Delta* SpO_2



Obr. 5.2: Epizoda desaturace použitá pro citlivostní analýzu. Vstupy modelu v podobě inspirační frakce kyslíku FiO_2 (horní graf) a vydechovaného dechového objemu *VTe* (prostřední graf) byly získány z dostupných klinických údajů. Vliv vnitřních parametrů počítačového modelu na výstup modelu v podobě saturace krve kyslíkem SpO_2 (spodní panel) byl vyhodnocen pomocí vybraných charakteristik signálu (červeně).

Citlivostní analýza vyhodnocovala vliv osmi interních fyziologických parametrů modelu, které jsou shrnuty v tabulce 5.3, na výstupní signál SpO_2 krátce před vznikem a během desaturační epizody.

Citlivostní analýza byla založena na Monte Carlo simulacích; celkem bylo vygenerováno 100 různých vektorů složených z náhodně vygenerovaných hodnot zkoumaných vnitřních parametrů modelu rovnoměrně rozložených (angl. uniform distribution) v rámci mezí definovaných v tabulce 5.3. Horní a spodní limity parametrů modelu byly nastaveny podle typických hodnot parametrů a jejich variability dohledaných v neonatální literatuře [6, 41, 73] a oproti limitům nastaveným pro prvotní ověření modelu uvedených v tabulce 5.1 byly mírně aktualizovány i s ohledem na výsledky prvotního ověření. Pro nedefinované limity z tabulky 5.1 zde byly limity doplněny. Mírně byla rozvolněna horní hranice srdečního výdeje, byla definována horní hranice pro zpoždění měření SpO_2 a pro difuzní odpor byla zvýšena spodní hranice a horní hranice byla definována. Simulace citlivostní analýzy byly připraveny, simulovány i vyhodnoceny v programovém prostředí Matlab–Simulink, Sensitivity Analysis Tool (MathWorks, Natick, USA). Vztahy mezi parametry a výstupním signálem byly zobrazeny pomocí bodových grafů (angl. scatter plot) a analyzovány pomocí lineární korelace, standardizované regrese a částečné/parciální korelace.

Tabulka 5.3: Limity vnitřních fyziologických parametrů modelu použitých pro citlivostní analýzu.

Parametr	Symbol	Spodní limit	Horní limit
Transportní kapacita krve pro kyslík (mL O_2/mL krve)	*MAXX*	0,097	0,149
2,3-DPG (mmol/L RBCs*)	*cDPG*	1,933	10,257
HbF (% z celkové koncentrace hemoglobinu v krvi)	*xHbF*	80,6	99,0
Srdeční výdej (mL/s)	*FB*	2,5	6,3
Spotřeba kyslíku (mL O_2/s)	*k*	0,1	0,2
Pravý plicní zkrat (%)	*S3*	5	30
Difuzní odpor (mmHg·s/mL O_2)	R_{diff}	58	873
SpO_2 zpoždění (s)	$DelaySpO_2$	0	30

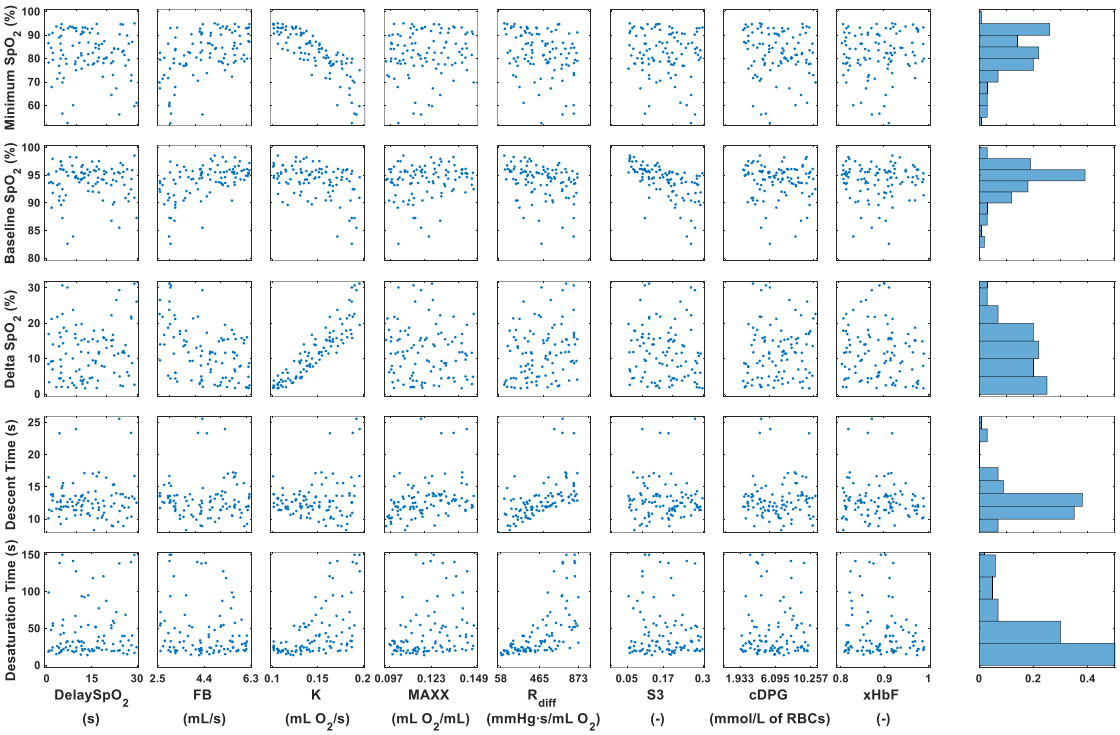
*RBCs je zkratka pro červené krvinky

5.2.2 Výsledky citlivostní analýzy

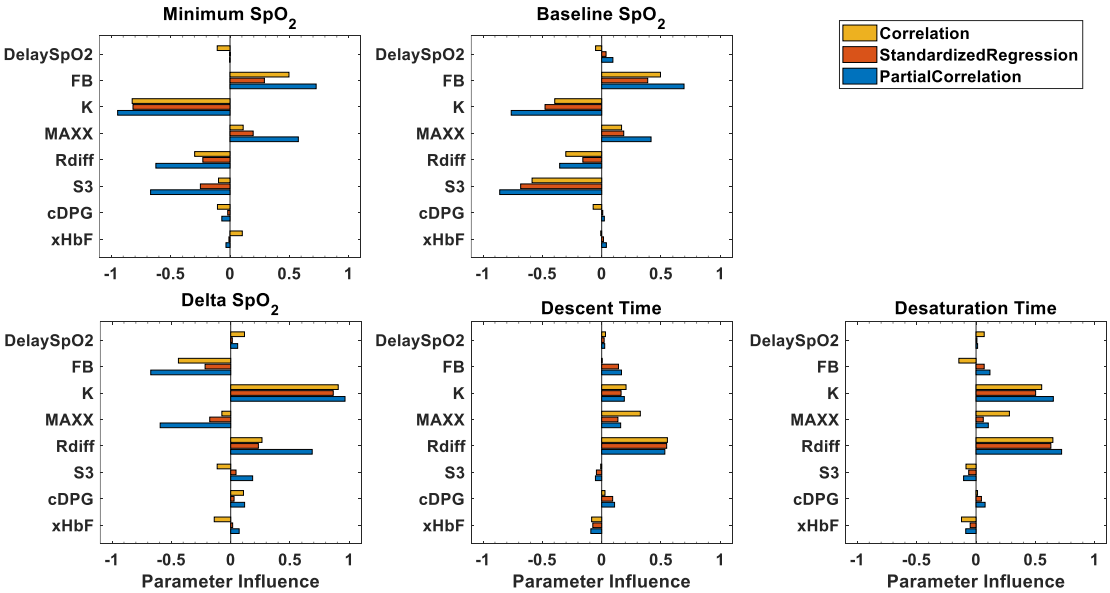
Výsledky víceparametrové citlivostní analýzy pomocí simulací Monte Carlo jsou zobrazeny na obrázcích 5.3 a 5.4. Bodové grafy na obrázku 5.3 ukazují vztahy mezi hodnotami jednotlivých zkoumaných vnitřních parametrů modelu a hodnotami vybraných charakteristik výstupního signálu SpO_2 modelu. Z bodových grafů lze pro určité vnitřní parametry modelu a charakteristiky výstupního signálu vypozorovat jejich systematickou závislost. Histogramy ukazují rozdělení vybraných charakteristik výstupu modelu při testování s rovnoměrně rozloženými vnitřními parametry. Tornádové grafy na obrázku 5.4 shrnují a porovnávají systematický vliv jednotlivých vnitřních parametrů na vybrané charakteristiky výstupu modelu pomocí lineární korelace, standardizované regrese a parciální korelace.

Nejvlivnějším vnitřním parametrem je spotřeba kyslíku ve tkáni (k), která systematicky ovlivňuje jak absolutní minimum SpO_2, tak pokles SpO_2 (*Delta* SpO_2) během apnoe. Vysoká hodnota parametru spotřeby kyslíku v modelu znamená silnější desaturaci projevující se jak nižším absolutním minimem signálu SpO_2, tak výraznějším poklesem SpO_2. Obě charakteristiky výstupního signálu jsou rovněž ovlivněny srdečním výdejem (FB), který systematicky ovlivňuje také hodnotu signálu SpO_2 před nástupem desaturace (*Baseline* SpO_2). Z dalších vnitřních zkoumaných parametrů ovlivňuje pravý plicní zkrat (S3) nepřímo hodnotu signálu SpO_2 před nástupem desaturace (*Baseline* SpO_2) a difuzní odpor (R_{diff}) přímo rychlost rozvoje a délku trvání desaturace (*Descent Time,* resp. *Desaturation Time*). Na druhé straně simulace neprokázaly zásadní vliv zkoumaných parametrů OHDC, relativní koncentrace HbF a 2,3-DPG na žádnou charakteristiku výstupního signálu SpO_2.

Výsledky citlivostní analýzy byly publikovány v [90].



Obr. 5.3: Bodové grafy ukazují vztahy a případnou systematickou závislost mezi jednotlivými zkoumanými vnitřními parametry modelu (osa x) a vybranými charakteristikami výstupního signálu SpO_2 modelu (osa y). Histogramy ukazují rozložení hodnot vybraných charakteristik signálu.



Obr. 5.4: Porovnání systematického vlivu osmi vnitřních parametrů modelu na pět vybraných charakteristik výstupního signálu modelu.

5.3 Ověření modelu na klinických datech

Stěžejní částí této disertační práce je ověření modelu oxygenace nezralých novorozenců na klinických datech. V kapitole 2 byl popsán počítačový model oxygenace nezralých novorozenců převzatý z literatury či předchozích prací a v kapitole 4 byla popsána všechna rozšíření a doplnění modelu. V kapitole 5.1 bylo popsáno prvotní ověření modelu na klinických datech získaných z databáze. Tato data však nebyla pro komplexní ověření modelu dostačující, zejména kvůli vzorkování vstupních i výstupních signálů po 5 sekundách. Proto byla provedena klinická studie za účelem získání plnohodnotnějších klinických dat, které umožní kvalitnější a přesnější ověření modelu oxygenace nezralých novorozenců.

5.3.1 Metody získání klinických dat

Pro získání klinických dat byla provedena prospektivní studie, která probíhala na Jednotce intenzivní a resuscitační péče Novorozeneckého oddělení Gynekologicko-porodnické kliniky 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole. Primárně se jednalo o randomizovanou zkříženou klinickou studii, jejímž cílem bylo zjistit vliv nastavení doby průměrování SpO_2 na automatické řízení inspirační frakce kyslíku a stav oxygenace nezralých novorozenců [91]. Novorozenci byli monitorováni v průběhu běžné péče, každých 12 hodin byla na plicním ventilátoru přenastavena doba průměrování signálu SpO_2 pro řízení oxygenace automatickým systémem PRICO (angl. PRedictive Intelligent Control of Oxygenation, Vyaire Medical, Mettawa, USA). Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole a 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze (referenční číslo EK-1548/21 ze dne 1. prosince 2021). Před zařazením pacientů do studie byl vyžadován a obdržen písemný informovaný souhlas rodičů. Studie byla prospektivně registrována v databázi ClinicalTrials.gov (NCT05274386).

Studovaná skupina

Klinická studie probíhala od února do prosince 2022, kdy bylo celkem sledováno 10 novorozenců. Během uvedeného období splnilo kritéria pro zařazení do studie 11 novorozenců, osloveno bylo ale pouze 10 rodičů, pro jejichž děti byly v danou chvíli k dispozici plicní ventilátory se systémem pro sběr dat.

Do klinické studie mohli být zařazeni kojenci, jejichž porodní hmotnost byla menší než 1 500 g, neměli žádné vrozené vady, byli ve věku alespoň 2 týdnů a vyžadovali podporu dýchání s přidanou koncentrací kyslíku. Podmínka minimálního stáří kojenců alespoň 2 týdny při zařazení do studie je v souladu se standardy Novorozeneckého oddělení Gynekologicko-porodnické kliniky 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, protože zde lékaři automatické řízení inspirační frakce kyslíku plicním ventilátorem (A-FiO_2) v akutní fázi po narození rutinně nepoužívají.

Většina zařazených pacientů byli kojenci s extrémně nízkou porodní hmotností pod 1 000 g (ELBW – Extremely Low BirthWeight) ve věku maximálně 24 dnů při zařazení do klinické studie. Všichni novorozenci byli v době vstupu do studie podporováni pomocí neinvazivní plicní ventilace NCPAP (Nasal Continuous Positive Airway Pressure, kontinuální pozitivní přetlak v dýchacích cestách generovaný prostřednictvím nosních kanyl). Tři novorozenci byli v průběhu klinické studie intubováni z důvodu zhoršení zdravotního stavu. Tato data pak byla použita pro ověření modelu v této disertační práci.

Pro ověření modelu oxygenace nezralého novorozence bylo potřeba získat klinická data od novorozenců, kteří byli ventilováni prostřednictvím invazivní umělé plicní ventilace, která bude dále v disertační práci popisována pomocí zkratky CMV (Conventional Mechanical Ventilation). Pro potřeby ověření modelu oxygenace nezralého novorozence je potřeba přesně monitorovat množství kyslíku dodaného do dýchacích cest novorozence či spontánně vdechnutého, což umožňují pouze invazivní ventilační módy, kdy je novorozenec zaintubovaný. Vzhledem k současným trendům v neonatologii je ale snaha nezralé novorozence co nejdříve napojovat na neinvazivní umělou plicní ventilaci. Proto z 10 pacientů zařazených do klinické studie byla pro účely ověření modelu oxygenace nezralého novorozence v této disertační práci využita data pouze tří pacientů, kteří ve sledovaném období 30 dnů byli alespoň na nějakou dobu intubováni a napojeni na CMV. Celkem bylo od tří pacientů využito 96 hodin klinických dat, což odpovídalo cca 4,5 % záznamu. Po zbylou dobu klinické studie byli pacienti ventilováni neinvazivními ventilačními módy NCPAP, HFNC (High-Flow Nasal Cannula, vysokoprůtoková nosní kanyla) a NIPPV (Noninvasive Positive Pressure Ventilation, neinvazivní přerušovaná ventilace pozitivním tlakem). Další podrobnosti o pacientech jsou uvedeny v tabulce 5.4.

Tabulka 5.4: Charakteristika pacientů, jejichž data byla využita pro ověření modelu.

	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3
Pohlaví	muž	žena	muž
Váha v době porodu (g)	690	900	580
Gestační věk v době porodu (týden+den)	27+2	29+0	25+1
Věk při zahájení studie (den)	24	23	17
Váha při zahájení studie (g)	985	1005	630
Výška při zahájení studie (cm)	34	37	28
Ventilační módy v průběhu studie NCPAP/HFNC/NIPPV/CMV (%)	47/28/18/7	85/10/0/5	85/10/3/2
Celkový čas CMV (hodiny)	48,5	35,5	12,5
Celkový čas studie (den)	30	30	30

V průběhu klinické studie byly u pacientů použity dva různé módy CMV. Dechové úsilí Pacienta 3 bylo podporováno ventilačním režimem SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation, synchronizovaná intermitentní zástupová ventilace). Tento režim umožňuje pacientovi spontánně dýchat a dále poskytuje tzv. synchronizované zástupové dechy, které jsou podle dechové frekvence pacienta synchronizovány s jeho inspiračním úsilím, nebo mají charakter plně kontrolovaných dechů [92]. Zbylí dva pacienti byli podporováni ventilačním režimem SIPPV (Synchronised Intermittent Positive Pressure Ventilation, synchronizovaná tlakově řízená umělá plicní ventilace), který podporuje každé inspirační úsilí pacienta dle nastaveného inspiračního času.

Pacienti byli ze studie vyřazeni, pokud již nepotřebovali zvýšenou inspirační frakci kyslíku, byli přeloženi na jiné oddělení nebo ukončili plánovanou 30denní intervenci klinické studie. Všichni novorozenci, jejichž data byla využita v disertační práci, ukončili studii po 30 dnech monitorování a v jejím průběhu nenaplnili jiné kritérium pro ukončení studie.

Průběh klinické studie

Cílem prospektivní randomizované zkřížené klinické studie bylo primárně zjistit vliv nastavení doby průměrování SpO_2 na automatické řízení inspirační frakce kyslíku a stav oxygenace nezralých novorozenců. Po zařazení pacienta do klinické studie byl pacient připojen na plicní ventilátor Acutronic fabian (Vyaire Medical, Mettawa, USA) s dostupným systémem pro A-FiO_2 a systémem pro sběr dat. Novorozenci byli sledováni v rámci běžné péče a na plicním ventilátoru jim bylo v pravidelných intervalech měněno nastavení průměrovacího času signálu SpO_2, na jehož základě docházelo k automatickému řízení inspirační frakce kyslíku. Nastavení průměrovacího času SpO_2 se měnilo každých 12 hodin (v 10 hodin dopoledne a ve 22 hodin večer). U pacientů se střídaly tři průměrovací časy (2–4, 10 a 16 s, resp. krátký, střední a dlouhý průměrovací čas). Pořadí průměrovacích časů bylo pro každého pacienta jiné dle předem určeného náhodného pořadí. Přidělená sekvence průměrovacích časů byla složena z vyvážených bloků, takže každý pacient vystřídal všechny tři průměrovací časy dvakrát za tři dny. Všechny ostatní aspekty péče byly dle standardů Novorozeneckého oddělení Gynekologicko-porodnické kliniky 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole. Standardům oddělení odpovídalo i nastavení automatického řízení oxygenace na plicním ventilátoru, kdy cílové rozmezí SpO_2 bylo nastaveno dle aktuálního gestačního stáří novorozence (<29 týdnů: 88–92 %, 29–33 týdnů: 90–94 %, 34–36 týdnů: 92–96 %, >36 týdnů: 95–98 %). Maximální délka zařazení jednoho pacienta do studie byla 30 dní.

Po zařazení do klinické studie byla každému pacientovi přidělena předem připravená sada formulářů (CRF – Case Report Forms), které vyplňovali lékaři Novorozeneckého

oddělení Gynekologicko-porodnické kliniky 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole. Formuláře shromažďovaly základní informace o pacientovi (angl. Subject Baseline) jako např. jeho identifikační číslo, datum zařazení do studie, datum narození, pohlaví, váhu v době narození i při zařazení do studie, aktuální i předchozí módy ventilační podpory a její trvání apod. Další formuláře shromažďovaly všechny významné události (angl. Study Events), které v průběhu klinické studie nastaly, jako např. odpojení pacienta od automatického řízení inspirační frakce kyslíku, intubace pacienta, operační zákroky, přesuny pacienta, ale i opomenutí změny průměrovacího času apod., a důvody pro ukončení studie (angl. Study Exit). Každý pacient měl přidělený individuální formulář (Intervention Order/Randomization), který obsahoval přesný rozpis pořadí průměrovacích časů náhodně vygenerovaných pro každého pacienta zvlášť a časů pro jejich změnu. Do tohoto formuláře lékaři ručně doplňovali přesné datum a čas změny průměrovacího času a také aktuální ventilační mód a gestační stáří pacienta.

Pro zpracování dat byla z vyplněných formulářů poskytnuta plně anonymizovaná klinická data.

Použité přístroje

Všichni pacienti zařazení do studie byli připojeni na plicní ventilátor Acutronic fabian (Vyaire Medical, Mettawa, USA), který je zobrazený na obrázku 5.5. Celkem byly pro klinickou studii vyhrazeny dva plicní ventilátory, které obsahovaly kompletní sadu nabízených ventilačních režimů, invazivních, neinvazivních i vysokofrekvenčních, aby bylo možné pokrýt daným plicním ventilátorem péči o pacienta po celou dobu klinické studie. Oba plicní ventilátory disponovaly systémem pro A-FiO_2 PRICO (PRedictive Intelligent Control of Oxygenation), který je k dispozici pro všechny ventilační režimy.

Obr. 5.5: Plicní ventilátor Acutronic fabian (Vyaire Medical, Mettawa, USA). Převzato z [93].

Systém PRICO monitoruje SpO_2 každou sekundu pomocí integrovaného pulzního oxymetru Masimo (Masimo Set® SpO_2 sensor, Masimo Corporation, Irvine, CA, USA). Na základě váženého průměru SpO_2 se každých 30 s provede úprava FiO_2. Pokud se SpO_2 nachází v cílovém pásmu, je FiO_2 upraveno o ±1 % směrem ke středu. Pokud je SpO_2 mimo cílové pásmo, je FiO_2 upraveno o ±1–10 %. Výše úpravy je založena na patentovaném algoritmu, který zohledňuje předpokládanou reakci na změnu kyslíku. Navíc, když se SpO_2 pohybuje mimo cílové pásmo, provede se počáteční úprava FiO_2 a znovu se spustí 30sekundová perioda. Za určitých podmínek (pokles SpO_2, překročení parametrů nastavených lékařem atd.) se systém vrátí k manuálnímu řízení FiO_2. Automatické řízení FiO_2 je znovu spuštěno, pokud podmínka pomine nebo po opětovné aktivaci lékařem [91, 93].

Na oba plicní ventilátory byl dokoupen a nainstalován software pro odesílání klinických dat z plicního ventilátoru AcuLink (Acutronic Medical Systems AG, Švýcarsko). Data byla z plicního ventilátoru odesílána sériovou linkou prostřednictvím rozhraní RS-232. Každé 2 sekundy byla odesílána trendová data ve formátu ASCII, která obsahovala více než 180 parametrů. Plicní ventilátor odesílal měřené hodnoty (např. špičkový inspirační tlak, *PEEP*, minutový objem, dechovou frekvenci, FiO_2, SpO_2 atd.), nastavené parametry plicního ventilátoru (ventilační mód, nastavené parametry ventilačních režimů, nastavené FiO_2, limitní hodnoty SpO_2 či PRICO) a alarmové zprávy. Dále plicní ventilátor odesílal každých 400 ms datový paket, který obsahoval měřené hodnoty objemu, tlaku, průtoku a $etCO_2$ na vstupu do dýchacích cest a hodnoty pletysmografické křivky po 8 ms. Tato data budou dále v disertační práci nazývána jako křivky. Z těchto dat byly následně interpretovány časové průběhy parametrů se vzorkovací frekvencí 125 Hz.

Sběr dat

Plicní ventilátor odesílal klinická data v režimu online. Se vzorkovací frekvencí 0,5 Hz odesílal trendová data a se vzorkovací frekvencí 125 Hz odesílal křivky. Z tohoto důvodu bylo nezbytné, aby k ventilátoru byl nepřetržitě po celou dobu klinické studie (max. 30 dní u jednoho pacienta) připojen notebook pro čtení a ukládání klinických dat. Data byla z plicního ventilátoru do notebooku přenášena po sériové lince datovým kabelem RS-232/USB. V nastavení notebooku bylo zajištěno, aby nedošlo v průběhu celé studie k žádným softwarovým aktualizacím ani jiným událostem, které by způsobily vypnutí či restart počítače a přerušily by tak nahrávání klinických dat.

Klinická data byla ukládána přímo na notebook Fakulty biomedicínského inženýrství Českého vysokého učení technického v Praze. Klinická data byla plně anonymizovaná, označená pouze identifikačním číslem pacienta (dále ID). Klíč k identifikaci pacienta měli k dispozici pouze lékaři ve Fakultní nemocnici v Motole.

Softwarová aplikace pro vyčítání dat z plicního ventilátoru

Použité plicní ventilátory obsahovaly komerční software AcuLink (Acutronic Medical Systems AG, Švýcarsko), který umožňoval odesílání klinických dat z ventilátoru. Nicméně k tomuto softwaru neexistuje žádný komerční program, který by bylo možné nainstalovat na počítač a data z plicního ventilátoru jednoduše stahovat. Firma Acutronic k softwaru pouze vytvořila dokument s komunikačním protokolem [94], kde specifikuje výstupní formát dat. Proto byla v rámci disertační práce vytvořena softwarová aplikace, která umožňuje čtení a ukládání surových klinických dat z plicního ventilátoru.

Hlavním požadavkem na softwarovou aplikaci pro vyčítání klinických dat z plicního ventilátoru byla jednoduchost obsluhy, protože vzhledem k nemocničnímu provozu a nemožnosti plánovat vstup pacientů do klinické studie s časovým předstihem, bylo nutné, aby byli sami lékaři schopni spolehlivě spustit ukládání dat v minimálním čase s minimálním úsilím.

Softwarová aplikace byla vytvořena v programovém prostředí Matlab R2021b (MathWorks, Natick, USA) s využitím interaktivního vývojového prostředí App Designer. Vzhled úvodního okna po otevření softwarové aplikace je zobrazen na obrázku 5.6.

Obr. 5.6: Vzhled softwarové aplikace pro čtení a ukládání klinických dat z plicních ventilátorů Acutronic Fabian.

Ovládání aplikace je velmi jednoduché a intuitivní a zároveň k ní byl vytvořen krátký návod, který byl vytištěn u obou notebooků a je vložen jako Příloha B této práce. Ovládání aplikace a vysvětlení jednotlivých funkčních bloků je uvedeno níže:

Krok 1: Otevření softwarové aplikace. Po zapnutí notebooku a propojení notebooku s plicním ventilátorem bylo potřeba spustit softwarovou aplikaci pro načítání dat z plicního ventilátoru. Okamžikem spuštění aplikace již došlo k automatickému nastavení dostupného portu sériové linky a nastavení přenosové rychlosti pro čtení dat.

Krok 2: Zadání ID pacienta. Následně bylo potřeba do aplikace zadat ID pacienta v číselném formátu. Toto číslo zároveň sloužilo lékařům FN Motol jako jednoznačný klíč k identifikaci pacienta, pro další zpracování dat ale zajišťovalo pacientům plnou anonymizaci.

Krok 3: Stisknutí tlačítka „PREPARE“. Stisknutím tohoto tlačítka došlo k vytvoření složky v notebooku, do které byla následně ukládána klinická data z plicního ventilátoru. Název složky zahrnoval datum a čas vytvoření složky i ID pacienta a byl ve formátu „dd_MMM_yyyy_HH_mm_ss_ID“. Následně došlo k deaktivaci tlačítka „PREPARE“ a aktivaci tlačítka „START“.

Krok 4: Stisknutí tlačítka „START“. Stisknutí toho tlačítka vyvolalo spuštění toku dat z plicního ventilátoru do notebooku po sériové lince. Komunikace se sériovým portem probíhala prostřednictvím příkazu *serialport*. Data byla čtena pomocí funkce *read* po 8 000 bytech ve formátu *uint8* a ukládána do mezipaměti. Přibližně každou hodinu byla klinická data z mezipaměti uložena do textového souboru se specifickým názvem ve formátu „ID_dd_MMM_yyyy_HH_mm_ss.txt“, kdy datum a čas odpovídal datu a času uložení daného hodinového souboru. V případě 30denního trvání klinické studie u jednoho pacienta bylo uloženo více než 700 souborů o velikosti každého souboru více než 14 MB. Po stisknutí tlačítka „START“ bylo toto tlačítko deaktivováno a došlo k aktivaci tlačítka „STOP“.

Krok 5: Kontrola načítání dat. Po spuštění nahrávání dat i v celém průběhu nahrávání dat byli lékaři instruováni, aby kontrolovali funkčnost softwarové aplikace a načítání dat. Kontrola spočívala pouze v kontrole času nahrávání, který se načítal dle reálného času, a v kontrole posunu dat v grafu v okně s názvem Ověření toku dat. Kontrola probíhala při spuštění softwarové aplikace a při každé změně průměrovacího času, tzn. po 12 hodinách, příp. při nenadálých událostech, které by mohly ovlivnit funkčnost notebooku.

Krok 6: Stisknutí tlačítka „STOP“. Tímto tlačítkem došlo k ukončení čtení dat z plicního ventilátoru, uzavření sériové komunikace a uložení všech zbývajících klinických dat do posledního textového souboru.

Předzpracování dat

Po ukončení klinické studie u každého pacienta byla z notebooku stažena složka se všemi hodinovými textovými soubory, které obsahovaly surová klinická data. Data byla uložena jako řetězec znaků v hexadecimální soustavě. Příklad uloženého řetězce znaků pro trendová data a křivky je v Příloze C této práce. Data byla nejprve přeložena z hexadecimální soustavy do soustavy decimální. Následně byla data rozdělena na trendová data a křivky. Řetězec znaků začínal trendovými daty (nová data každé 2 sekundy). Řetězec znaků pro trendová data v decimální soustavě byl rozkódován dle ASCII tabulky do podoby níže:

01=1.0|02=0.9|03=-32765|04=3.9|05=0.4|06=107.0|07=2.626|08=-32765|09=65.5|10=-32765|11=-32765|12=0|13=40|14=-32765|15=65.5|16=-32765|17=-32765|18=-32765|19=-32765|20=21.0|21=-32765|22=-32765|23=15.136|24=8.000…….

Svislé čáry oddělovaly jednotlivé uložené parametry, hodnoty před rovnítkem označovaly kód parametru, hodnoty za lomítkem pak jeho hodnotu. Celkem bylo ve zprávě zakódováno více než 180 parametrů, jejichž příklady byly uvedeny výše v podkapitole Použité přístroje.

Po trendových datech následovalo 5 datových paketů pro křivky (nová data každých 400 ms). Každý datový paket obsahoval 50 hodnot měřených po 8 milisekundách celkem pěti parametrů (objemu, tlaku, průtoku a $etCO_2$ na vstupu do dýchacích cest a pletysmografické křivky).

Trendová data i křivky byly následně uloženy přesně v hodinových intervalech do tabulkového formátu .csv a také do formátu .mat, který byl využíván pro následné zpracování a analýzu dat. Každý hodinový soubor s trendovými daty obsahoval 1 800 řádků dat, kdy každý řádek měl přidělený přesný datum a čas a ve sloupcích byly hodnoty všech dostupných parametrů. Každý hodinový soubor s křivkami obsahoval 450 000 řádků opět s přiděleným přesným časem a datem každého vzorku. Sloupce obsahovaly 5 dostupných parametrů. V případě 30denního trvání klinické studie u jednoho pacienta bylo uloženo více než 700 souborů trendových dat a stejný počet souborů s křivkami.

5.3.2 Metody ověření modelu na klinických datech

Model oxygenace nezralého novorozence byl ověřen celkem na 21 desaturačních epizodách od 3 pacientů, kteří byli v průběhu 30denní klinické studie alespoň na nějaký čas napojeni na CMV s aktivním automatickým řízením inspirační frakce kyslíku. Ověření modelu na klinických datech probíhalo dle metodologie prvotního ověření modelu na datech z databáze uvedené v kapitole 5.1 s drobnými úpravami. Pro toto ověření byl doupraven model oxygenace nezralého novorozence do finální podoby dle popisu v kapitole 4.5. Úpravy modelu po prvotním ověření byly nezbytné zejména z důvodu změny charakteru vstupních dat. Pro prvotní ověření byl vstupem modelu kromě inspirační frakce kyslíku vydechovaný dechový objem novorozence zaznamenaný po 5 sekundách. Pro komplexní ověření modelu se podařilo získat data průtoku a tlaku na vstupu do dýchacích cest se vzorkovací frekvencí 125 Hz, takže byl model upraven tak, aby vstupem modelu mohla být rovnou získaná data bez dalších úprav a výpočtů. Inspirační frakce kyslíku byla zaznamenána se vzorkovací frekvencí 0,5 Hz stejně jako periferní saturace krve kyslíkem pro porovnání výstupu modelu.

Zpracování dat

V časových záznamech bylo identifikováno celkem 21 desaturačních epizod, ve kterých došlo k výraznému poklesu SpO_2, který časově koreloval se sníženým dechovým úsilím. Rozdílem oproti prvotnímu ověření bylo, že byly využity nejen desaturační epizody v důsledku apnoických pauz (tzn. při poklesu dechového objemu na nulu), ale i při dočasně sníženém dechovém objemu. Časový úsek každé epizody byl oproti prvotnímu ověření delší a zahrnoval cca 3 minuty záznamu před a 5 minut záznamu po minimu SpO_2 v desaturační epizodě.

Následně byl analogicky k postupu v kapitole 5.1 opět využit optimalizační počítačový program v programovém prostředí Matlab využívající funkci *fminsearch* pro nalezení optimální sady vybraných fyziologických parametrů. Na základě výsledků citlivostní analýzy v kapitole 5.2 byly z optimalizačního programu vyřazeny parametry koncentrace HbF a 2,3-DPG, u kterých se neprokázal prakticky žádný vliv na výstupní signál. Naopak po úpravě modelu bylo nutné přidat parametr pro objem mrtvého prostoru endotracheální trubice a dýchacích cest. Parametry modelu vybrané pro optimalizaci jsou shrnuty v tabulce 5.5 včetně jejich počátečních a hraničních hodnot. Hodnoty parametrů jsou obdobné parametrům z prvotního ověření uvedených v tabulce 5.1, nicméně pro správnou funkci modelu bylo nutné počáteční hodnoty některých parametrů individualizovat na konkrétního pacienta a horní hranice dvou parametrů mírně rozvolnit. Dále byly doplněny horní hranice pro parametry, které je neměly pro prvotní ověření definované.

Tabulka 5.5: Typické hodnoty parametrů a jejich limity použité pro optimalizaci výkonu modelu. Parametry byly individualizovány pro jednotlivé pacienty označené P1–P3.

Parametr	Počáteční hodnota (P1/P2/P3)	Dolní hranice (P1/P2/P3)	Horní hranice (P1/P2/P3)
Transportní kapacita krve pro kyslík (mL O_2/dL krve)	0,123/0,230/0,230	0,100/0,100/0,100	0,130/0,300/0,300
Srdeční výdej (mL/s)	3,75/5,00/2,40	2,00/2,00/2,00	6,00/6,00/6,00
Difuzní odpor (mmHg·s/mL O_2)	100/50/100	0/0/0	1E5/1E5/1E5
Spotřeba kyslíku (mL O_2/s)	0,133/0,200/0,133	0,100/0,100/0,100	0,200/0,300/0,200
Pravý plicní zkrat (%)	17,5/12,0/17,5	0,0/0,0/0,0	30,0/30,0/30,0
SpO_2 zpoždění (s)	6/20/10	0,001/0,001/0,001	30/30/30
Mrtvý prostor endotracheální trubice a dýchacích cest (mL)	2/2/2	0/0/0	10/10/10

Vzhledem k většímu počtu desaturačních epizod byly nalezeny optimální vnitřní fyziologické parametry pouze pro každou epizodu zvlášť. Shoda modelu oxygenace s klinickými údaji byla opět hodnocena pomocí reziduálního součtu čtverců RSS a koeficientu determinace R^2. Navíc byla shoda modelu oxygenace s klinickými údaji popsána dalšími čtyřmi parametry, rozdílem minimálních hodnot SpO_2 v desaturaci (ΔSpO_2 v max. desaturaci), rozdílem času, kdy dosáhne SpO_2 minima v desaturaci (Δt v max. desaturaci), rozdílem SpO_2 před desaturací (ΔSpO_2 před desaturací) odečteným ve stabilní části signálu a rozdílem SpO_2 po desaturaci (ΔSpO_2 po desaturaci) odečteným ve stabilní části signálu.

5.3.3 Výsledky ověření modelu na klinických datech

Model oxygenace nezralého novorozence byl ověřován celkem na 21 desaturačních epizodách. Po deseti epizodách bylo hodnoceno od Pacientů 1 a 2, od Pacienta 3 byla hodnocena pouze jedna epizoda. Pro každou epizodu byly nejprve nalezeny optimální hodnoty vnitřních fyziologických parametrů, se kterými byl následně simulován výstup modelu v podobě SpO_2. Simulované SpO_2 bylo následně porovnáno s reálně naměřeným SpO_2 v dané desaturační epizodě.

Pro Pacienta 1 a 2 jsou výsledné hodnoty všech optimalizovaných fyziologických parametrů pro všechny jednotlivé epizody včetně míry shody výstupu modelu s naměřenými klinickými daty v podobě RSS, koeficientu determinace R^2 a dalších parametrů uvedených v kapitole výše uvedeny v Příloze D v tabulkách D.1 a D.2. Níže v tabulkách 5.6 a 5.7 jsou pro Pacienta 1 a 2 ze všech epizod stanovené statistické veličiny

průměr a směrodatná odchylka, medián a mezikvartilové rozpětí a minimální a maximální hodnota. Obrázky 5.7 a 5.8 ukazují pro Pacienty 1 a 2 simulaci jedné desaturační epizody s nejlepšími výsledky a její porovnání s klinickými daty. Na obrázcích je kromě porovnání simulovaného a naměřeného SpO_2 zobrazen také záznam FiO_2 a průtoku na vstupu do dýchacích cest, které byly vstupy modelu. Grafy pro všechny desaturační epizody Pacienta 1 a 2 jsou v Příloze D na obrázcích D.1–D.20.

Tabulka 5.6: Optimální hodnoty parametrů modelu při porovnání výstupů modelu s klinickými daty pro Pacienta 1.

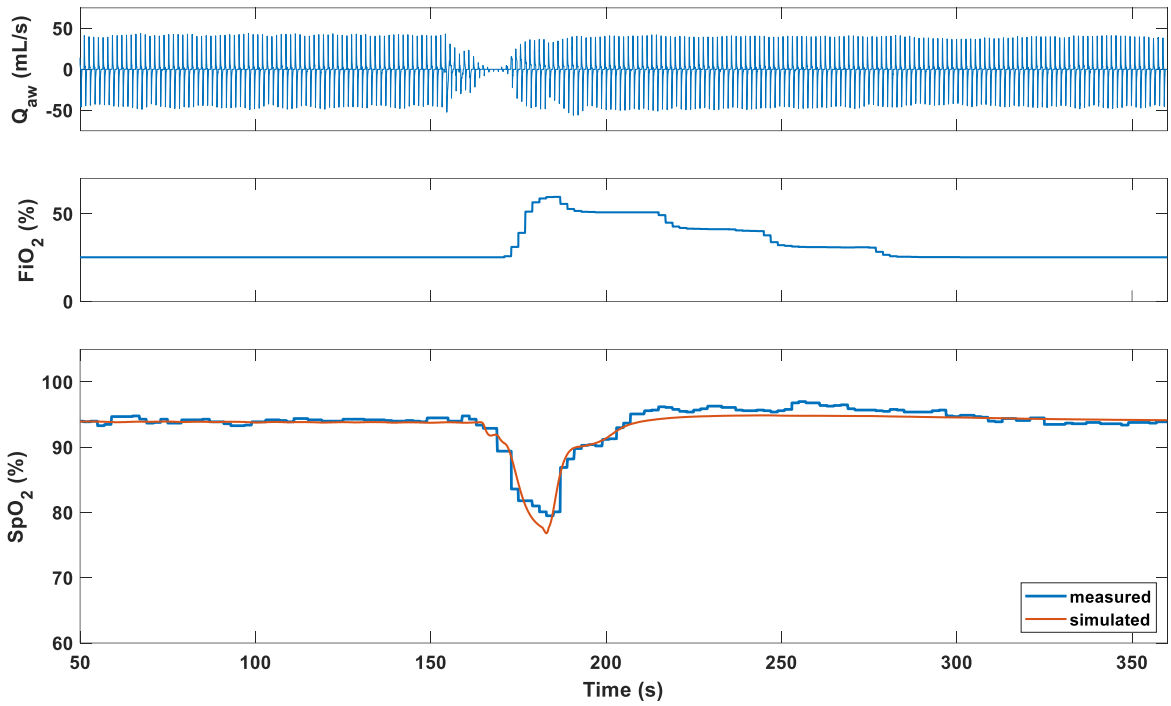
Parametr	$\bar{x}$	σ	$\tilde{x}$	*IQR*	*min*	*max*
Transportní kapacita krve pro kyslík (mL O_2/dL krve)	0,127	0,006	0,130	0,002	0,108	0,130
Srdeční výdej (mL/s)	2,70	1,24	2,02	0,86	2,00	5,94
Difuzní odpor (mmHg·s/mL O_2)	117	20	111	22	97	164
Spotřeba kyslíku (mL O_2/s)	0,124	0,031	0,113	0,051	0,100	0,195
Pravý plicní zkrat (%)	17,4	5,3	18,9	6,6	4,7	23,4
SpO_2 zpoždění (s)	7,3	1,3	7,3	1,2	4,5	10,0
Mrtvý prostor endotracheální trubice a dýchacích cest (mL)	2,19	0,39	2,17	0,41	1,68	3,16
ΔSpO_2 v max. desaturaci (%)	4,1	2,4	3,3	5,0	1,0	8,0
Δt v max. desaturaci (s)	2,7	2,1	2,7	3,3	0,0	6,7
ΔSpO_2 před desaturací (%)	0,8	0,8	0,5	1,3	0,0	2,2
ΔSpO_2 po desaturaci (%)	1,7	0,8	1,8	1,6	0,5	2,8
RSS	4,29E5	3,75E5	3,11E5	3,30E5	0,36E5	12,24E5
R^2	0,683	0,108	0,663	0,153	0,492	0,908

$\bar{x}$ – aritmetický průměr, σ – směrodatná odchylka, $\tilde{x}$ – medián, *IQR* – mezikvartilové rozpětí, *min* – minimální hodnota, *max* – maximální hodnota

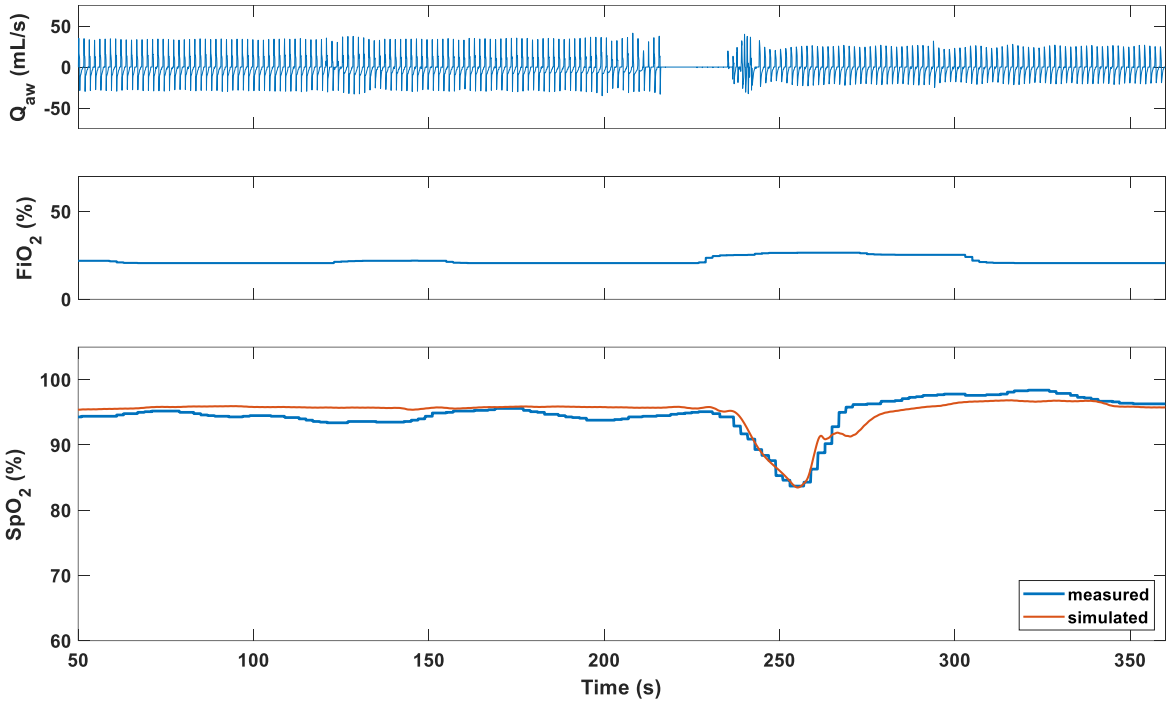
Tabulka 5.7: Optimální hodnoty parametrů modelu při porovnání výstupů modelu s klinickými daty pro Pacienta 2.

Parametr	$\bar{x}$	σ	$\tilde{x}$	*IQR*	*min*	*max*
Transportní kapacita krve pro kyslík (mL O_2/dL krve)	0,263	0,031	0,260	0,065	0,200	0,299
Srdeční výdej (mL/s)	5,37	1,13	5,38	1,10	4,46	6,00
Difuzní odpor (mmHg·s/mL O_2)	50	11	51	8	44	55
Spotřeba kyslíku (mL O_2/s)	0,224	0,049	0,223	0,086	0,140	0,300
Pravý plicní zkrat (%)	10,1	3,5	11,1	7,3	2,8	13,8
SpO_2 zpoždění (s)	19,4	5,0	17,5	5,6	12,3	29,9
Mrtvý prostor endotracheální trubice a dýchacích cest (mL)	2,13	0,42	1,96	0,39	1,91	3,09
ΔSpO_2 v max. desaturaci (%)	1,8	0,9	1,3	1,3	0,5	3,2
Δt v max. desaturaci (s)	6,3	8,8	1,2	3,9	0,0	29,8
ΔSpO_2 před desaturací (%)	1,0	0,6	0,9	0,6	0,4	2,5
ΔSpO_2 po desaturaci (%)	1,0	0,6	0,9	0,8	0,0	1,9
RSS	1,87E5	2,88E5	1,01E5	2,44E5	0,37E5	7,93E5
R^2	0,608	0,110	0,582	0,194	0,424	0,773

$\bar{x}$ – aritmetický průměr, σ – směrodatná odchylka, $\tilde{x}$ – medián, *IQR* – mezikvartilové rozpětí, *min* – minimální hodnota, *max* – maximální hodnota



Obr. 5.7: Porovnání výstupů modelu s klinickými daty pro desaturační epizodu E6 Pacienta 1. Spodní graf ukazuje průběh saturace periferní krve kyslíkem naměřené na novorozenci (modře) a modelované s optimální sadou parametrů pro danou epizodu (červeně). Jako vstupy modelu byly použity záznamy průtoku na vstupu do dýchacích cest (horní graf) a inspirační frakce kyslíku (prostřední graf). Koeficient determinace R^2 roven 0,908.

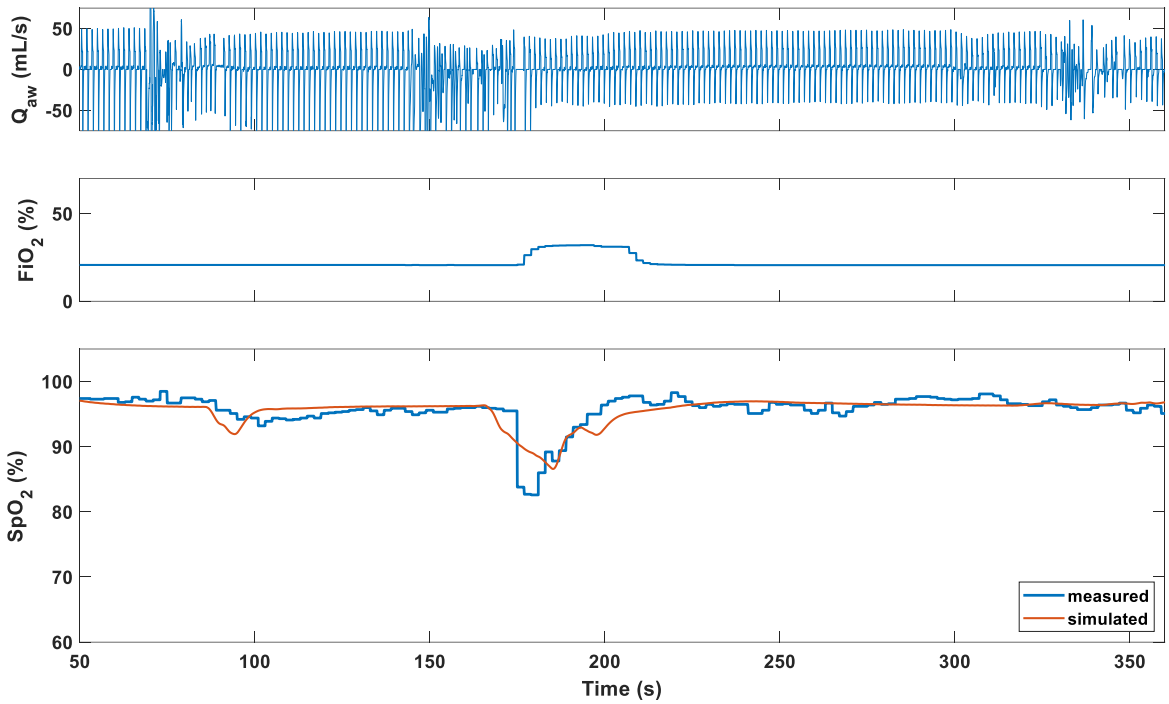


Obr. 5.8: Porovnání výstupů modelu s klinickými daty pro desaturační epizodu E4 Pacienta 2. Spodní graf ukazuje průběh saturace periferní krve kyslíkem naměřené na novorozenci (modře) a modelované s optimální sadou parametrů pro danou epizodu (červeně). Jako vstupy modelu byly použity záznamy průtoku na vstupu do dýchacích cest (horní graf) a inspirační frakce kyslíku (prostřední graf). Koeficient determinace R^2 roven 0,718.

Pro Pacienta 3 byla nakonec porovnávána s klinickými daty jediná epizoda, jejíž výsledky jsou v tabulce 5.8 a na obrázku 5.9. Tento pacient měl ze všech pacientů nejkratší záznam, který byl velmi nestabilní, ale bez významnějších desaturačních epizod. V záznamu se objevovaly méně významné desaturační epizody s poklesem SpO_2 cca jen o 10 %, nicméně těmto epizodám nepředcházely ani krátké úseky s pravidelným dýcháním a stabilním vývojem SpO_2, což bylo předpokladem pro správné fungování modelu.

Tabulka 5.8: Optimální hodnoty parametrů modelu při porovnání výstupů modelu s klinickými daty pro Pacienta 3.

Parametr	Epizoda 1
Transportní kapacita krve pro kyslík (mL O_2/dL krve)	0,295
Srdeční výdej (mL/s)	2,79
Difuzní odpor (mmHg·s/mL O_2)	115
Spotřeba kyslíku (mL O_2/s)	0,102
Pravý plicní zkrat (%)	13,5
SpO_2 zpoždění (s)	13,5
Mrtvý prostor endotracheální trubice a dýchacích cest (mL)	1,18
ΔSpO_2 v max. desaturaci (%)	4,0
Δt v max. desaturaci (s)	5,1
ΔSpO_2 před desaturací (%)	0,6
ΔSpO_2 po desaturaci (%)	0,4
RSS	0,97E5
R^2	0,585



Obr. 5.9: Porovnání výstupů modelu s klinickými daty pro jedinou desaturační epizodu Pacienta 3. Spodní graf ukazuje průběh saturace periferní krve kyslíkem naměřené na novorozenci (modře) a modelované s optimální sadou parametrů pro danou epizodu (červeně). Jako vstupy modelu byly použity záznamy průtoku na vstupu do dýchacích cest (horní graf) a inspirační frakce kyslíku (prostřední graf). Koeficient determinace R^2 roven 0,718.

Výsledky pro všechny desaturační epizody ukazují relativně úspěšnou shodu výstupu modelu s klinickými daty s průměrným R^2 větším než 0,6, nejshodnější epizoda byla simulována s R^2 0,908. Výsledné hodnoty jsou nižší než v případě prvotního ověření modelu, nicméně zde byly simulovány delší záznamy, které výslednou hodnotu R^2 ovlivnily. Vyšší míru shody měly desaturační epizody, kterým v celém simulovaném záznamu předcházelo a následovalo pravidelné dýchání. Mezi takové epizody ale bylo možné zařadit pouze 4 epizody z celkových 21.

Průměrný rozdíl hodnot SpO_2 simulovaného a měřeného signálu před desaturací i po desaturaci byl menší než 2 %, v maximální desaturaci (tzn. v minimu SpO_2) byl do 4 %. Horších výsledků bylo dosaženo pro průměrný časový posun minima SpO_2 v desaturaci, který byl až 6,3 s.

Optimální hodnoty parametrů pro většinu desaturačních epizod byly nalezeny v rozmezí ±2 směrodatných odchylek. Konzistentně byly odhadovány transportní kapacita krve pro kyslík i spotřeba kyslíku, která má dle citlivostní analýzy významný vliv na chování výstupního signálu modelu. Pacient 2 sice dosáhl horšího průměrného R^2, jednotlivé parametry ale byly odhadovány s menším rozptylem. V porovnání

s Pacientem 1 byly konzistentněji odhadnuty parametry difuzní odpor v rozmezí 44–55 mmHg·s/mL O_2 a pravý plicní zkrat v rozmezí 3–14 %. Naopak zpoždění SpO_2 bylo konzistentněji odhadnuto pro Pacienta 1 v rozmezí od 4,5 do 10 s.

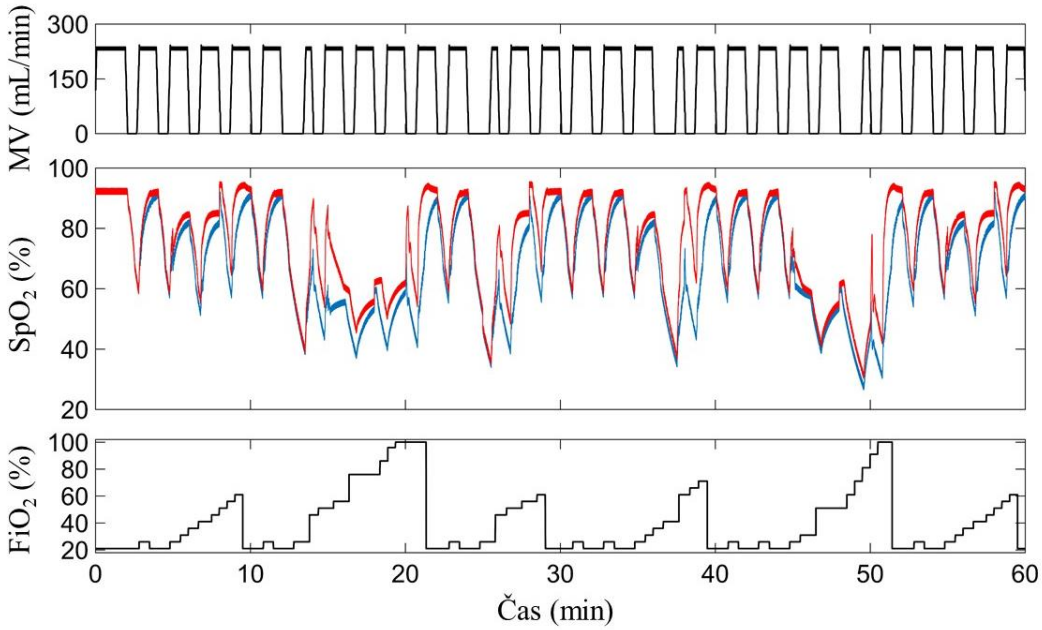
Simulace jednotlivých desaturačních epizod poukázaly na vysokou citlivost modelu oxygenace nezralého novorozence na změny průtoku na vstupu do dýchacích cest, a naopak menší citlivost na změny FiO_2. Toho si lze všimnout zejména na obrázcích pro všechny desaturační epizody v Příloze D, kdy i malé změny v pravidelnosti dýchání způsobovaly rychlou odpověď signálu SpO_2.

6 Návrh scénářů pro simulace chování modelu

Pro simulace reálného chování modelu byly navrženy tři scénáře pro různé kategorie novorozenců: velmi stabilní, typický a nestabilní. Charakteristiky navržených scénářů jsou shrnuty v tabulce 6.1. Pro každého novorozence byla spuštěna 1hodinová simulace bez i s automatickým řízením inspirační frakce kyslíku (FiO_2). Bez automatického řízení oxygenace byla hodnota FiO_2 po celou dobu simulace nastavena na 21 %. Pro automatické řízení oxygenace byl použit algoritmus, který rozhodoval o velikosti změny FiO_2 a délce jejího trvání v závislosti na tom, zda aktuální hodnota SpO_2 byla menší než 80 %, menší než 90 % nebo větší než 95 %. Výsledky simulace pro nestabilního novorozence jsou zobrazeny na obrázku 6.1 a byly publikovány v [95].

Tabulka 6.1: Charakteristiky navržených scénářů pro simulace chování modelu.

Parametr nebo událost	Vlastnost	Scénář		
		Velmi stabilní	Typický	Nestabilní
PDA zkrat	základní hodnota	10 %	15 %	20 %
	změna	—	—	80 %
	frekvence	—	—	v 15. a 45. min
	trvání	—	—	5 min
Pravý plicní zkrat	základní hodnota	20 %	30 %	30 %
Apnoe (závažná)	frekvence	ve 30. min	ve 20. a 40. min	každých 12 min
	trvání	60 s	60 s	90 s
Apnoe (méně závažná)	frekvence	každé 4 min	každé 3 min	každé 2 min
	trvání	20 s	30 s	45 s
Šum SpO_2	základní hodnota	±1 % SpO_2	±1 % SpO_2	±1 % SpO_2
	změna	-10 %	-10 %	-10 %
	frekvence	každých 10 min	každých 10 min	každých 10 min
	trvání	3 min	3 min	3 min



Obr. 6.1: Průběh SpO_2 během 1hodinové simulace scénáře pro nestabilního novorozence. V prostředním grafu lze porovnat chování SpO_2 bez automatického řízení FiO_2 (modře) s automatickým řízením FiO_2 (červeně). Nastavené hodnoty FiO_2 pro automatické řízení oxygenace zobrazuje spodní graf. Minutová ventilace (*MV*) ukazující apnoické pauzy je zobrazena v horním grafu.

7 Diskuze

Hlavním výstupem disertační práce je optimalizovaný model oxygenace nezralého novorozence, navržený pro testování automatického řízení inspirační frakce kyslíku, jehož funkčnost byla ověřena na sadě klinických dat a dále byl využit pro simulaci vývoje oxygenace nezralých novorozenců při apnoických pauzách.

7.1 Návrh modelu oxygenace nezralého novorozence

Základní struktura matematického modelu oxygenace nezralého novorozence, která se skládá ze submodelů respiračního a kardiovaskulárního systému propojených alveolokapilární membránou, byla převzata z literatury [40] a implementována v závěrečných pracích na FBMI [47, 48]. V rámci této disertační práce byl převzatý model nadále rozšířen a optimalizován v několika částech.

Nejprve byly aktualizovány základní fyziologické parametry modelu, které je možné škálovat a individualizovat na konkrétního novorozence, na rozdíl od původního modelu Morozoffa [40], který určil parametry pro novorozence s hmotností 1,5 kg odvozením z parametrů pro dospělé jedince. Na základě studií dostupných v literatuře byly dohledány závislosti jednotlivých parametrů na gestačním stáří, věku a hmotnosti novorozence a také jejich typické hodnoty. Tyto hodnoty fyziologických parametrů jsou dále využívány pro simulace vývoje oxygenace nezralých novorozenců při jednotlivých patologických stavech. Při validaci modelu na klinických datech byly nalezené hodnoty parametrů využity k určení fyziologického rozmezí jednotlivých parametrů vhodného pro daného simulovaného pacienta, protože jejich přesné hodnoty byly iterativně nalezeny optimalizačním algoritmem na základě inverzního modelování z klinických dat.

Dále se disertační práce zabývala strukturou alveolokapilární membrány. V průběhu vývoje modelu bylo implementováno několik přístupů k modelování výměny plynů na alveolokapilární membráně, zároveň v kapitole 2.3 byly popsány další přístupy dostupné v literatuře pro dospělé jedince. Na základě dosavadního fungování modelu i odborné literatury lze říci, že jednotlivé přístupy k modelování alveolokapilární membrány poskytují stejné nebo velmi podobné statistické výsledky, avšak zatím není jasné, zda je dynamická odezva na změnu FiO_2 vždy stejná. Navržený model při validaci vykazoval menší citlivost na změnu FiO_2, než byla očekávána dle klinických dat, proto by pro model stále mohlo připadat v úvahu více možností modelování výměny dýchacích plynů na alveolokapilární membráně. Nicméně jak ukázalo ověřování modelu oxygenace, pro využití modelu pro testování a porovnávání automatických řídicích systémů oxygenace není další optimalizace příliš zásadní.

Ve vztahu k počítačovému modelu oxygenace byla vyjasněna anatomická struktura a funkce novorozeneckých zkratů, které mohou v organismu nezralého novorozence

přetrvávat z fetálního období. Významná změna byla provedena u Botallovy dučeje, kdy byl v modelu otočen směr toku krve zkratem z aorty do plicnice. Ve fetálním období je tento zkrat pravo-levý, tak byl modelován i Morozoffem [40]. V případě otevřené Botallovy dučeje se častěji zkrat stává levo-pravým v důsledku fyziologicky vyšších tlaků krve v levém srdci než v pravém srdci. Proto je i nyní v modelu zkrat modelován jako levo-pravý, což odpovídá tlakovému gradientu v krevním oběhu. Jedná se o patologický stav, který je novorozenec dlouhodoběji schopen kompenzovat bez nutnosti invazivního zásahu. Opačný tok, pravo-levý musí být v klinické praxi chirurgicky či farmakologicky řešen, a pro uvažovaný model oxygenace nemá velký význam.

Před finálním ověřováním modelu na datech z klinické studie provedené ve Fakultní nemocnici v Motole bylo potřeba upravit dýchací část modelu oxygenace nezralého novorozence. Původně byla tato část modelována pomocí bloků spontánního dýchání a invazivní a neinvazivní ventilační podpory. Při prvotním ověřování byl využíván pouze blok spontánního dýchání, kde byl dechový vzor simulován pomocí dechového objemu s periodou vzorkování 5 sekund. Protože se ale podařilo získat klinická data tlaku a průtoku na vstupu do dýchacích cest se vzorkovací frekvencí 125 Hz, přestala být tato struktura dýchací části vhodná. Bylo možné přepočítat získaná klinická data na dechové objemy s mnohem nižší vzorkovací frekvencí, došlo by ale ke ztrátě dat a užitečné informace. Proto byla část reprezentující dýchání předělána tak, aby vstupem modelu byly přímo signály tlaku a průtoku na vstupu do dýchacích cest bez dalších úprav. Dýchací část byla modelována pomocí kompartmentů dýchacích cest a alveolů a byly přidány parametry definující mrtvý prostor dýchacích cest a endotracheální trubice a odpor dýchacích cest. Výsledkem tohoto přístupu modelování byl oproti první verzi méně zprůměrovaný signál SpO_2 na výstupu modelu, který reagoval na každou malou změnu dechového vzoru, což sice mírně zhoršovalo výsledky ověřování modelu definované koeficientem determinace R^2, ale věrněji simulovalo závislosti oxygenace na reálném dechovém vzoru bez jakékoli aproximace či průměrování vstupních signálů.

7.1.1 Návrh modelu pulzního oxymetru

V neposlední řadě byl navržen nový model pulzního oxymetru, který převádí saturaci arteriální krve kyslíkem (SaO_2) na saturaci periferní krve kyslíkem (SpO_2), na jejímž základě je v klinické praxi nastavována inspirační frakce kyslíku. Do modelu byl implementován SaO_2–SpO_2 *bias* a SpO_2 šum.

Do modelu byla implementována odchylka měřené SpO_2 od skutečné SaO_2 (SaO_2–SpO_2 *bias*) dle klinických dat poskytnutých Rossem a kol. [50] z rozsáhlé multicentrické studie v rozsahu SaO_2 70–100 %. Tato odchylka je v souladu s jinými publikovanými studiemi [49, 51], nicméně její konkrétní hodnoty se mírně liší. To může být způsobeno různými metodami měření SaO_2 (co-oximetrie vs. analýza krevních plynů), měřením SpO_2 nebo sledováním pacientů s různým věkem a diagnózami. Publikované rozdíly jsou však příliš malé na to, aby ovlivnily věrohodnost simulovaného výstupu modelu pulzního

oxymetru a jeho použitelnost pro model oxygenace nezralých novorozenců. Pro hodnoty SaO_2 nižší než 70 % byl SaO_2–SpO_2 *bias* ponechán konstantní, roven systematické odchylce pro SaO_2 70 % (7,66 %) z důvodu nedostatku klinických dat. Konstantní bias pro SaO_2 nižší než 70 % považuji za dostatečnou aproximaci pro model oxygenace nezralého novorozence vyžadujícího kyslíkovou podporu, protože tyto hodnoty jsou spojeny s těžkou hypoxémií, jsou mimo cílové rozmezí, ve kterém by měla být udržována saturace ventilovaných nezralých novorozenců a vždy je potřeba zvýšit frakci kyslíku v inspirační směsi. Výrobci pulzních oxymetrů navíc nezaručují přesnost měření takto nízkých hodnot saturace pulzním oxymetrem [62].

Studie zároveň poukázaly na velkou variabilitu SpO_2 v časových záznamech, proto byl do modelu implementován i šum typický pro měření SpO_2 na nezralých novorozencích trpících brochopulmonální dysplazií. Tento šum může být způsoben např. nízkou perfuzí, pohybovými artefakty nebo jiným šumem, jako je jasné světlo nebo elektromagnetické rušení [18, 58, 60]. Šum SpO_2 byl stanoven pro dvě skupiny pacientů, fyziologické novorozence a patologické novorozence, na základě klinických dat od 21 pacientů v každé skupině jako rozdíl mezi skutečně naměřenými hodnotami SpO_2 a odhadovanými hodnotami SpO_2 bez šumu. Model šumu byl odhadnut pomocí numerického postupu, při kterém se měnila velikost okna mediánového filtru. Mediánový filtr byl zvolen místo filtru klouzavého průměru kvůli častým náhlým, ale krátkým poklesům signálu SpO_2 (možná způsobenými pohyblivými artefakty), které bylo žádoucí odstranit. Za nejpravděpodobnější byla považována varianta modelu šumu, při níž se rozložení klinických dat SpO_2 nejvíce podobalo rozložení, které publikoval Ross ve své studii [50] (vyjádřené minimem kriteriální funkce J). V poslední verzi modelu byl SpO_2 šum modelován zvlášť a v případě potřeby přidán až nakonec po celé simulaci k výslednému signálu SpO_2. Tento přístup byl zvolen proto, že vstupem modelu nyní mohou být jakákoli univerzální data tlaku a průtoku na vstupu do dýchacích cest s libovolnou vzorkovací frekvencí, a také s možností nastavení různého průměrování signálu SpO_2 měřeného pulzním oxymetrem. Druhým důvodem byl fakt, že přidaný SpO_2 šum zhoršoval výsledky ověřování modelu oxygenace na klinických datech definované koeficientem determinace R^2 a ukázal se tedy pro potřeby ověřování modelu nežádoucí. Naopak pro simulace a další využití modelu oxygenace pro porovnávání automatických řídicích systému inspirační frakce kyslíku je simulace SpO_2 šumu potřebná.

Na model pulzního oxymetru v práci navázala analýza četnosti špatné kvality signálu SpO_2 (LowSiQ epizody) a jejího vlivu na řízení oxygenace organismu, která vycházela z obdobné analýzy výpadků signálu SpO_2 dostupné v literatuře [67, 68]. Hlavním zjištěním s ohledem na model oxygenace nezralého novorozence je, že epizody špatné kvality signálu SpO_2, kdy není dostupný signál pro řízení oxygenace jsou relativně časté, nicméně jejich trvání je ve většině kratší než 30sekundový interval, ve kterém dochází k nastavování inspirační frakce kyslíku u systému A-FiO_2 PRICO, proto bylo rozhodnuto, že nyní není potřeba tyto situace zahrnovat do modelu pulzního oxymetru.

Nicméně Bachman a kol. [67] poukázali na to, že výskyt výpadků SpO_2 může mít dopad na účinnost automatických systémů pro řízení inspirační frakce kyslíku a stejně tomu bude i v případě LowSiQ epizod, protože reakce automatického řízení je v případě výpadků SpO_2 signálu i LowSiQ epizod stejná. Hodnoty SpO_2 jsou během žádného či nekvalitního signálu SpO_2 vyloučeny z klinického rozhodování, proto mohou tyto epizody zpozdit reakci automatického systému na změnu oxygenace pacienta, což může vést k rozvoji hypo- nebo hyperoxémie. Dále, pokud není k dispozici signál SpO_2 pro řízení oxygenace, ventilátor zvolí tzv. záložní strategii řízení oxygenace, která se liší v závislosti na ventilátoru či poskytovateli zdravotnické péče např. v hodnotě inspirační frakce kyslíku, která je nastavena. Model oxygenace bude v budoucnu použit pro simulace vývoje oxygenace v závislosti na zvolené záložní strategii řízení oxygenace, aby bylo možné porovnat, zda je vhodnější inspirační frakci kyslíku nastavit na nějakou konstantní hodnotu nebo ji např. vypočítat z posledního vývoje oxygenace.

7.2 Ověření modelu oxygenace nezralého novorozence

V průběhu disertační práce byl model oxygenace nezralého novorozence nejprve prvotně ověřen na třech desaturačních epizodách od jednoho pacienta získaných z databáze. Na základě naměřené inspirační frakce kyslíku (FiO_2) a dechového objemu měřeného ve výdechu (VTe) byl modelován vývoj SpO_2, který byl porovnán se skutečně naměřeným vývojem SpO_2. Parametry modelu byly určeny z klinických dat s využitím principů inverzního modelování. Nejprve byly určeny tři sady parametrů, pro každou desaturační epizodu zvlášť. Modelované výstupy s těmito parametry odpovídaly naměřeným výstupům s koeficientem determinace 0,96–0,97. Následně byla určena jedna sada parametrů pro všechny tři desaturační epizody dohromady, protože všechny epizody pocházely od jednoho pacienta. Zde byl dosažen koeficient determinace maximálně 0,75 pro první epizodu. Méně uspokojivé výsledky byly zřejmě způsobeny vstupními signály modelu oxygenace FiO_2 a VTe, které byly zaznamenány s nízkou vzorkovací periodou 5 sekund a jejich průběh musel být mezi jednotlivými vzorky interpolován. Dalším důvodem mohla být nestabilita novorozence nebo odlišnost průběhu třetí desaturační epizody od dvou předchozích, kdy první a druhá desaturační epizoda vycházela s podobnými hodnotami parametrů i výslednými koeficienty determinace R^2, třetí epizoda se ale lišila. Vzhledem k vstupním datům z databáze a interpolaci vstupních signálů ale nebylo možné ověřit správnost či úplnost vstupních dat modelu oxygenace. Dále pak odlišné hodnoty pro třetí epizodu ovlivnily výsledky pro první a druhou epizodu v případě jedné sady parametrů pro všechny tři desaturační epizody dohromady. Širší rozsah zjištěných hodnot některých vnitřních fyziologických parametrů modelu mezi desaturačními epizodami mohl také odrážet citlivost výkonu modelu na některé parametry a existenci různých lokálních minim při vícerozměrném optimalizačním problému.

Vzhledem k výše uvedenému byla dalším nezbytným krokem v procesu ověřování a optimalizace modelu oxygenace jeho citlivostní analýza, která vyhodnotila vliv vybraných vnitřních fyziologických parametrů na výstup počítačového modelu oxygenace nezralých novorozenců. Citlivostní analýza potvrdila dominantní roli dvou parametrů, spotřeby kyslíku ve tkáních a srdečního výdeje, jak na absolutní hodnotu výstupního signálu SpO_2 modelu, tak na velikost desaturace. Tato zjištění jsou v souladu se studií Sandse a kol. [41]. Stejní autoři v [42] zjistili, že zvýšený difuzní odpor plic prodlužuje hypoxémii, protože zpomaluje reoxygenaci. Výsledky citlivostní analýzy s tím korespondují, protože rychlost rozvoje a trvání desaturace v provedených simulacích nejvíce ovlivnil difuzní odpor. Výsledky citlivostní analýzy pomohly rozhodnout o klinických parametrech, které je pro další simulace potřeba shromáždit či odhadnout s co nejvyšší přesností, a naopak o parametrech, které nemají na model výrazný vliv, např. relativní koncentrace HbF a 2,3-DPG. Tyto parametry tak byly pro další ověřování modelu nastaveny dle váhy, věku a pohlaví konkrétního novorozence konstantně a nebyly již zařazeny do optimalizačního problému.

Na citlivostní analýzu navázala klinická studie s cílem získat kvalitní data pro komplexní ověření modelu oxygenace nezralého novorozence. Prvním problémem bylo, že pro ověřování modelu byla potřeba pouze data od novorozenců, kteří byli intubováni a napojeni na invazivní umělou plicní ventilaci. Pouze invazivní ventilační režimy totiž poskytují přesné informace o tlacích a průtocích ventilační směsi na vstupu do dýchacích cest, které jsou vstupem modelu oxygenace. I přes to, že klinická studie probíhala na Jednotce intenzivní a resuscitační péče Novorozeneckého oddělení Gynekologicko-porodnické kliniky 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, které je jedním z dvanácti perinatologických center intenzivní péče v České republice a zároveň sem sváží kriticky nemocné děti z celé republiky, podařilo se pro ověření modelu získat data pouze od tří pacientů. V průběhu 10měsíční studie bylo celkem na dvou ventilátorech monitorováno 10 pacientů po dobu 30 dnů, pouze tři pacienti měli v měsíčních záznamech období, kdy byli připojeni na invazivní umělou plicní ventilaci, jinak léčba probíhala na neinvazivních ventilačních režimech. Takto malé zastoupení invazivní umělé plicní ventilace způsobil i fakt, že novorozenci byli monitorováni až po 2 týdnech věku, protože dle standardů lékaři ve Fakultní nemocnici v Motole v prvních dnech po narození, kdy je novorozenec nejméně stabilní, automatické řízení inspirační frakce kyslíku nevyužívají a nastavují ji manuálně.

Výsledky ověřování modelu oxygenace na celkem 21 desaturačních epizodách ukázaly relativně úspěšnou shodu výstupu modelu s klinickými daty. Průměrný rozdíl hodnot SpO_2 simulovaného a měřeného signálu před desaturací i po desaturaci byl menší než 2 %, v maximální desaturaci (tzn. v minimu SpO_2) byl do 4 %, což při přesnosti měření SpO_2 pulzními oxymetry ±2 % považuji za dostatečný výkon modelu s ohledem na jeho budoucí využití. Horších výsledků bylo dosaženo pro průměrný časový posun minima SpO_2 v desaturaci, který byl až 6,3 s. S tímto parametrem souvisí

i optimalizovaný vnitřní parametr modelu vyjadřující zpoždění SpO_2, který měl mezi epizodami jednotlivých pacientů relativně velký rozptyl. Toto ale mohlo být způsobeno nastavením klinické studie, kdy bylo pacientům ve 12hodinových intervalech měněno nastavení průměrovacího času pulzního oxymetru. Ostatní vnitřní parametry modelu byly odhadovány relativně konzistentně ve většině případů v rozmezí ±2 směrodatných odchylek. Nicméně není možné ani předpokládat, že by hodnoty parametrů měly být pro všechny desaturační epizody jednoho pacienta stejné, protože epizody pocházely z různých časových období v průběhu 30denní studie a pacient se během této doby vyvíjel a fyziologicky se mu měnily i hodnoty těchto parametrů. Za dobrý ukazatel výkonu modelu považuji konzistentně odhadovaný parametr spotřeby kyslíku přes všechny epizody, který se v citlivostní analýze ukázal významný pro chování modelu.

Shoda simulovaného a reálně naměřeného SpO_2 signálu pacienta byla vyjadřována koeficientem determinace R^2. Průměrné R^2 ze všech epizod bylo větší než 0,6, nejshodnější epizoda byla simulována s R^2 0,908. V průměru zde bylo dosaženo horších výsledků než při prvotním ověřování na datech z databáze, které měly dva hlavní důvody. Byly zde simulovány delší časové úseky, které vzhledem k nestabilitě novorozenců často obsahovaly kromě jedné velké desaturace i další menší poklesy SpO_2 a nepravidelnosti v dýchání. Pro prvotní ověření byly naopak vybrány pouze desaturační epizody, kterým v celém simulovaném záznamu předcházelo a následovalo pravidelné dýchání a model tak byl schopen po prvotním ustálení lépe desaturační epizody simulovat. Dalším důvodem byla lepší vstupní data v podobě tlaku a průtoku na vstupu do dýchacích cest se vzorkovací frekvencí 125 Hz. Model reagoval na všechny nepravidelnosti v dýchání, které se při prvotním ověřování na vstupu modelu neobjevovaly z důvodu interpolace vstupních dat s periodou vzorkování 5 sekund.

Výše zmíněné reakce modelu na nepravidelnosti v dýchání pacienta poukázaly na problematiku vysoké citlivosti modelu oxygenace nezralého novorozence na změny průtoku a tlaku na vstupu do dýchacích cest. Toho si lze všimnout zejména na obrázcích pro všechny desaturační epizody v Příloze D, kdy i malé změny v pravidelnosti dýchání způsobovaly rychlou odpověď signálu SpO_2. Výrazně je tento problém vidět např. na desaturační epizodě E6 druhého pacienta (Obr. D.16 v Příloze D), který má velmi nepravidelné dýchání s častým nulovým průtokem na vstupu do dýchacích cest, což způsobilo rozkmitání výstupu modelu v podobě SpO_2. Naopak i tento obrázek potvrzuje menší citlivost modelu oxygenace na změny FiO_2. Řešení těchto problémů by vyžadovalo další analýzu jednotlivých modelovaných částí, nicméně i v této podobě se model jeví jako dostatečný pro věrné simulace oxygenace nezralých novorozenců a využití pro testování a porovnávání automatických řídicích systémů inspirační frakce kyslíku.

Srovnání klinických dat a počítačových simulací naznačuje, že navržený model oxygenace dokáže spolehlivě simulovat jednotlivé desaturační epizody a popsat vztah mezi dechovým vzorem pacienta, inspirační frakcí kyslíku a periferní saturací kyslíkem.

Parametry modelu se ukázaly dostatečně flexibilní pro shodu simulací s klinickými daty, přičemž jejich hodnoty zůstaly ve fyziologicky přijatelných mezích.

7.3 Simulace chování modelu

Ve třetí části disertační práce byly navrženy tři scénáře JIP charakterizující tři typy novorozenců za účelem využití modelu oxygenace při simulacích chování oxygenace organismu při různých patologiích typických pro nezralé novorozence. Scénáře umožnily simulace apnoických pauz i PDA či pravého plicního zkratu různých závažností při automatickém řízení inspirační frakce kyslíku i bez něj.

Tato část byla pouze první ukázkou možného využití modelu v simulacích scénářů pro novorozence, které budou reflektovat nejčastěji se vyskytující patologie nezralých novorozenců, jako např. bronchopulmonální dysplazie, syndrom dechové tísně, plicní edém apod. Simulace poskytnou lepší pochopení dynamiky vývoje oxygenace nezralého novorozence při různých patofyziologických stavech, umožní porovnat jednotlivé oxygenační strategie a následně vybrat ty nejoptimálnější. Na základě simulací bude možné rozhodnout, zda lze k automatickému řízení inspirační frakce kyslíku přistupovat jednotně nebo je potřeba přizpůsobit řídicí algoritmy jednotlivým patologickým stavům, individualitě pacienta apod.

7.4 Limitace

Navržený model oxygenace nezralých novorozenců má mnoho limitací. Jednou z nejdůležitějších je stále i přes pokrok vědy a medicíny relativní nedostupnost fyziologických údajů o novorozencích a jejich vzájemných souvislostech. Na rozdíl od mnoha dostupných modelů pro modelování vývoje oxygenace organismu v závislosti na změně inspirační frakce kyslíku u dospělých jsou ekvivalentní modely pro novorozence velmi vzácné. Zároveň je pro modelování důležitá parametrizace modelu, nicméně hodnoty jsou mezi novorozenci značně individuální a výsledky v klinických studiích se mezi jednotlivými centry lišily. Nedostatek fyziologických údajů je způsoben tím, že experimentální fyziologický výzkum u novorozenců je nejen technicky složitý, ale důležitou roli hrají i bezpečnostní a etické důvody. To ale naopak nahrává využitelnosti modelu oxygenace nezralého novorozence v budoucím výzkumu, protože zde bezpečnostní a etické důvody nehrají roli.

Další limitací navrženého modelu oxygenace je jeho jednoduchost, která byla ale zároveň i cílem. Přesnost a správnost modelů závisí na jejich složitosti a počtu a kvalitě parametrů zahrnutých do výpočtů. Složité modely, které vyžadují ladění a zadávání údajů o konkrétním pacientovi, vykazují obecně lepší přesnost než méně složité univerzální modely, ale ladění podle konkrétního pacienta představuje významnou překážku pro jejich rutinní používání. Cílem navrhovaného modelu bylo realisticky simulovat scénáře,

ale zároveň zachovat co nejjednodušší strukturu, která nebude vyžadovat technicky náročné ladění nebo podrobné údaje specifické pro pacienta, a tím znemožní či zkomplikuje používání modelu v budoucnu pro porovnávání automatických řídicích systémů inspirační frakce kyslíku.

Z hlediska chování modelu při ověřování na klinických datech se jako největší limitace ukázaly vysoká citlivost modelu na změnu dechového vzoru pacienta, a naopak nižší citlivost ke změně inspirační frakce kyslíku. Již výše bylo diskutováno, že to mohlo být způsobeno např. návrhem struktury alveolokapilární membrány, nicméně ani tuto limitaci nepovažuji vzhledem k budoucímu použití modelu za zásadní.

Své limitace má i navržený model pulzního oxymetru, zejména v souborech klinických dat, které byly použity pro návrh jeho struktury. Pro SaO_2–SpO_2 *bias* byla určena jedna obecná funkce, nicméně reálně se SaO_2–SpO_2 *bias* bude mezi jednotlivými novorozenci lišit v závislosti na jejich diagnóze, množství fetálního hemoglobinu, pigmentaci kůže nebo v závislosti na použité technice mezi různými monitory, senzory SpO_2 nebo umístěním senzorů. Stejné limitace jsou i u modelovaného SpO_2 šumu, který bude vždy u daného novorozence značně individuální. Nicméně pro věrné simulace výstupu modelu oxygenace a pro testování robustnosti automatických řídicích systémů inspirační frakce kyslíku vůči SpO_2 šumu je návrh dostačující.

Hlavní limitací ověřování modelu oxygenace nezralého novorozence je nedostatek a obtížná dosažitelnost klinických dat, kdy data pro ověření byla sbírána po dobu 10 měsíců paralelně na dvou ventilátorech, a přesto byl dosažen stále relativně nízký počet desaturačních epizod vhodných pro simulace. Nicméně tato limitace vychází z pozitivního pokroku medicíny, kdy jsou trendem neinvazivní ventilační režimy oproti těm invazivním. Pro ověřování byly vybrány pouze desaturační epizody se zjevnou korelací mezi desaturací a sníženým dechovým úsilím a nebyly zahrnuty například události se špatným signálem SpO_2. Větší soubor klinických dat by pomohl dále model zpřesnit a zafixovat některé méně vlivné fyziologické parametry, které se pravděpodobně během sběru dat nemění.

I přes limitace výše uvedené byl v této práci dokončen návrh komplexního matematického modelu oxygenace nezralého novorozence. Za největší přínos považuji ověření tohoto modelu na sadě klinických dat, které ukázalo, že s ohledem na zamýšlené využití modelu již není potřeba model významně optimalizovat. Budoucím cílem je přesun k využití modelu. Navržený matematický model zlepší testování in silico a porovnávání stávajících a budoucích řídicích algoritmů v reálných klinických podmínkách a bude sloužit jako platforma pro testování a další vývoj různých strategií řízení oxygenace. Model umožní na základě simulací určit optimální strategie při specifických situacích, jako např. nedostupný signál SpO_2 či jeho špatná kvalita, vliv průměrování pulzního oxymetru nebo porovnání různých záložních strategií při výpadku

automatického řízení v podobě rozdílného nastavení inspirační frakce kyslíku. V budoucnu bude model využíván i pro rozhodnutí o potřebnosti individualizace řízení oxygenace na jednotlivé pacienty a jejich patologie nebo účinnosti predikcí desaturačních epizod pomocí metod strojového učení.

8 Přínos disertační práce pro biomedicínské inženýrství

V posledních letech došlo k významnému rozvoji automatických řídicích systémů oxygenace nezralých novorozenců a manuální řízení inspirační frakce kyslíku (FiO_2) začínají postupně nahrazovat automatické systémy. Studie [23–25] dokumentují výhody automatických řídicích algoritmů, zejména poukazují na jejich vyšší úspěšnost v udržení požadovaného rozmezí saturace periferní krve kyslíkem (SpO_2) oproti manuálnímu řízení ošetřujícím personálem, nicméně úspěšnost je stále považována za neuspokojivou. Studie zároveň poukazují na neexistenci komplexní klinické studie, která by popsala fungování jednotlivých algoritmů, kriticky zhodnotila jejich funkčnost a zejména umožnila porovnání jednotlivých algoritmů mezi sebou. Dvě studie [24, 25] poukázaly na možnost testování, validace a porovnávání existujících řídicích algoritmů pomocí matematického modelu.

Hlavním přínosem disertační práce je návrh a optimalizace komplexního matematického modelu oxygenace nezralého novorozence, který věrně simuluje vliv nastavení FiO_2 a dechového vzoru pacienta na oxygenaci organismu. V literatuře je možné dohledat modely specifických částí či velmi zjednodušené modely oxygenace nezralého novorozence. Komplexní model, který umožňuje testování, validaci a porovnávání automatických řídicích systémů při různých patologických stavech běžných v klinické praxi doposud chybí.

Testování řídicích algoritmů na modelu oxygenace nezralého novorozence jistě plně nenahradí potřebu klinické studie, může ale sloužit k základnímu testování různých přístupů řízení. Výhodou testování řídicích algoritmů na modelu je kromě eliminace technické náročnosti klinické studie i možnost testování algoritmů v kritických hodnotách SpO_2, které jsou během klinické zkoušky eticky nepřípustné. Validace řídicích algoritmů tak nebude omezena pouze na limitované pásmo SpO_2, které je potřeba udržet co nejefektivněji. Navíc bude možné jednotlivé algoritmy porovnávat za stejných podmínek a objektivně tak vyhodnotit jejich úspěšnost.

Dalším přínosem modelu oxygenace nezralého novorozence je jeho možné využití v dalším klinickém výzkumu. Již v disertační práci byl model využit pro simulace chování oxygenace u nezralých novorozenců s nejčastěji se vyskytujícími patologickými stavy. Model umožní ozřejmit dynamiku vývoje oxygenace typickou pro jednotlivé patologie, a tím přispěje k optimalizaci a dalšímu vývoji automatických řídicích systémů oxygenace novorozenců, s pozitivním dopadem na klinickou péči o nezralé novorozence.

9 Závěr

Disertační práce se zabývala návrhem a optimalizací počítačového modelu oxygenace nezralého novorozence založeného na dostupných modelech v literatuře. Navržený počítačový model, který se skládá ze submodelů respiračního a kardiovaskulárního systému propojených alveolokapilární membránou, byl rozšířen o možnost individuálního nastavení fyziologických parametrů s možností škálování modelu na středně, těžce či extrémně nezralé novorozence dle jejich, věku, hmotnosti a gestačního stáří. Dále byl do modelu implementován difuzní odpor alveolokapilární membrány, byly revidovány novorozenecké zkraty i přístup k modelování dechového vzoru pacienta. Jako koncová část modelu byl na základě reálných klinických dat navržen model pulzního oxymetru obsahující bias mezi arteriální a periferní saturací krve kyslíkem a šum měření periferní saturace krve kyslíkem.

Počítačový model byl prvotně ověřen na datech získaných z databáze. Chování modelu bylo testováno na třech desaturačních epizodách nezralého novorozence mužského pohlaví vážícího 1019 gramů. Po provedení citlivostní analýzy modelu byl model upraven a následně testován na 21 destauračních epizodách od třech pacientů, jejichž data byla sesbírána během klinické studie.

Ověřený model byl následně využit pro návrh tří scénářů pro velmi stabilního, typického a nestabilního novorozence, které umožnily simulace vývoje saturace periferní krve kyslíkem při apnoických pauzách bez i s automatickým řízením frakce kyslíku ve vdechované směsi.

Simulované výstupy modelu dobře korelují s reálnými situacemi pozorovanými v klinické praxi. Navržený model oxygenace se ukázal být dostačující pro testování a porovnávání různých přístupů řízení oxygenace i simulace vývoje oxygenace, a může být tedy využíván jako platforma pro další vývoj a optimalizace automatických řídicích systémů s pozitivním dopadem na úspěšnost řízení oxygenace nezralých novorozenců v klinické praxi.

Seznam použité literatury

[1] OHUMA, Eric O, Ann-Beth MOLLER, Ellen BRADLEY, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *The Lancet*. 2023, **402**(10409), 1261–1271. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00878-4. ISSN 01406736.

[2] Preterm birth. *World Health Organization* [online]. [cit. 2024-08-23]. Dostupné z: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth

[3] AZIZ, Khalid, Henry C. LEE, Marilyn B. ESCOBEDO, et al. Part 5: Neonatal Resuscitation: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020, **142**(suppl 2), S524–S550. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000902. ISSN 0009-7322.

[4] MADAR, John, Charles C. ROEHR, Sean AINSWORTH, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation*. 2021, **161**, 291–326. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.014. ISSN 03009572.

[5] LIŠKA, K. Resuscitace novorozence. *NEONATOLOGICKÉ LISTY*. 2013, **19**(1), 3–8.

[6] POLIN, Richard A., William W. FOX a Steven H. ABMAN. *Fetal and neonatal physiology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011. ISBN 14-160-3479-X.

[7] MORETTI, Corrado a Paola PAPOFF. Neonatal Pulmonary Physiology of Term and Preterm Newborns. *Neonatology*. Springer International Publishing, 2016, 1–15. DOI: 10.1007/978-3-319-18159-2_197-1. ISBN 978-3-319-18159-2.

[8] ALVARO, Ruben E. a Henrique RIGATTO. Control of breathing in newborns. *Neonatology*. Springer International Publishing, 2016, 1–16. DOI: 10.1007/978-3-319-18159-2_198-1. ISBN 978-3-319-18159-2.

[9] LUMB, Andrew B. *Nunn's applied respiratory physiology*. Eighth edition. New York: Elsevier, 2017. ISBN 978-070-2062-940.

[10] PIAZZA, Luciane, Angelo MICHELETTI, Javier Fernandez SARABIA, Diana NEGURA, Carmelo ARCIDIACONO, Antonio SARACINO, Mario CARMINATI a Francesca R. PLUCHINOTTA. Cardiovascular Physiology, Pathology, and Clinical Investigation in Neonatal Medicine. *Neonatology.* Springer International Publishing, 2018, 1–28. DOI: 10.1007/978-3-319-18159-2_214-2. ISBN 978-3-319-18159-2.

[11] POETS, Christian F. Apnea of Prematurity and Sudden Infant Death Syndrome. *Neonatology*. Springer International Publishing, 2017, 1–13. DOI: 10.1007/978-3-319-18159-2_213-2. ISBN 978-3-319-18159-2.

[12] HALLMAN, Mikko, Timo SAARELA a Luc J. I. ZIMMERMANN. Respiratory Distress Syndrome: Predisposing Factors, Pathophysiology, and Diagnosis. *Neonatology*.

Springer International Publishing, 2017, 1–20. DOI: 10.1007/978-3-319-18159-2_289-1. ISBN 978-3-319-18159-2.

[13] BHANDARI, Vineet. Bronchopulmonary Dysplasia/Chronic Lung Disease of the Newborn. *Neonatology*. Springer International Publishing, 2016, 1–25. DOI: 10.1007/978-3-319-18159-2_205-1. ISBN 978-3-319-18159-2.

[14] SAND, Laura, Lisa SZATKOWSKI, T'ng Chang KWOK, Don SHARKEY, David A TODD, Helen BUDGE a Shalini OJHA. Observational cohort study of changing trends in non-invasive ventilation in very preterm infants and associations with clinical outcomes. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2022, **107**(2), 150–155. DOI: 10.1136/archdischild-2021-322390. ISSN 1359-2998.

[15] SANDRI, Fabrizio, Gina ANCORA, Gianluca LISTA a Luc J. I. ZIMMERMANN. Continuous Positive Airways Pressure and Other Non-invasive Respiratory Techniques in Newborns. *Neonatology*. Springer International Publishing, 2017, 1–22. DOI: 10.1007/978-3-319-18159-2_209-1. ISBN 978-3-319-18159-2.

[16] MORLEY, Colin a Gianluca LISTA. Treatment of Respiratory Failure in Newborn: Mechanical Ventilation. *Neonatology*. Springer International Publishing, 2016, 1–22. DOI: 10.1007/978-3-319-18159-2_202-1. ISBN 978-3-319-18159-2.

[17] SOLA, Augusto a Sergio GOLOMBEK. Oxygen Saturation Monitoring in Neonatal Period. *Neonatology*. Springer International Publishing, 2016, 1–19. DOI: 10.1007/978-3-319-18159-2_291-1. ISBN 978-3-319-18159-2.

[18] SOLA, Augusto, Sergio G. GOLOMBEK, María Teresa MONTES BUENO, et al. Safe oxygen saturation targeting and monitoring in preterm infants: can we avoid hypoxia and hyperoxia?. *Acta Paediatrica*. 2014, **103**(10), 1009–1018. DOI: 10.1111/apa.12692. ISSN 08035253.

[19] FATHABADI, Omid Sadeghi, Timothy J. GALE, Kathleen LIM, Brian P. SALMON, Jennifer A. DAWSON, Kevin I. WHEELER, Jan C. OLIVIER a Peter A. DARGAVILLE. Characterisation of the oxygenation response to inspired oxygen adjustments in preterm infants. *Neonatology*. 2015, **109**(1), 37–43. DOI: 10.1159/000440642. ISSN 1661-7800.

[20] BACHMAN, Thomas a Karel ROUBIK. CROSSOVER FROM AUTOMATED TO MANUAL TITRATION OF FiO2 IN THE NICU: IS THERE A TRANSITION LAG? *Clinician and Technology Journal*. 2016, **46**(1), 37–40. ISSN 2336-5552.

[21] CASTILLO, A., A. SOLA, H. BAQUERO, F. NEIRA, R. ALVIS, R. DEULOFEUT a A. CRITZ. Pulse Oxygen Saturation Levels and Arterial Oxygen Tension Values in Newborns Receiving Oxygen Therapy in the Neonatal Intensive Care Unit: Is 85% to 93% an Acceptable Range? *PEDIATRICS*. 2008, **121**(5), 882–889. DOI: 10.1542/peds.2007-0117. ISSN 0031-4005.

[22] ZAPATA, James, John Jairo GÓMEZ, Robinson ARAQUE CAMPO, Alejandro MATIZ RUBIO a Augusto SOLA. A randomised controlled trial of an automated oxygen delivery algorithm for preterm neonates receiving supplemental oxygen without mechanical ventilation. *Acta Paediatrica*. 2014, **103**(9), 928–933. DOI: 10.1111/apa.12684. ISSN 08035253.

[23] DANI, Carlo. Automated control of inspired oxygen (FiO2) in preterm infants: Literature review. *Pediatric Pulmonology*. 2019, **54**(3), 358–363. DOI: 10.1002/ppul.24238. ISSN 87556863.

[24] FATHABADI, Omid Sadeghi, Timothy J. GALE, J.C. OLIVIER a Peter A. DARGAVILLE. Automated control of inspired oxygen for preterm infants: What we have and what we need. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2016, **28**, 9–18. DOI: 10.1016/j.bspc.2016.03.002. ISSN 17468094.

[25] SANCHEZ-MORILLO, Daniel, Osama OLABY, Miguel Angel FERNANDEZ-GRANERO a Antonio LEON-JIMENEZ. Physiological closed-loop control in intelligent oxygen therapy: A review. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2017, **146**, 101–108. DOI: 10.1016/j.cmpb.2017.05.013. ISSN 01692607.

[26] HAGADORN, J. I., D.W. SINK, M.E. BUUS-FRANK, E.M. EDWARDS, K.A. Morrow, J.D. HORBAR et al. Alarm safety and oxygen saturation targets in the Vermont Oxford Network iNICQ 2015 collaborative. *Journal of Perinatology.* 2017, **37**(3), 270–276. DOI: 10.1038/jp.2016.219. ISSN 1476-5543.

[27] VAN ZANTEN, Henriëtte A., Ratna N. G. B. TAN, Agnes VAN DEN HOOGEN, Enrico LOPRIORE a Arjan B. TE PAS. Compliance in oxygen saturation targeting in preterm infants: a systematic review. *European Journal of Pediatrics*. 2015, **174**(12), 1561–1572. DOI: 10.1007/s00431-015-2643-0. ISSN 0340-6199.

[28] VAN ZANTEN, H. A., R. N. G. B. TAN, M. THIO, J. M. DE MAN-VAN GINKEL, E. W. VAN ZWET, E. LOPRIORE a A. B. TE PAS. The risk for hyperoxaemia after apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2014, **99**(4), F269–F273. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305745. ISSN 1359-2998.

[29] CLAURE, Nelson a Eduardo BANCALARI. Closed-loop control of inspired oxygen in premature infants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015, **20**(3), 198–204. DOI: 10.1016/j.siny.2015.02.003. ISSN 1744165X.

[30] MITRA, Souvik, Balpreet SINGH, Walid EL-NAGGAR a Douglas D. MCMILLAN. Automated versus manual control of inspired oxygen to target oxygen saturation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology*. 2018, **38**(4), 351–360. DOI: 10.1038/s41372-017-0037-z. ISSN 0743-8346.

[31] STURROCK, Sarah, Emma WILLIAMS, Theodore DASSIOS a Anne GREENOUGH. Closed loop automated oxygen control in neonates—A review. *Acta Paediatrica*. 2019, **109**, 914–922. DOI: 10.1111/apa.15089. ISSN 0803-5253.

[32] ABDO, Mohamed, Ahmed HANBAL, Moamen Mostafa ASLA, et al. Automated versus manual oxygen control in preterm infants receiving respiratory support: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2024, **35**(25), 6069–6076. DOI: 10.1080/14767058.2021.1904875. ISSN 1476-7058.

[33] SALVERDA, Hylke H., Sophie J. E. CRAMER, Ruben S. G. M. WITLOX, Peter A. DARGAVILLE a Arjan B. TE PAS. Automated oxygen control in preterm infants, how does it work and what to expect: a narrative review. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2021, **106**(2), 215–221. DOI: 10.1136/archdischild-2020-318918. ISSN 1359-2998.

[34] DARGAVILLE, Peter A., Andrew P. MARSHALL, Lachlann MCLEOD, Hylke H. SALVERDA, Arjan B. TE PAS a Timothy J. GALE. Automation of oxygen titration in preterm infants: Current evidence and future challenges. *Early Human Development*. 2021, **162**, 105462. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105462. ISSN 03783782.

[35] MOROZOFF, Edmund, John A. SMYTH a Mehrdad SAIF. Applying Computer Models to Realize Closed-Loop Neonatal Oxygen Therapy. *Anesth Analg*. 2017, **124**(1), 95–103. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001367. ISSN 0003-2999.

[36] RIDEOUT, Vincent C. *Mathematical and computer modeling of physiological systems*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice Hall, 1991. ISBN 978-0135633540.

[37] OTTESEN, Johnny T., Mette S. OLUFSEN a Jesper K. LARSEN. *Applied mathematical models in human physiology*. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, 2004. ISBN 978-0898715392.

[38] GRAY, John S. The multiple factor theory of the control of respiratory ventilation. *Science*. 1946, **103**(2687), 739–744.

[39] GRODINS, Fred S., John S. GRAY, Karl R. SCHROEDER, Arthur L. NORINS a Richard W. JONES. Respiratory responses to CO2 inhalation. A theoretical study of a nonlinear biological regulator. *Journal of Applied Physiology*. 1954, **7**(3), 283–308. DOI: 10.1152/jappl.1954.7.3.283. ISSN 8750-7587.

[40] MOROZOFF, E.P. a M. SAIF. Oxygen therapy control of neonates – part I: A model of neonatal oxygen transport. *Control and Intelligent Systems*. 2008, **36**(3). DOI: 10.2316/Journal.201.2008.3.201-1650. ISSN 1925-5810.

[41] SANDS, Scott A., Bradley A. EDWARDS, Vanessa J. KELLY, Malcolm R. DAVIDSON, Malcolm H. WILKINSON, Philip J. BERGER a Kim PRISK. A model analysis of arterial oxygen desaturation during apnea in preterm infants. *PLoS Computational Biology*. 2009, **5**(12). DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000588. ISSN 1553-7358.

[42] SANDS, Scott A., Vanessa J. KELLY, Bradley A. EDWARDS, Malcolm R. DAVIDSON, Malcolm H. WILKINSON a Philip J. BERGER. A dynamic model for assessing the impact of diffusing capacity on arterial oxygenation during apnea.

Respiratory physiology & neurobiology. 2010, **171**(3), 193–200. DOI: 10.1016/j.resp.2010.04.003. ISSN 15699048.

[43] SANDS, Scott A., Bradley A. EDWARDS, Vanessa J. KELLY, Malcolm R. DAVIDSON, Malcolm H. WILKINSON a Philip J. BERGER. A model investigation of the impact of ventilation–perfusion mismatch on oxygenation during apnea in preterm infants. *Journal of Theoretical Biology*. 2010, **264**(3), 657–662. DOI: 10.1016/j.jtbi.2010.03.041. ISSN 00225193.

[44] KARBING, Dan S., Søren KJÆRGAARD, Steen ANDREASSEN a Stephen E. REES. Mathematical modelling of pulmonary gas exchange. *Modelling Methodology for Physiology and Medicine*. Elsevier, 2014, 281–309. DOI: 10.1016/B978-0-12-411557-6.00013-6. ISBN 9780124115576.

[45] KARBING, Dan S., Søren KJÆRGAARD, Bram W. SMITH, Kurt ESPERSEN, Charlotte ALLERØD, Steen ANDREASSEN a Stephen E. REES. Variation in the PaO2/FiO2 ratio with FiO2: mathematical and experimental description, and clinical relevance. *Critical Care*. 2007, **11**(6). DOI: 10.1186/cc6174. ISSN 1364-8535.

[46] KJAERGAARD, S., S. E. REES, J. A. NIELSEN, M. FREUNDLICH, P. THORGAARD a S. ANDREASSEN. Modelling of hypoxaemia after gynaecological laparotomy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2001, **45**(3), 349–356. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2001.045003349.x. ISSN 0001-5172.

[47] MARTÍNEK, Tomáš. *Model vlivu frakce kyslíku ve ventilační směsi na saturaci arteriální krve kyslíkem při podpoře dýchání novorozence*. Kladno, 2016. Diplomová práce. ČVUT v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství.

[48] TEJKL, Leoš. *Analýza vlivu frakce kyslíku ve ventilační směsi na saturaci arteriální krve kyslíkem u novorozence*. Kladno, 2018. Diplomová práce. ČVUT v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství.

[49] ROSYCHUK, Rhonda J., Ann HUDSON-MASON, Dianne EKLUND a Thierry LACAZE-MASMONTEIL. Discrepancies between arterial oxygen saturation and functional oxygen saturation measured with pulse oximetry in very preterm infants. *Neonatology*. 2012, **101**(1), 14–19. DOI: 10.1159/000326797. ISSN 1661-7819.

[50] ROSS, Patrick A., Christopher J.L. NEWTH a Robinder G. KHEMANI. Accuracy of pulse oximetry in children. *Pediatrics*. 2014, **133**(1), 22–29. DOI: 10.1542/peds.2013-1760. ISSN 0031-4005.

[51] BACHMAN, Thomas E., Christopher J. L. NEWTH, Patrick A. ROSS, Narayan P. IYER a Robinder G. KHEMANI. Characterization of the bias between oxygen saturation measured by pulse oximetry and calculated by an arterial blood gas analyzer in critically ill neonates. *Lékař a technika – Clinician and Technology*. 2017, **47**(4), 130–134. ISSN 0301-5491.

[52] BOHNHORST, B. Detection of hyperoxaemia in neonates: data from three new pulse oximeters. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2002, **87**(3), F217–219. DOI: 10.1136/fn.87.3.F217. ISSN 13592998.

[53] GERSTMANN, Dale, Ryan BERG, Ron HASKELL, et al. Operational Evaluation of Pulse Oximetry in NICU Patients with Arterial Access. *Journal of Perinatology*. 2003, **23**(5), 378–383. doi:10.1038/sj.jp.7210944. ISSN 0743-8346.

[54] HARRIS, Bronwyn U., Danton S. CHAR, Jeffrey A. FEINSTEIN, Archana VERMA, Stephen C. SHIBOSKI a Chandra RAMAMOORTHY. Accuracy of Pulse Oximeters Intended for Hypoxemic Pediatric Patients. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016, **17**(4), 315–320. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000660. ISSN 1529-7535.

[55] HARRIS, Bronwyn U., Sarah STEWART, Archana VERMA, Helena HOEN, Mary Lyn STEIN, Gail WRIGHT a Chandra RAMAMOORTHY. Accuracy of a portable pulse oximeter in monitoring hypoxemic infants with cyanotic heart disease. *Cardiology in the Young*. 2019, **29**(8), 1025–1029. DOI: 10.1017/S1047951119001355. ISSN 1047-9511.

[56] MURPHY, Daniel, Youngju PAK a John Patrick CLEARY. Pulse Oximetry Overestimates Oxyhemoglobin in Neonates with Critical Congenital Heart Disease. *Neonatology*. 2016, **109**(3), 213–218. DOI: 10.1159/000442379. ISSN 1661-7800.

[57] LAKSHMINRUSIMHA, S., V. MANJA, B. MATHEW a G. K. SURESH. Oxygen targeting in preterm infants: a physiological interpretation. *Journal of Perinatology*. 2015, **35**(1), 8–15. DOI: 10.1038/jp.2014.199. ISSN 0743-8346.

[58] JUBRAN, Amal. Pulse oximetry. *Critical Care*. 2015, **19**(1). DOI: 10.1186/s13054-015-0984-8. ISSN 1364-8535.

[59] SHIAO, Shyang-Yun Pamela K. Effects of Fetal Hemoglobin on Accurate Measurements of Oxygen Saturation in Neonates. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*. 2005, **19**(4), 348–361. DOI: 10.1097/00005237-200510000-00010. ISSN 0893-2190.

[60] PETTERSON, Michael T., Valerie L. BEGNOCHE a John M. GRAYBEAL. The effect of motion on pulse oximetry and its clinical significance. *Anesthesia & Analgesia.* 2007, **105**(6), S78–S84. DOI: 10.1213/01.ane.0000278134.47777.a5. ISSN 0003-2999.

[61] MASIMO. *Signal IQ Technology: Whitepaper* [online]. [cit. 2024-08-23]. Dostupné z: https://professional.masimo.co.uk/siteassets/uk/documents/pdf/clinical-evidence/whitepapers/lab5318b_whitepapers_signal_iq.pdf

[62] MASIMO. *Radical-7® Pulse CO-Oximeter®: Operator's Manual*. 2020. Dostupné z: https://techdocs.masimo.com/globalassets/techdocs/pdf/lab-5475j_master.pdf

[63] NARAYEN, Ilona C., Marrit SMIT, Erik W. VAN ZWET, Jennifer A. DAWSON, Nico A. BLOM a Arjan B. TE PAS. Low signal quality pulse oximetry measurements in

newborn infants are reliable for oxygen saturation but underestimate heart rate. *Acta Paediatrica*. 2015, **104**(4), e158–e163. DOI: 10.1111/apa.12932. ISSN 08035253.

[64] URSCHITZ, Michael S., Werner HORN, Andreas SEYFANG, et al. Automatic Control of the Inspired Oxygen Fraction in Preterm Infants: A Randomized Crossover Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004, **170**(10), 1095–1100. DOI: 10.1164/rccm.200407-929OC. ISSN 1073-449x.

[65] HALLENBERGER, A., C. F. POETS, W. HORN, A. SEYFANG a M. S. URSCHITZ. Closed-Loop Automatic Oxygen Control (CLAC) in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *PEDIATRICS*. 2014, **133**(2), e379–e385. DOI: 10.1542/peds.2013-1834. ISSN 0031-4005.

[66] IEC 60601-1-10. *Medical electrical equipment – Part 1-10: General requirements for basic safety and essential performance – Collateral standard: Requirements for the development of physiologic closed-loop controllers*. THE INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION, 2007.

[67] BACHMAN, Thomas Edward a Karel ROUBIK. FREQUENCY AND DURATION OF OXIMETER DROP-OUTS IN THE NICU: AN OBSERVATIONAL STUDY. *Lékař a technika - Clinician and Technology*. 2020, **50**(1), 12–15. DOI: 10.14311/CTJ.2020.1.02. ISSN 2336-5552.

[68] LIM, Kathleen, Kevin I. WHEELER, Hamish D. JACKSON, Omid SADEGHI FATHABADI, Timothy J. GALE a Peter A. DARGAVILLE. Lost without trace: oximetry signal dropout in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2015, **100**(5), F436–F438. DOI: 10.1136/archdischild-2014-308108. ISSN 1359-2998.

[69] BHUTANI, Vinod K. Clinical applications of pulmonary function and graphics. *Seminars in Neonatology*. 2002, **7**(5), 391–399. DOI: 10.1053/siny.2002.0133. ISSN 10842756.

[70] General Vital Signs and Guidelines. *United Medical Education: PALS Algorithms 2023* [online]. [cit. 2024-08-31]. Dostupné z: https://www.acls-pals-bls.com/algorithms/pals/.

[71] HUDSON, I., A. COOKE, B. HOLLAND, A. HOUSTON, J. G. JONES, T. TURNER a C. A. WARDROP. Red cell volume and cardiac output in anaemic preterm infants. *Archives of Disease in Childhood*. 1990, **65**(7 Spec No), 672–675. DOI: 10.1136/adc.65.7_Spec_No.672. ISSN 0003-9888.

[72] ALADANGADY, N. Is it possible to predict the blood volume of a sick preterm infant?. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2004, **89**(4), F344–F347. DOI: 10.1136/adc.2003.039008. ISSN 1359-2998.

[73] HILL, June R. a D. C. ROBINSON. Oxygen consumption in normally grown, small-for-dates and large-for-dates new-born infants. *The Journal of Physiology*. 1968, **199**(3), 685–703. DOI: 10.1113/jphysiol.1968.sp008673. ISSN 00223751.

[74] HEY, E. N. The relation between environmental temperature and oxygen consumption in the new-born baby. *The Journal of Physiology*. 1969, **200**(3), 589–603. DOI: 10.1113/jphysiol.1969.sp008710. ISSN 00223751.

[75] CHRISTENSEN, T. G. a C. DRÆBY. Respiration. *Applied Mathematical Models in Human Physiology*. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, 2004, 197–247. DOI: 10.1137/1.9780898718287.ch8. ISBN 978-0-89871-539-2.

[76] ANDREASSEN, S. a S. E. REES. Mathematical Modelling of Pulmonary Gas Exchange. CARSON, E. a C. COBELLI. *Modelling methodology for physiology and medicine*. 2nd ed. Waltham, MA: Elsevier, 2013, 281–309. ISBN 9780124115576.

[77] KELMAN, G. Richard. Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation. *Journal of Applied Physiology*. 1966, **21**(4), 1375–1376. DOI: 10.1152/jappl.1966.21.4.1375. ISSN 8750-7587.

[78] SIGGAARD-ANDERSEN, O., P. D. WIMBERLEY, N. FOGH-ANDERSEN a I. H GØTHGEN. Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: Calculation algorithms with 54 equations. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1988, **48**(sup189), 7–15. DOI: 10.1080/00365518809168181. ISSN 0036-5513.

[79] ZHAO, Enfa, Yafei ZHANG, Chunmiao KANG, Hua NIU, Jing ZHAO, Lei SUN a Baomin LIU. Influence of the Valsalva maneuver on cardiac hemodynamics and right to left shunt in patients with patent foramen ovale. *Scientific Reports*. 2017, **7**(1), 1–6. DOI: 10.1038/srep44280. ISSN 2045-2322.

[80] BROADHOUSE, Kathryn M., Anthony N. PRICE, Giuliana DURIGHEL, David J. COX, Anna E. FINNEMORE, A. David EDWARDS, Joseph V. HAJNAL a Alan M. GROVES. Assessment of PDA shunt and systemic blood flow in newborns using cardiac MRI. *NMR in Biomedicine*. 2013, **26**(9), 1135–1141. DOI: 10.1002/nbm.2927. ISSN 09523480.

[81] HUTTOVA, Veronika, Jakub RAFL, Knut MÖLLER, Thomas E. BACHMAN, Petr KUDRNA, Martin ROZANEK a Karel ROUBIK. Model of SpO2 signal of the neonate. *Current Directions in Biomedical Engineering*. 2019, **5**(1), 549–552. DOI: 10.1515/cdbme-2019-0138. ISSN 2364-5504.

[82] RAFL-HUTTOVA, Veronika, Jakub RAFL, Knut MÖLLER, Thomas E. BACHMAN, Petr KUDRNA a Martin ROZANEK. Statistical Description of SaO2–SpO2 Relationship for Model of Oxygenation in Premature Infants. *Electronics*. 2022, **11**(9), 1314. DOI: 10.3390/electronics11091314. ISSN 2079-9292.

[83] WELLINGTON, Grace, Dawn ELDER a Angela CAMPBELL. 24-hour oxygen saturation recordings in preterm infants: editing artefact. *Acta Paediatrica*. 2018, **107**(8), 1362–1369. DOI: 10.1111/apa.14293. ISSN 08035253.

[84] CHA, Sung-Hyuk a Sargur N. SRIHARI. On measuring the distance between histograms. *Pattern Recognition*. 2002, **35**(6), 1355–1370. DOI: 10.1016/S0031-3203(01)00118-2. ISSN 00313203.

[85] CHANDRASEKHARAN, Praveen a Satyan LAKSHMINRUSIMHA. Oxygen therapy in preterm infants with pulmonary hypertension. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2020, **25**(2), 101070. DOI: 10.1016/j.siny.2019.101070. ISSN 1744165X.

[86] ZOBAN, P. Optimal oxygen saturation in extremely premature neonates. *Physiological Research*. 2019, **68**, 171–178. DOI: 10.33549/physiolres.933987. ISSN 1802-9973.

[87] BATES, Jason HT. *Lung mechanics: an inverse modeling approach*. Cambridge University Press, 2009. ISBN 978-0-521-50960-2.

[88] HAHN, C.E.W. a A.D. FARMERY. Gas exchange modelling: no more gills, please. *British Journal of Anaesthesia*. 2003, **91**(1), 2–15. DOI: 10.1093/bja/aeg142. ISSN 00070912.

[89] RAFL, Jakub, Veronika HUTTOVA, Knut MÖLLER, Thomas E. BACHMAN, Leos TEJKL, Petr KUDRNA, Martin ROZANEK a Karel ROUBIK. Computer model of oxygenation in neonates: A demonstration of utility. *Current Directions in Biomedical Engineering*. 2019, **5**(1), 73–76. DOI: 10.1515/cdbme-2019-0019. ISSN 2364-5504.

[90] HUTTOVA, Veronika, Jakub RAFL, Thomas E. BACHMAN, Petr KUDRNA, Martin ROZANEK a Knut MÖLLER. Sensitivity analysis of a computer model of neonatal oxygen transport. *Current Directions in Biomedical Engineering*. 2020, **6**(3), 99–102. DOI: 10.1515/cdbme-2020-3026. ISSN 2364-5504.

[91] JANOTA, J., J. DORNAKOVA, V. KARADYOVA, R. BRABEC, V. RAFL-HUTTOVA, T. BACHMAN, M. ROZANEK a J. RAFL. Evaluation of the impact of oximeter averaging times on automated FiO2 control in routine NICU care: a randomized cross-over study. *Frontiers in Pediatrics*. 2023, **11**. DOI: 10.3389/fped.2023.1240363. ISSN 2296-2360.

[92] ROŽÁNEK, Martin. *Využití pacientského simulátoru a simulátoru dýchání v oblasti ventilační techniky* [online]. [cit. 2024-08-23]. Dostupné z: http://esf.fbmi.cvut.cz/sites/default/files/U_KA02_7_Vyuziti_pacientskeho_simulatoru_a_simulatoru_dychani_v_oblasti_ventilacni_techniky_komplet.pdf. Návod k laboratorní úloze. ČVUT v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství.

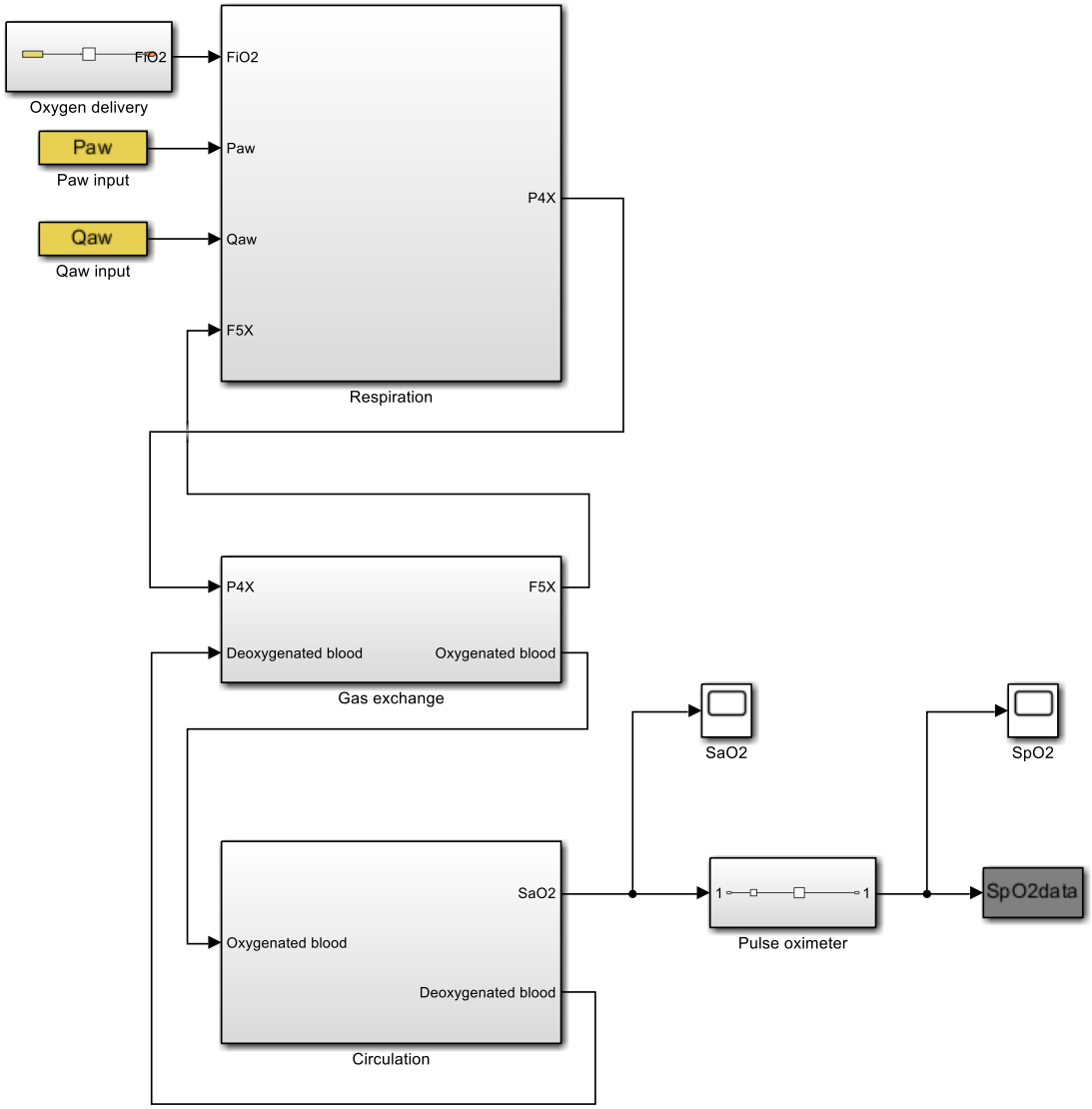
[93] VYAIRE. *Fabian family of ventilators: TECHNICAL SPECIFICATION E-BOOK*. 2022. Dostupné z: https://intl.vyaire.com/sites/intl/files/2022-03/vyr-int-2100153-2.0-fabian-ebook_interactive_revised_final_compressed_0.pdf

[94] ACUTRONIC MEDICAL SYSTEMS AG - SWITZERLAND. *AcuLink: Technical Reference Communication Protocol*. 2010.

[95] RAFL, Jakub, Thomas E. BACHMAN, Tomas MARTINEK, Leos TEJKL, Veronika HUTTOVA, Petr KUDRNA a Karel ROUBIK. Design and Demonstration of a Complex

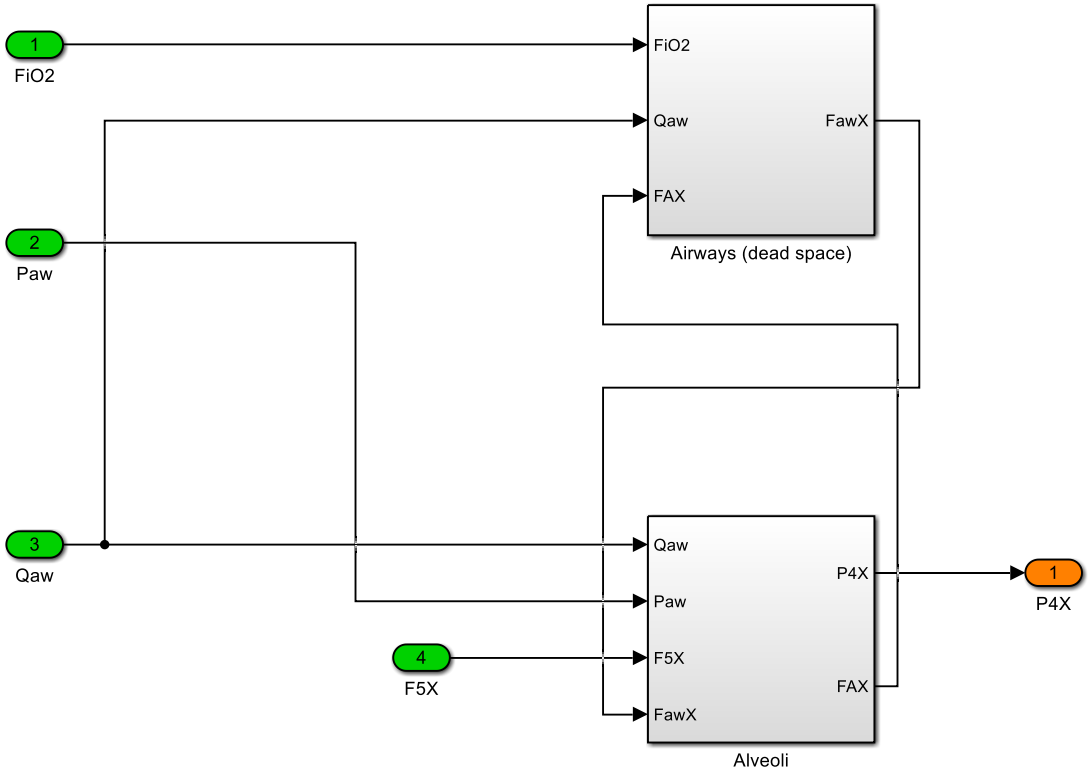
Neonatal Physiological Model for Testing of Novel Closed-Loop Inspired Oxygen Fraction Controllers. In: LHOTSKA, Lenka, Lucie SUKUPOVA, Igor LACKOVIĆ a Geoffrey S. IBBOTT, ed. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018*. Singapore: Springer Nature Singapore, 2019, s. 725–729. IFMBE Proceedings. ISBN 978-981-10-9034-9. DOI: 10.1007/978-981-10-9035-6_134.

Příloha A: Finální struktura modelu oxygenace nezralého novorozence

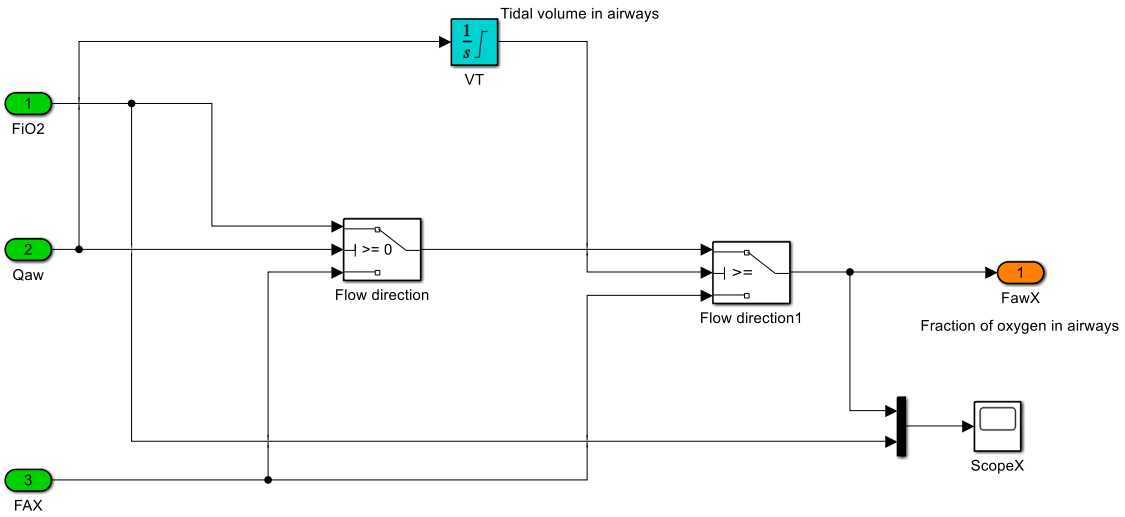


Obr. A.1: Struktura celého modelu oxygenace nezralého novorozence.

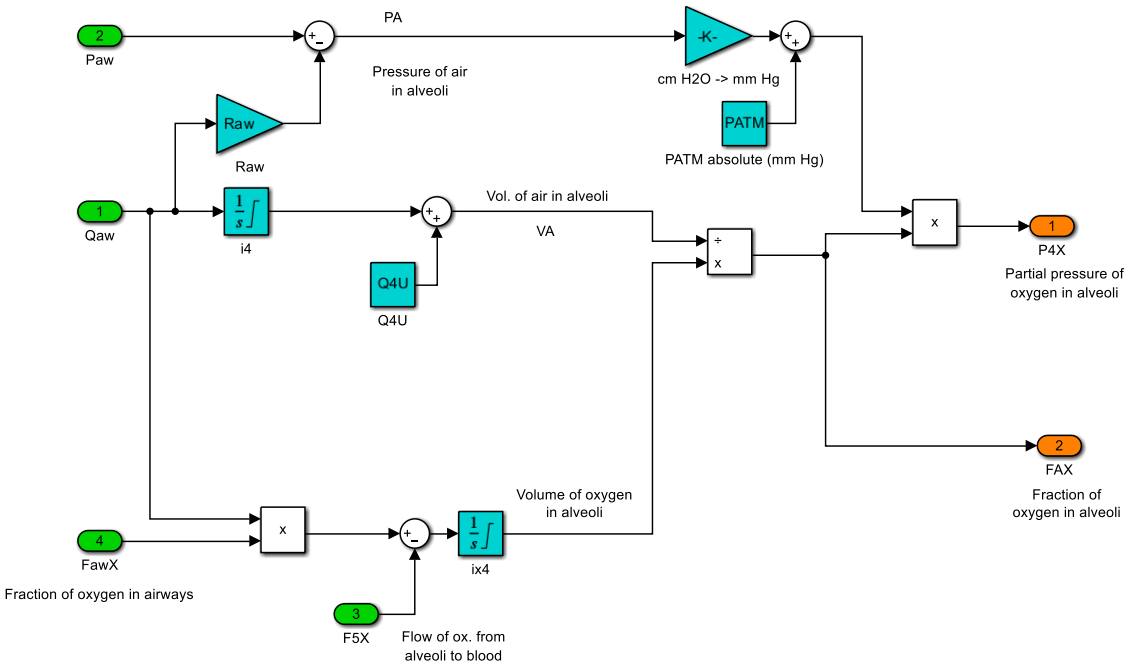
Část dýchání (*Respiration)*



Obr. A.2: Struktura části *Respiration* modelu oxygenace.



Obr. A.3: Struktura části *Airways (dead space)* modelu oxygenace.



Obr. A.4: Struktura části *Alveoli* modelu oxygenace.

Matematický popis části dýchání (*Respiration)*

Airways (dead space):

$F_{aw}O_2 = F_iO_2$ pro $Qaw \geq 0$ a současně $\int Qaw\,\mathrm{d}t \geq VD$

$F_{aw}O_2 = F_AO_2$ jinak

Alveoli:

$$F_AO_2 = \frac{\int (Qaw \cdot F_{aw}O_2 - F5X)\,\mathrm{d}t}{\int Qaw\,\mathrm{d}t + Q4U}$$

$$P4X = [(Paw - Qaw \cdot Raw) + P_{\mathrm{ATM}}] \cdot F_AO_2$$

kde:

F_iO_2… inspirační frakce kyslíku

$F_{aw}O_2$…frakce kyslíku v dýchacích cestách

F_AO_2…frakce kyslíku v alveolech

Qaw… okamžitý průtok plynu dýchacími cestami (mL/s)

Paw ... tlak na vstupu do dýchacích cest (cm H_2O)

VD…objem mrtvého prostoru (mL)

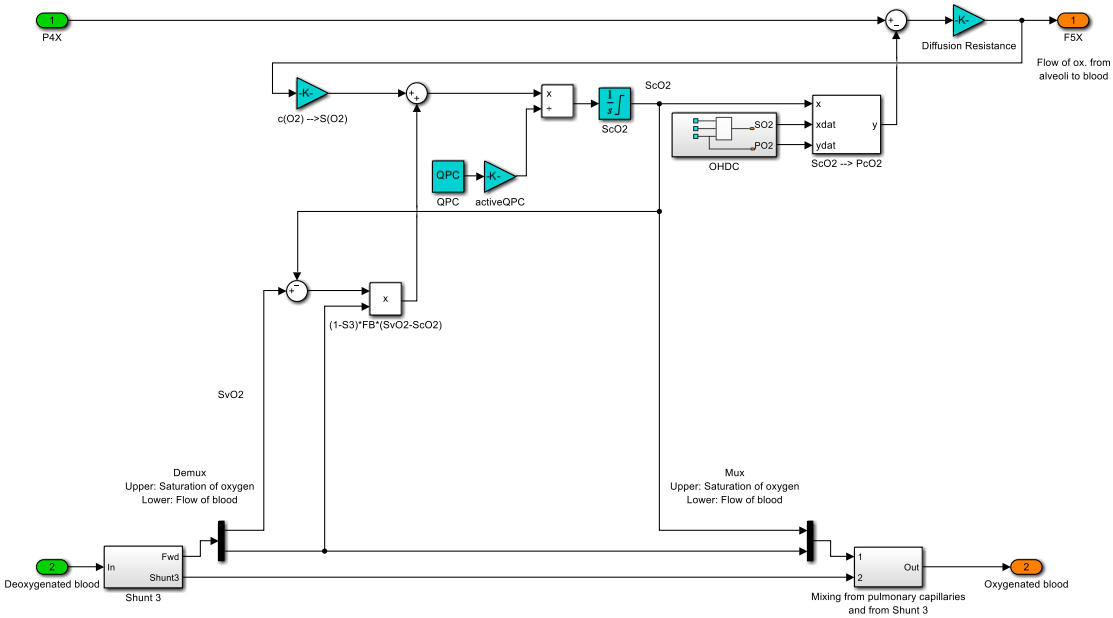
$F5X$…tok kyslíku z alveolů do krve (mL/s), z původního modelu

$Q4U$…funkční reziduální kapacita alveolů, z původního modelu

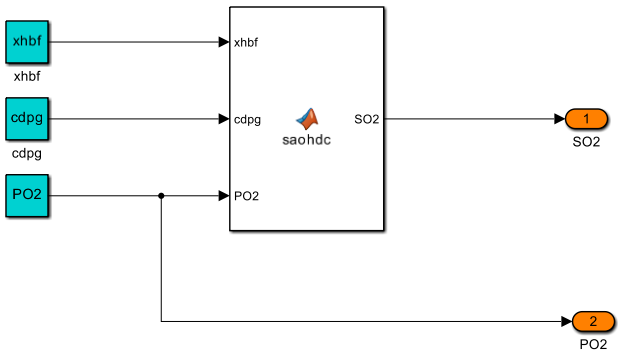
$P4X$…parciální tlak kyslíku v alveolech (mm Hg), z původního modelu

P_{ATM}…absolutní atmosférický tlak (760 mm Hg)

Část výměny plynů mezi částmi dýchání a krevního oběhu (*Gas Exchange)*



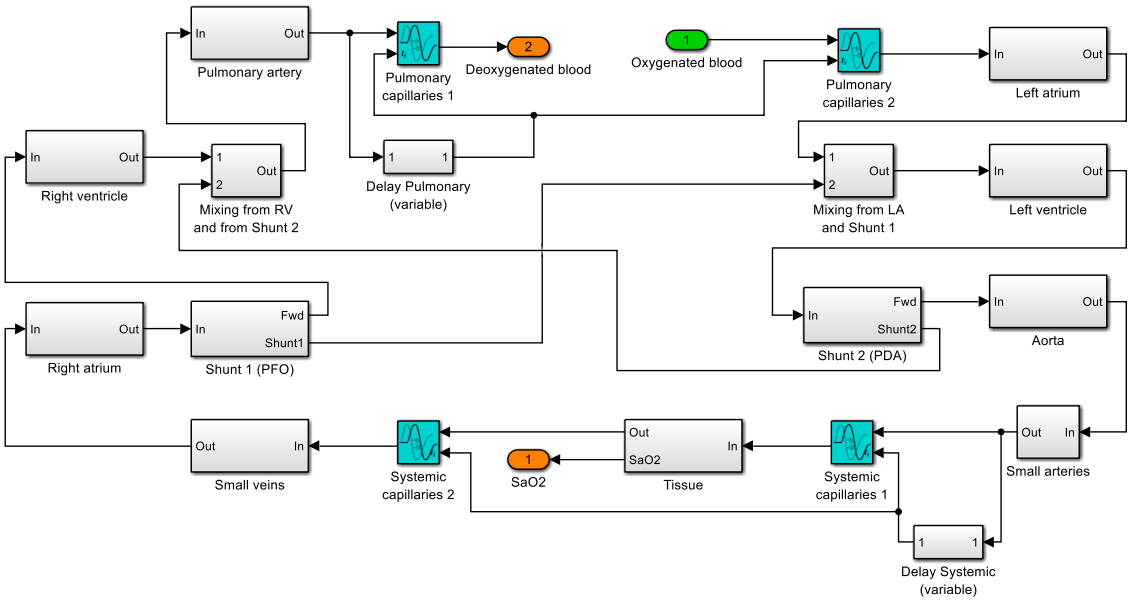
Obr. A.5: Struktura části *Gas exchange* modelu oxygenace.



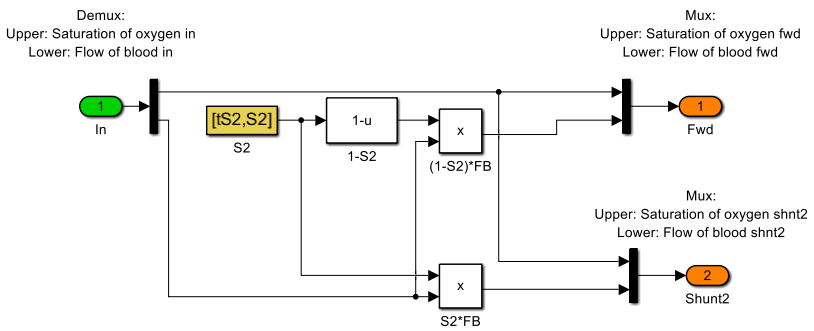
Obr. A.6: Struktura části *OHDC* modelu oxygenace.

Struktura částí *Shunt 3* a *Mixing from pulmonary capillaries and Shunt 3*, které jsou zahrnuty jako bloky v části výměny plynů modelu oxygenace, zůstaly nezměněné a byly převzaty z [47, 48], proto zde nejsou podrobně zobrazeny.

Část krevního oběhu (*Circulation*)



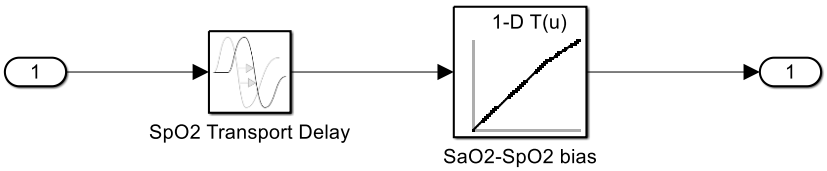
Obr. A.7: Struktura části *Circulation* modelu oxygenace.



Obr. A.8: Struktura části *Shunt 2 (PDA)* modelu oxygenace.

Struktura ostatních bloků, které jsou součástí části krevního oběhu modelu oxygenace, zůstala nezměněná a byla převzata z [47, 48], proto zde není podrobně zobrazena.

Část pulzního oxymetru (*Pulse oximeter)*



Obr. A.9: Struktura části *Pulse oximeter* modelu oxygenace.

Příloha B: Rychlý návod pro obsluhu softwarové aplikace pro vyčítání dat z plicních ventilátorů

v25.10.2021

Nahrávání dat z ventilátorů Fabian

Příprava měření

1. **Zapnout notebook**

   heslo: [redacted]

2. **Propojit ventilátor s notebookem pomocí příslušného kabelu**

   ventilátor – RS232, notebook – USB

3. **Spustit aplikaci ReadFabianData z Plochy notebooku**
4. **Vyčkat spuštění aplikace**

   chvilku to trvá

5. **Zadat identifikační číslo pacienta (pouze čísla!!!) do kolonky ID pacienta**
6. **Stisknout tlačítko PREPARE**

Zahájení měření

7. **Stisknout tlačítko START**
8. **Zkontrolovat načítání dat**

   běží čas nahrávání + v grafu pro Ověření toku dat dochází každé cca 4 sekundy k posunu dat

Ukončení měření

9. **Stisknout tlačítko STOP**
10. **Zavřít aplikaci křížkem v pravém horním rohu**

Řešení problémů

- Pokud dojde k jakémukoli problému, aplikaci vždy vypněte (křížkem v pravém horním rohu) a při opětovném spuštění postupujte krok po kroku přesně podle návodu výše.
- Při opakovaných chybových hláškách volejte na tel. 607 716 092 (Veronika Ráfl Huttová)

Příloha C: Příklad surových klinických dat

Příklad řetězce znaků pro trendová data, který byl ukládán každé 2 sekundy

0130313534340230303D302E307C30313D2D322E327C30323D2D312E397C30333D2D3332
3736357C30343D2D33323736357C30353D2D33323736357C30363D2D33323736357C30373
D2D33323736357C30383D2D33323736357C30393D2D33323736357C31303D2D333237363
57C31313D2D33323736357C31323D2D33323736357C31333D31307C31343D2D333237363
57C31353D2D33323736357C31363D2D33323736357C31373D2D33323736357C31383D2D3
3323736357C31393D2D33323736357C32303D392E387C32313D2D33323736357C32323D2
D33323736357C32333D31342E3834387C32343D31322E3033327C32353D2D33323736357C
32363D2D33323736357C32373D2D33323736357C32383D2D33323736357C32393D2D3332
3736357C33303D2D33323736357C33313D2D33323736357C33323D2D33323736357C33333
D2D33323736357C3130303D317C3130313D387C3130323D31352E307C3130333D2D33323
736357C3130343D31302E307C3130353D32317C3130363D2D33323736357C3130373D2D33
323736357C3130383D2D33323736357C3130393D322E3030307C3131303D342E3030307C3
131313D31307C3131323D312E307C3131333D322E307C3131343D2D33323736357C313135
3D2D33323736357C3131363D2D33323736357C3131373D2D33323736357C3131383D2D33
323736347C3131393D2D33323736347C3132303D2D33323736357C3132313D2D333237363
57C3132323D2D33323736357C3132333D2D33323736357C3132343D31312E307C3132353D
33327C3132363D313038387C3132373D307C3132383D2D33323736357C3132393D3130307
C3133303D2D33323736357C3133313D2D33323736357C3133323D32302E307C3133333D38
2E307C3133343D2D33323736357C3133353D2D33323736357C3133363D2D33323736357C3
133373D2D33323736357C3133383D2D33323736357C3133393D2D33323736357C3134303D
317C3134313D2D33323736357C3134323D2D33323736357C3134333D2D33323736357C313
4343D3030303535317C3134353D3038303744357C3134363D357C3134373D317C3134383D
307C3134393D31307C3135303D357C3135313D317C3135323D32337C3135333D347C31353
43D327C3135353D397C3135363D342E312C20342E317C3135373D307C3135383D317C313
5393D2D33323736357C3136303D31352E307C3136313D3132307C3136323D32337C313633
3D307C3136343D2D33323736357C3136353D2D33323736357C3136363D2D33323736357C
3136373D2D33323736357C3136383D2D33323736357C3136393D2D33323736357C3137303
D2D33323736357C3137313D2D33323736357C3137323D2D33323736357C3137333D2D333
23736357C3137343D2D33323736357C3137353D2D33323736357C3137363D2D3332373635
7C3137373D2D33323736357C3137383D2D33323736357C3230303D307C3230313D307C32
30323D307C3230333D307C3230343D307C3230353D2D33323736377C3230363D307C3230
373D307C3230383D307C3230393D307C3231303D307C3231313D307C3231323D307C3231
333D307C3231343D307C3231353D307C3231363D307C3231373D307C3231383D307C3231
393D307C3232303D307C3232313D307C3232323D307C3232333D2D33323736377C323234
3D307C3232353D307C3232363D307C3232373D307C3232383D307C3232393D307C323330
3D307C3233313D307C3233323D307C3233333D307C3233343D307C3233353D307C323336
3D307C3233373D307C3233383D307C3233393D307C3234303D307C3234313D307C323432
3D307C3234333D307C3234343D307C3234353D307C3234363D307C3234373D307C323438
3D307C3234393D307C3235303D307C3235313D307C3235323D307C3235333D307C323534
3D307C3235353D307C3235363D307C3235373D307C3235383D307C3235393D307C323630
3D307C3236313D307C3236323D307C3236333D307C3236343D307C3236353D307C323636
3D307C3236373D307C3236383D307C3236393D307C3237303D307C3237313D307C323732
3D307C3237333D307C3237343D2D33323736377C3237353D2D3332373637034342343604

Příklad řetězce znaků pro křivky, který byl ukládán každých 400 milisekund

1B2BB701F40000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000
FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE100000000000
00000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE1000000
0000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE10
000000000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000
FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE100000000000
00000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE1000000
0000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE10
000000000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000
FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE100000000000
00000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE1000000
0000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE10
000000000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000FFE10000000000000000
FFE10000000000000000FFE1000000000000

Příloha D: Výsledky ověření modelu oxygenace na klinických datech

Tato příloha obsahuje kompletní výsledky pro ověření modelu oxygenace nezralého novorozence na klinických datech z kapitoly 5.3. Tabulky D.1 a D.2 popisují výsledné hodnoty všech optimalizovaných parametrů včetně parametrů hodnotících míru shody simulovaného výstupu SpO_2 s reálně naměřeným v klinické studii jednotlivě pro všechny desaturační epizody Pacienta 1 a 2. Výsledky jsou doplněny o grafy všech jednotlivých desaturačních epizod Pacientů 1 a 2 (obrázky D.1–D.20), které porovnávají výstup modelu s optimální sadou parametrů v podobě SpO_2 s klinickými daty. Kromě porovnání simulovaného a naměřeného SpO_2 je na obrázcích zobrazen také záznam FiO_2 a průtoku na vstupu do dýchacích cest, které byly použity jako vstupy modelu.

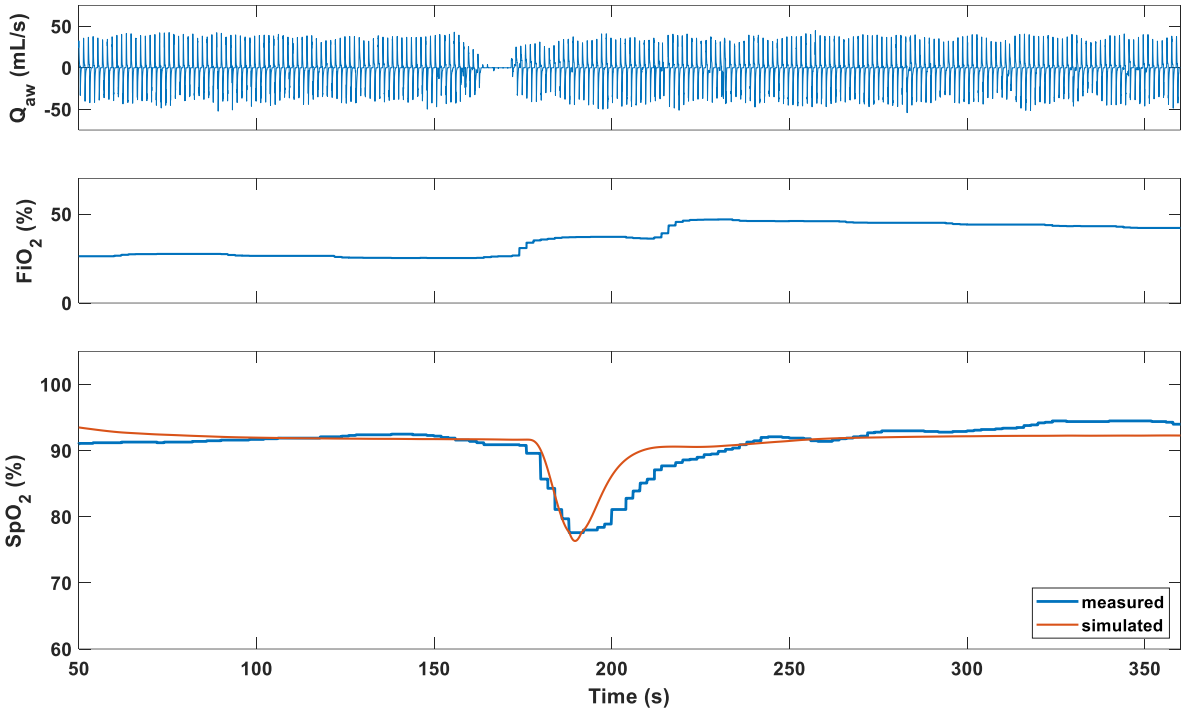
Tabulka D.1: Optimální hodnoty parametrů modelu při porovnání výstupů modelu s klinickými daty pro Pacienta 1.

Parametr	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10
Transportní kapacita krve pro kyslík (mL O_2/dL krve)	0,130	0,128	0,130	0,128	0,130	0,128	0,130	0,130	0,108	0,130
Srdeční výdej (mL/s)	2,03	2,00	2,00	2,00	2,46	5,94	4,06	2,02	2,00	2,46
Difuzní odpor (mmHg·s/mL O_2)	110	112	143	118	104	101	97	102	164	116
Spotřeba kyslíku (mL O_2/s)	0,112	0,100	0,101	0,113	0,100	0,157	0,150	0,115	0,195	0,100
Pravý plicní zkrat (%)	19,1	23,4	18,8	12,2	20,7	22,4	15,7	15,8	4,7	21,1
SpO_2 zpoždění (s)	8,0	8,1	7,3	10,0	7,1	7,2	4,5	6,2	7,3	7,1
Mrtvý prostor endotracheální trubice a dýchacích cest (mL)	2,30	2,33	1,77	1,68	2,04	2,14	2,32	3,16	2,20	1,95
ΔSpO_2 v max. desaturaci (%)	1,0	3,6	2,9	2,2	7,2	2,7	5,2	8,0	1,6	7,0
Δt v max. desaturaci (s)	0,0	6,7	0,5	1,0	3,3	1,0	2,0	5,1	3,5	3,8
ΔSpO_2 před desaturací (%)	0,5	1,2	2,2	0,0	0,5	0,2	0,0	0,3	2,1	0,5
ΔSpO_2 po desaturaci (%)	1,0	2,6	2,8	1,9	2,5	0,8	1,5	2,1	0,5	1,6
RSS	1,24E5	12,24E5	2,94E5	3,27E5	3,56E5	0,36E5	2,35E5	2,79E5	10,81E5	3,38E5
R^2	0,769	0,620	0,782	0,623	0,672	0,908	0,620	0,653	0,492	0,689

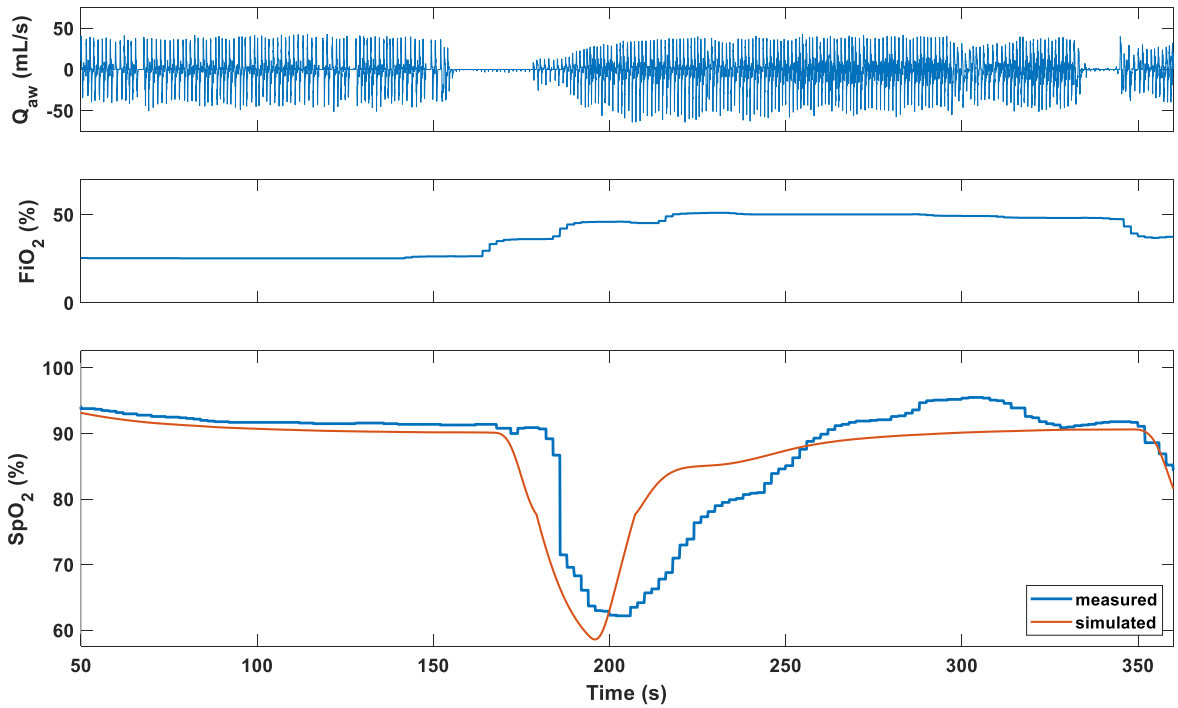
Tabulka D.2: Optimální hodnoty parametrů modelu při porovnání výstupů modelu s klinickými daty pro Pacienta 2.

Parametr	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10
Transportní kapacita krve pro kyslík (mL O_2/dL krve)	0,277	0,200	0,260	0,231	0,250	0,298	0,257	0,299	0,234	0,298
Srdeční výdej (mL/s)	4,46	6,00	4,95	5,92	5,65	5,38	5,15	5,98	2,02	5,47
Difuzní odpor (mmHg·s/mL O_2)	52	47	51	54	55	44	53	48	80	36
Spotřeba kyslíku (mL O_2/s)	0,140	0,241	0,172	0,169	0,203	0,287	0,223	0,300	0,209	0,247
Pravý plicní zkrat (%)	2,8	10,0	12,6	10,9	12,3	11,1	13,8	8,2	5,0	5,1
SpO_2 zpoždění (s)	29,9	23,1	19,2	15,4	16,6	17,5	12,3	17,4	16,2	11,9
Mrtvý prostor endotracheální trubice a dýchacích cest (mL)	3,09	1,96	2,08	2,12	1,94	1,91	1,92	2,05	1,81	2,88
ΔSpO_2 v max. desaturaci (%)	1,9	1,3	1,3	0,2	1,2	0,5	3,2	3,1	1,1	1,9
Δt v max. desaturaci (s)	1,2	9,7	0,2	0,0	1,2	29,8	2,1	0,0	1,3	1,4
ΔSpO_2 před desaturací (%)	0,8	1,0	0,9	1,1	0,4	2,5	0,6	1,1	1,2	0,2
ΔSpO_2 po desaturaci (%)	1,5	0,5	1,1	0,9	0,8	1,9	0,0	0,9	0,6	0,0
RSS	1,42E5	1,16E5	0,61E5	0,83E5	1,0,1E5	7,93E5	0,37E5	0,61E5	0,78E5	8,11E5
R^2	0,582	0,677	0,501	0,718	0,543	0,424	0,754	0,773	0,638	0,708

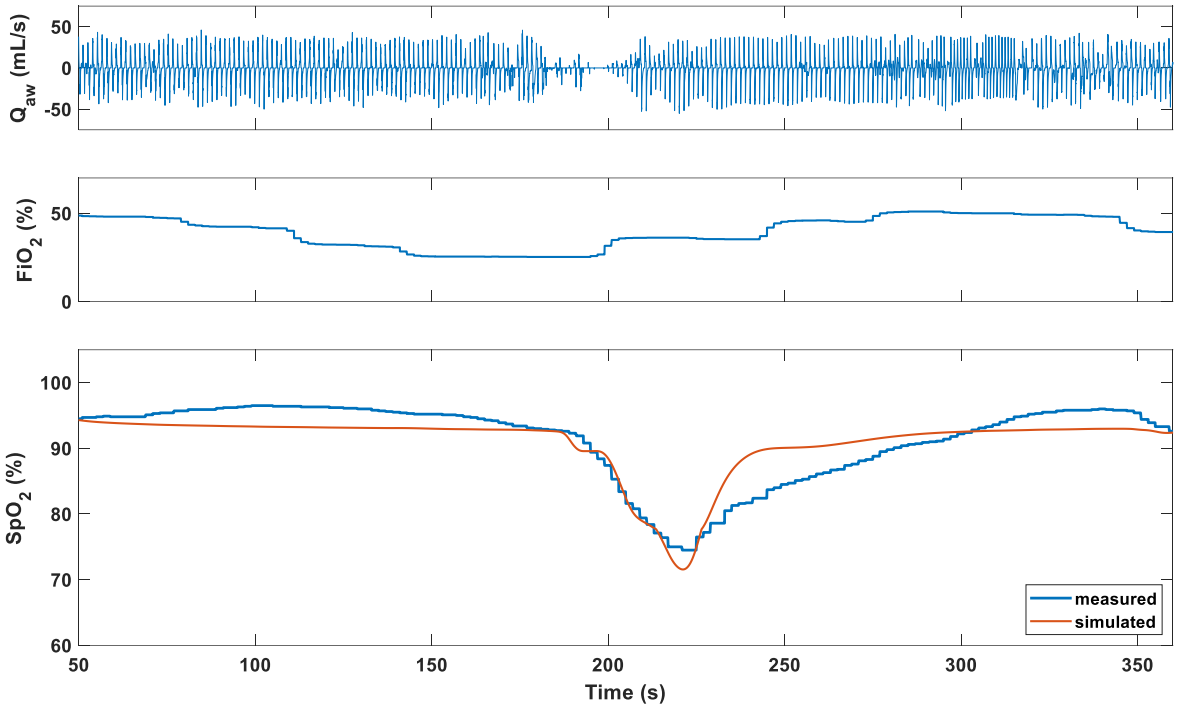
Výsledné grafy pro Pacienta 1



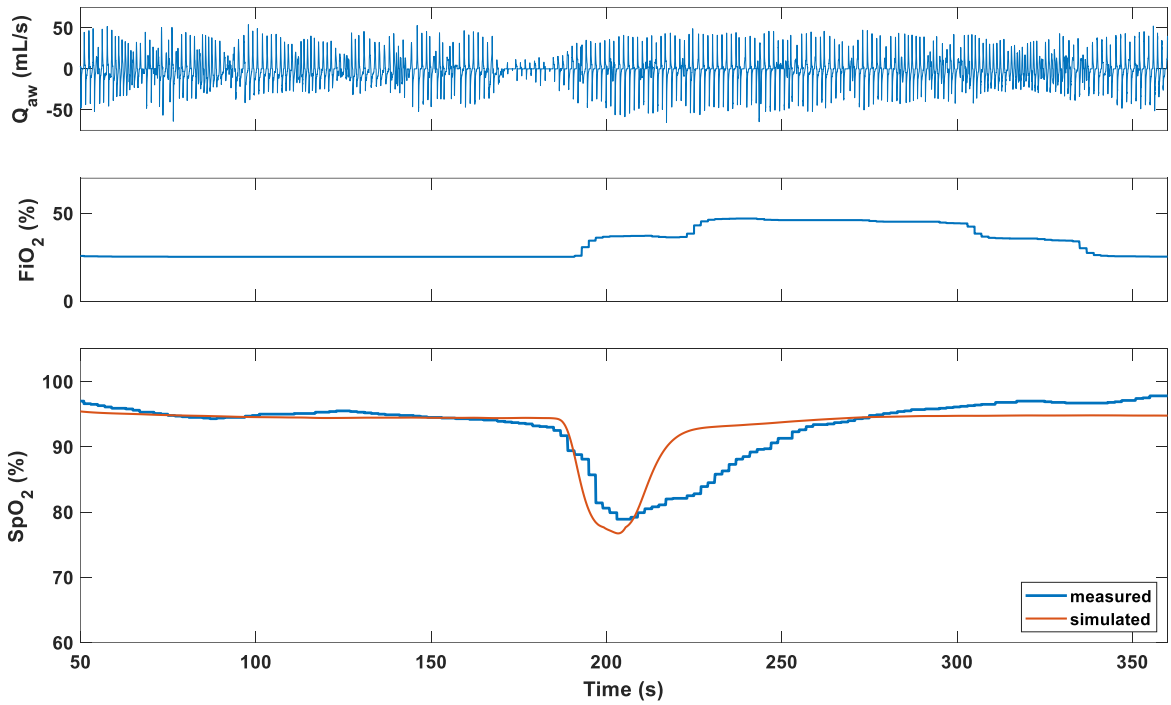
Obr. D.1: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E1 (Pacient 1).



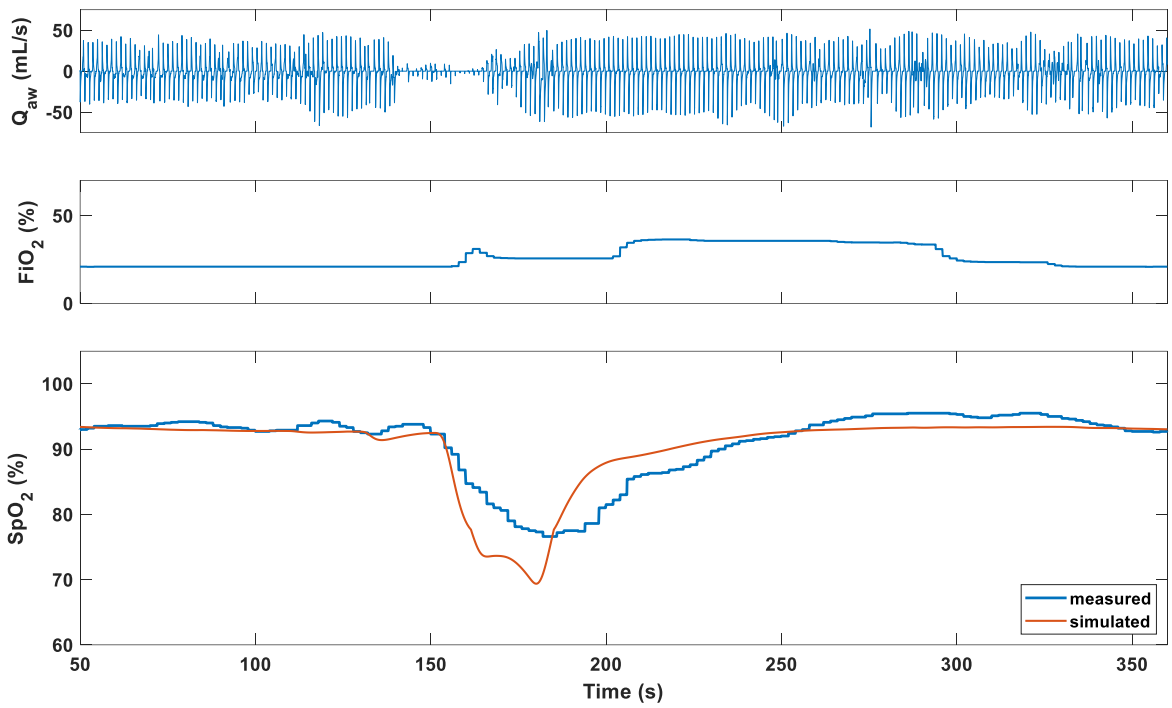
Obr. D.2: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E2 (Pacient 1).



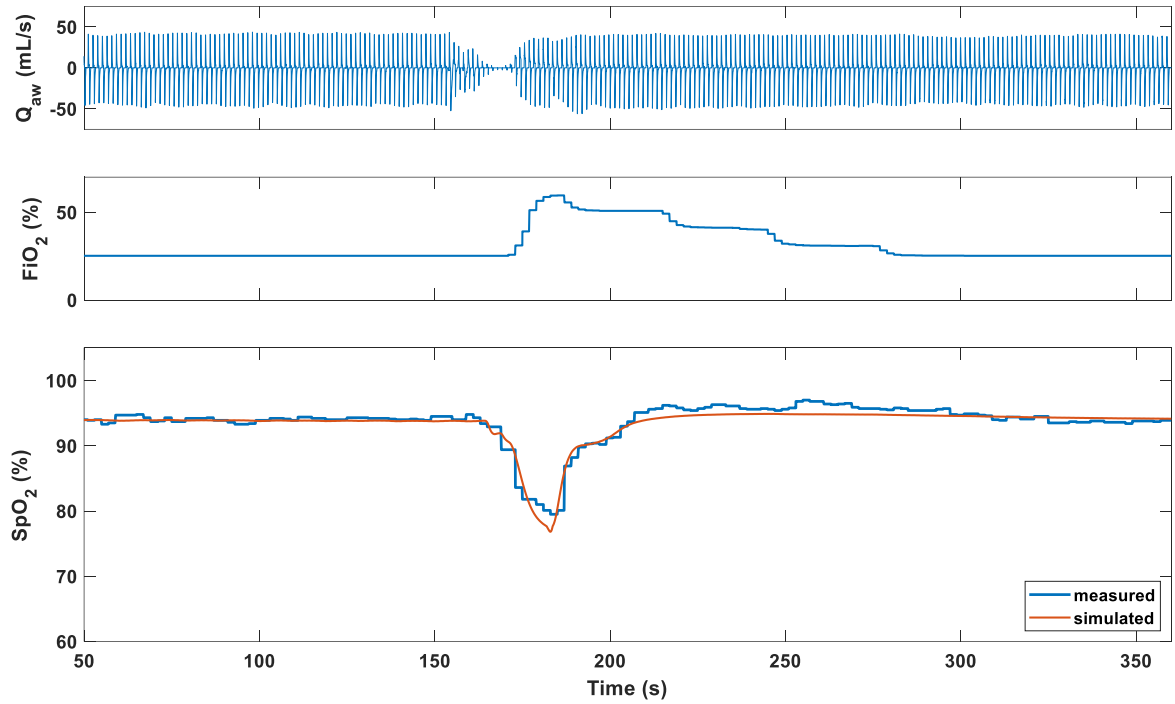
Obr. D.3: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E3 (Pacient 1).



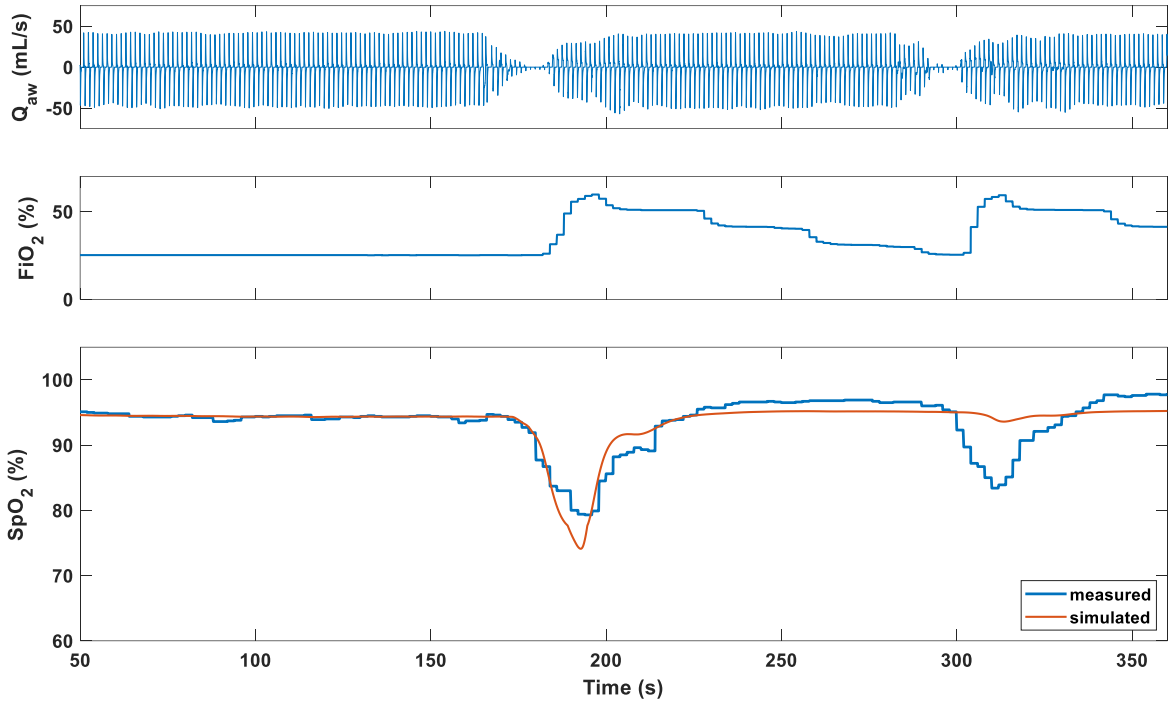
Obr. D.4: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E4 (Pacient 1).



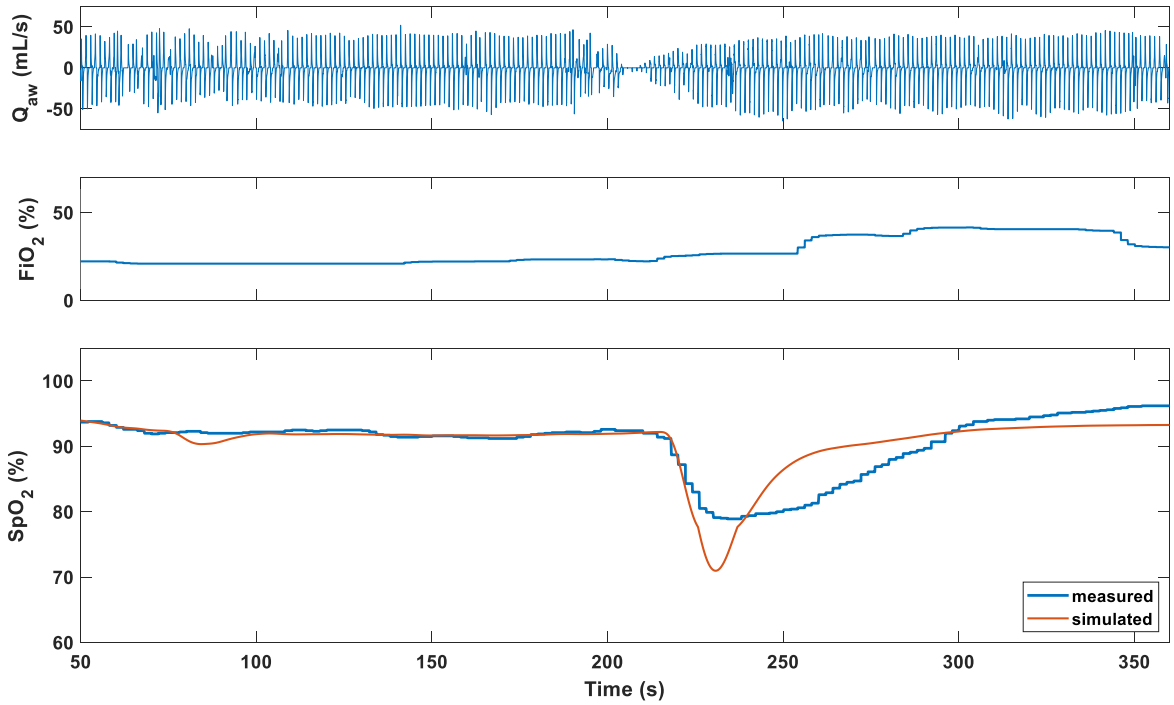
Obr. D.5: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E5 (Pacient 1).



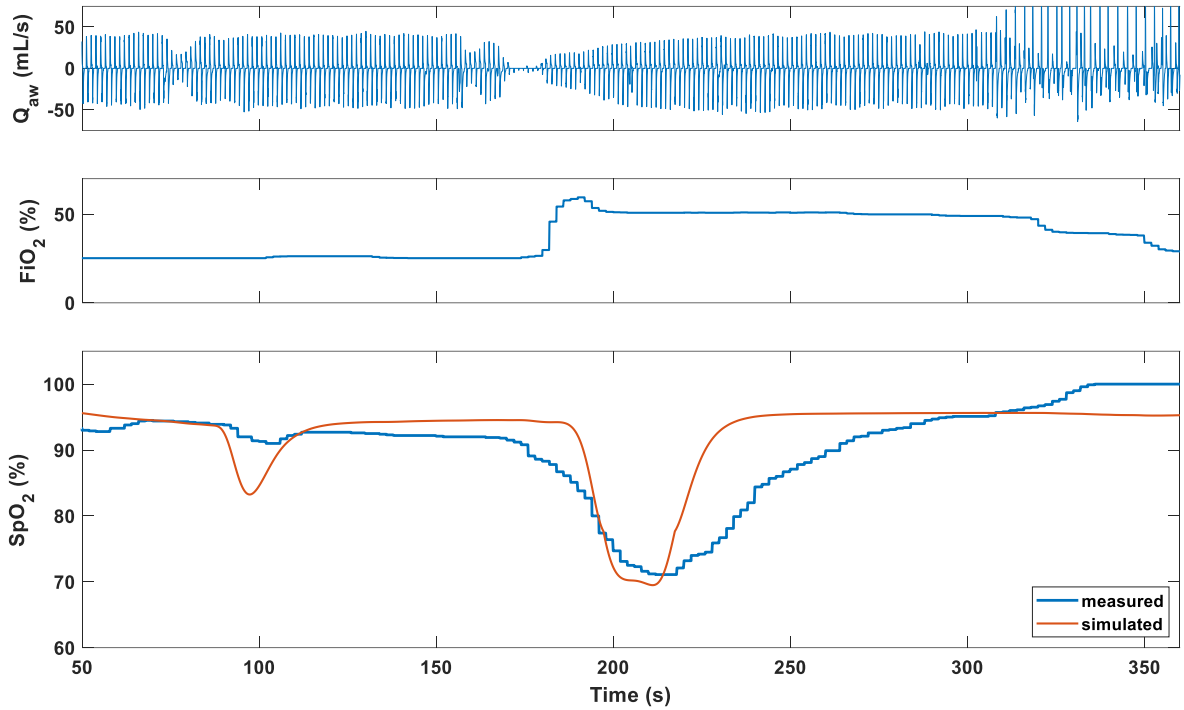
Obr. D.6: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E6 (Pacient 1).



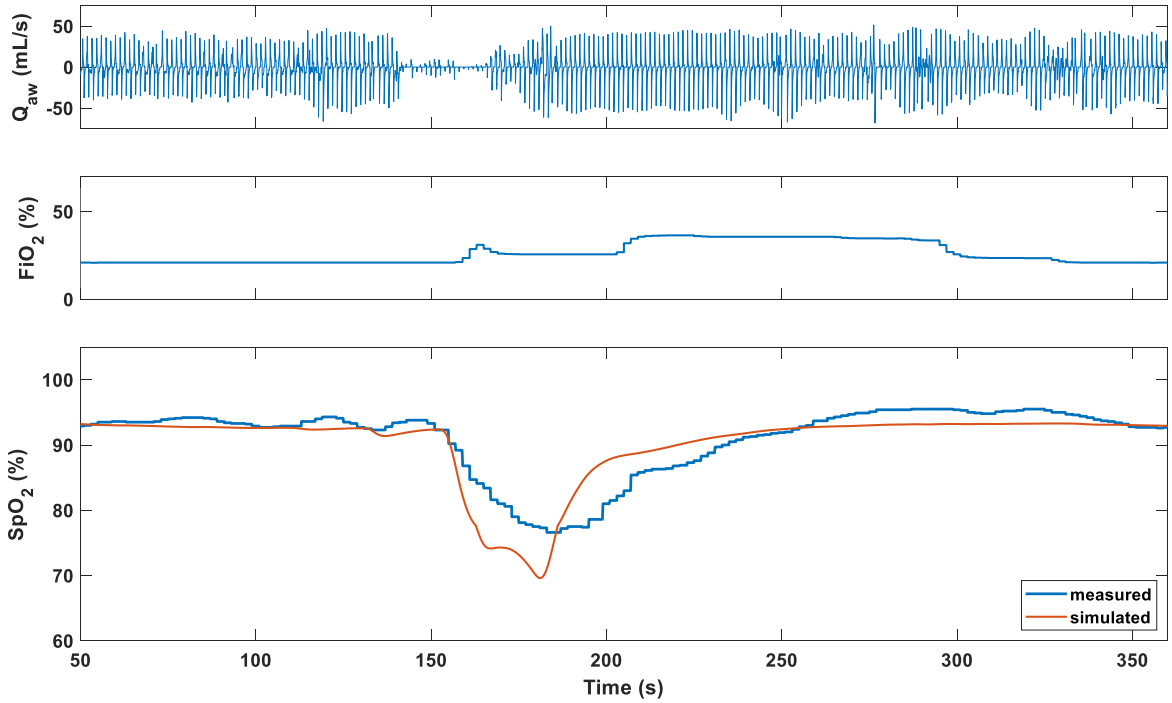
Obr. D.7: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E7 (Pacient 1).



Obr. D.8: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E8 (Pacient 1).

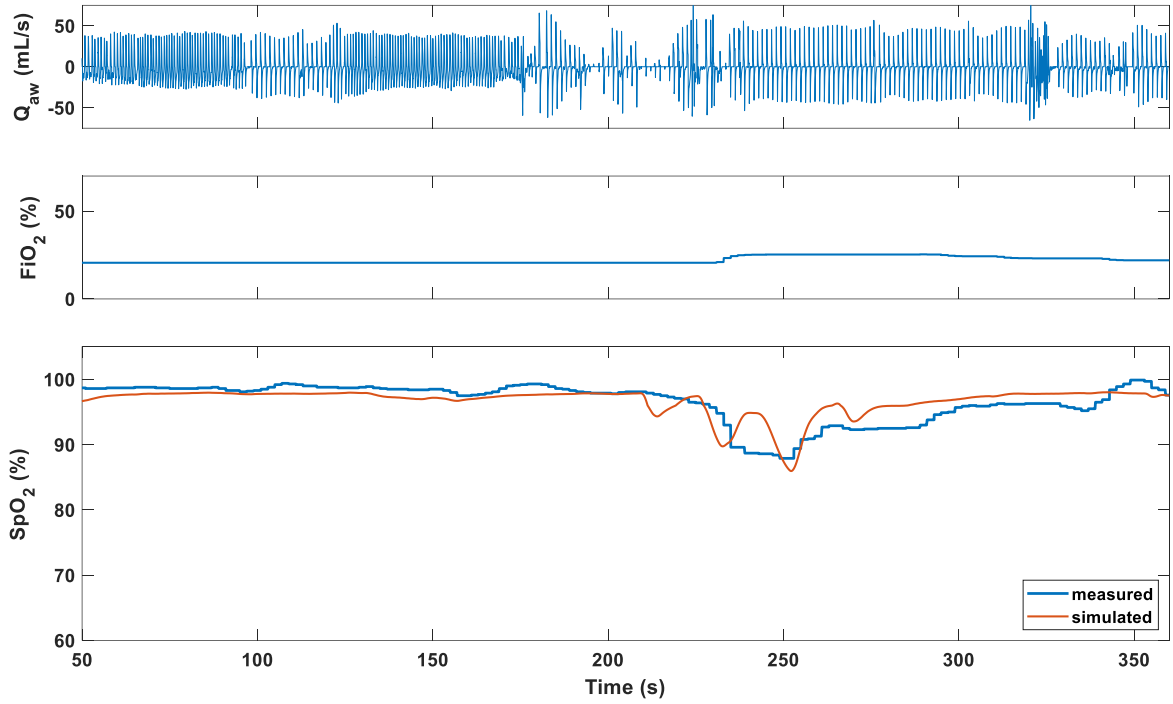


Obr. D.9: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E9 (Pacient 1).

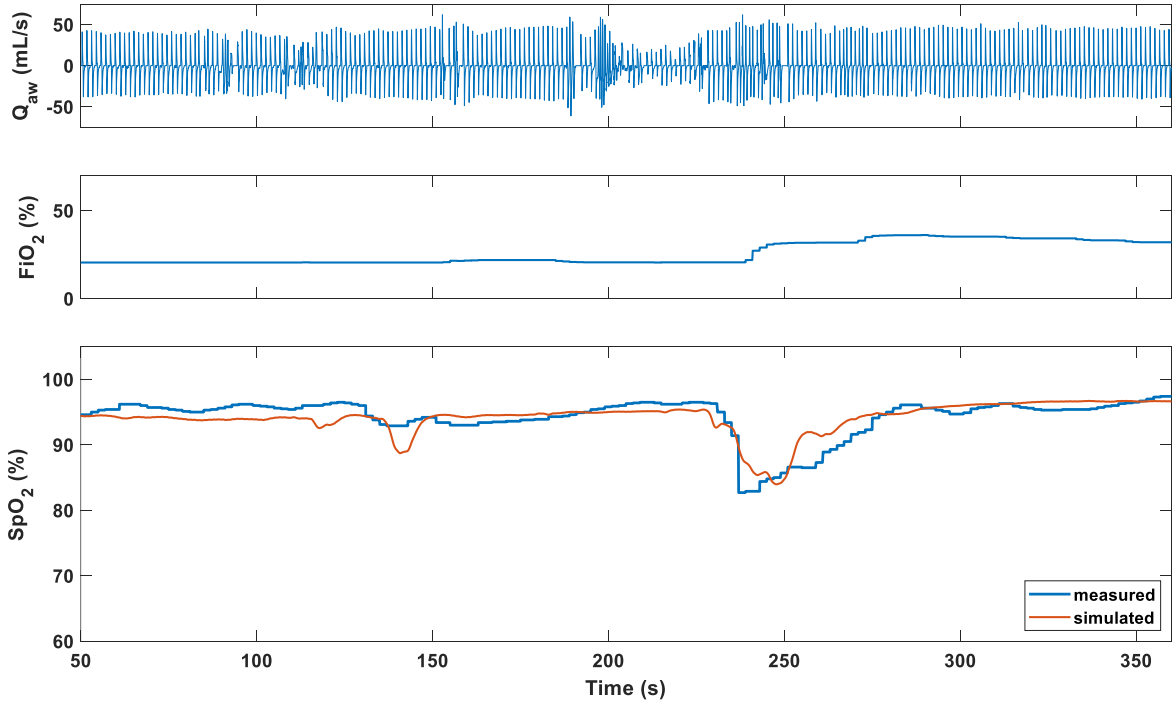


Obr. D.10: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E10 (Pacient 1).

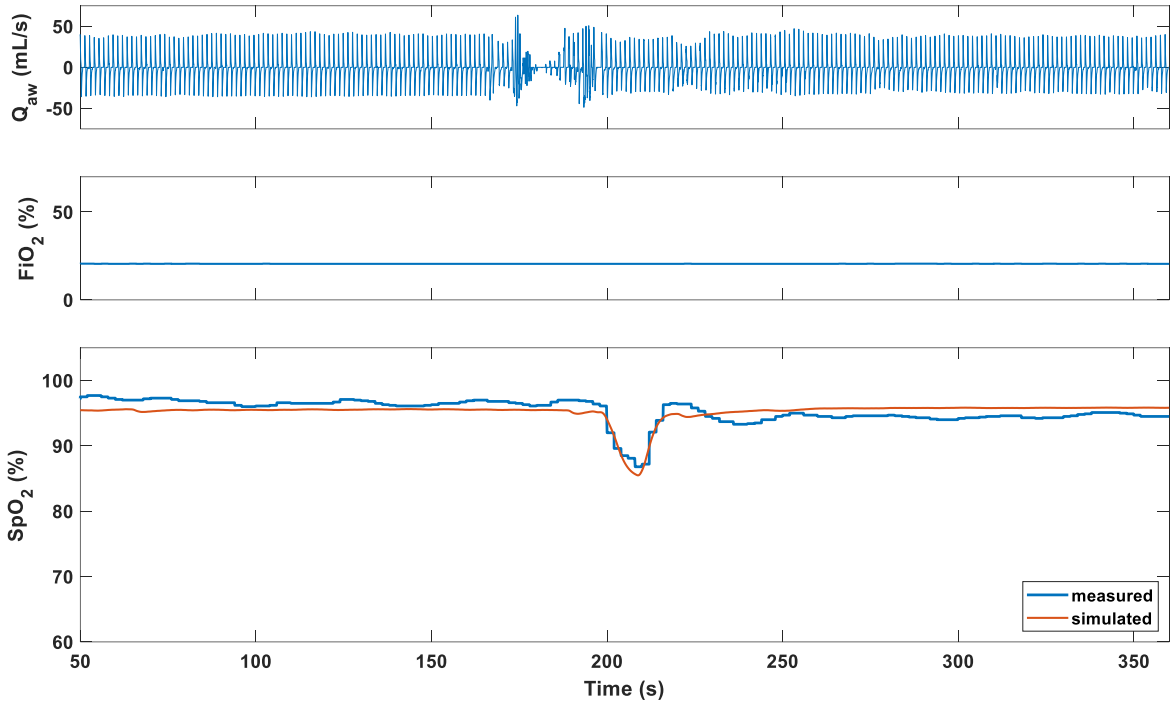
Výsledné grafy pro Pacienta 2



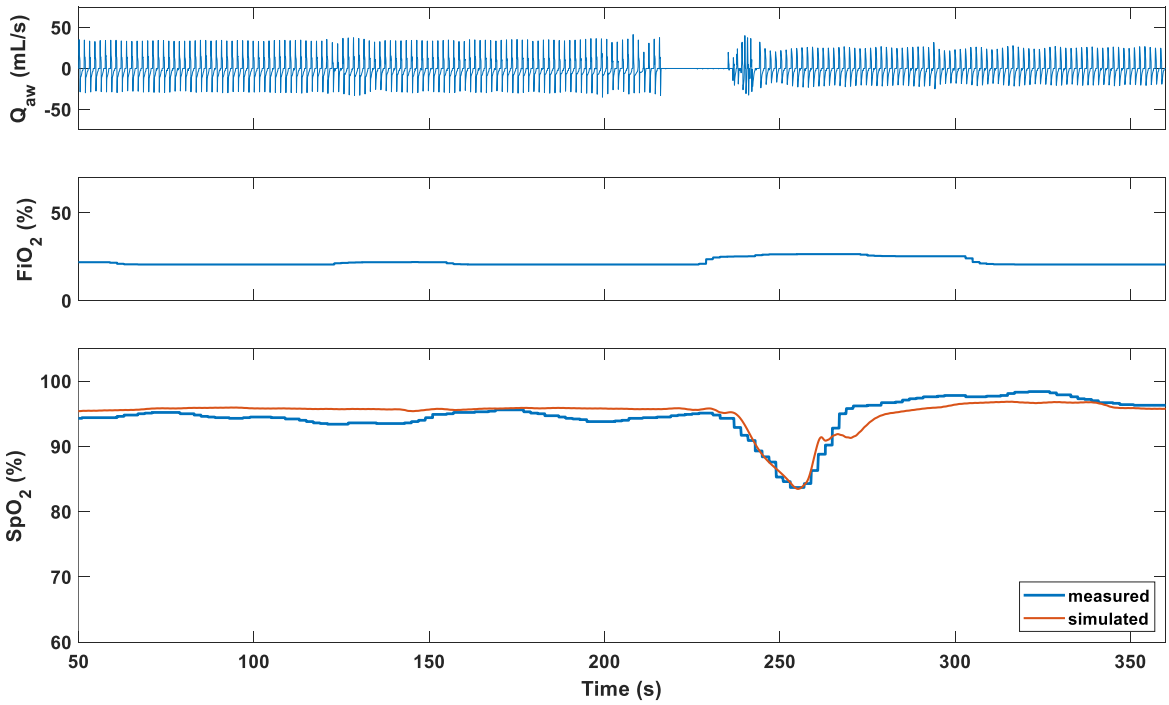
Obr. D.11: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E1 (Pacient 2).



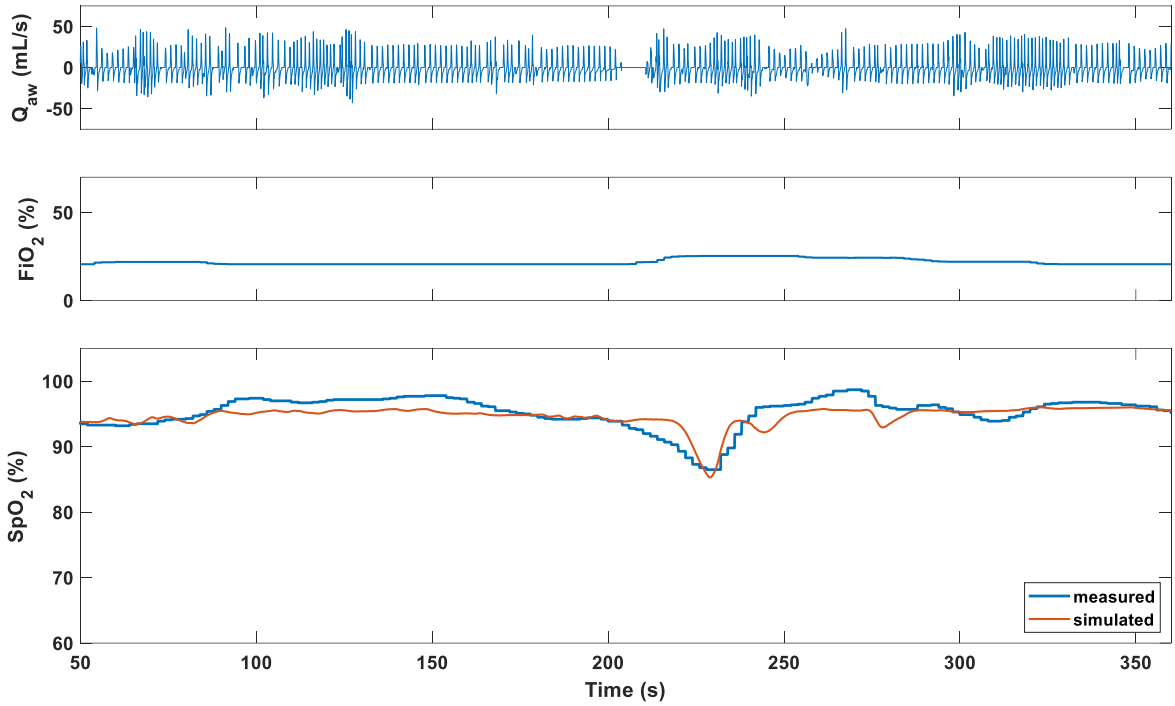
Obr. D.12: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E2 (Pacient 2).



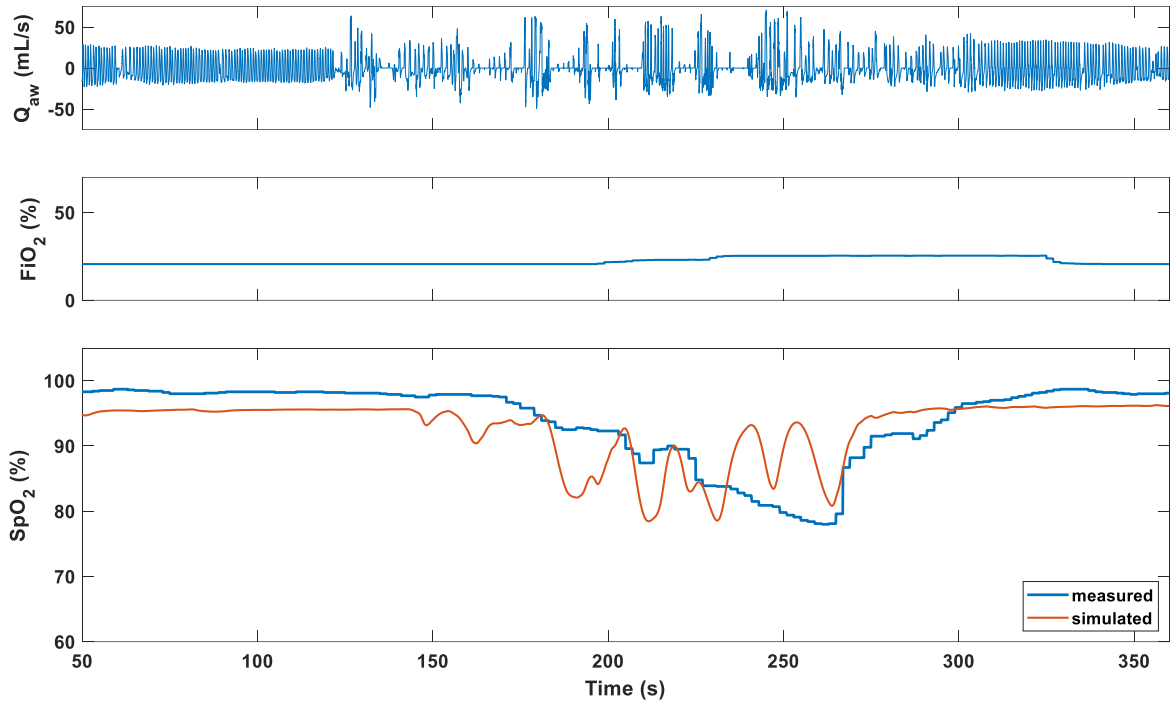
Obr. D.13: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E3 (Pacient 2).



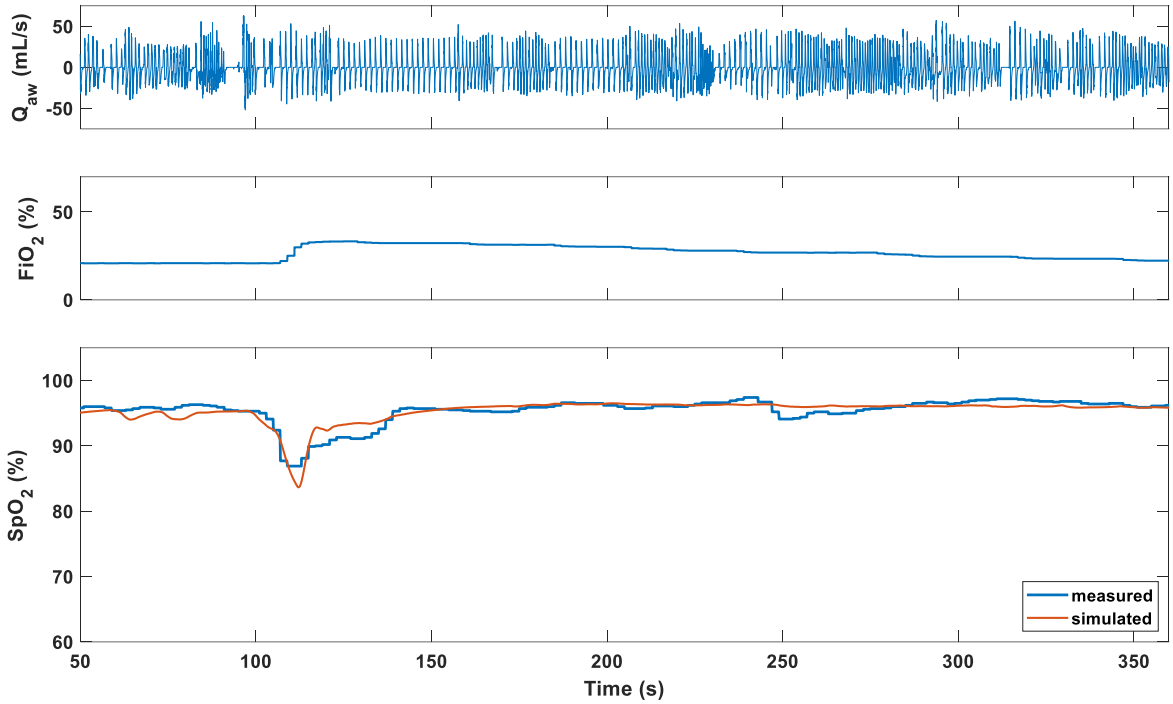
Obr. D.14: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E4 (Pacient 2).



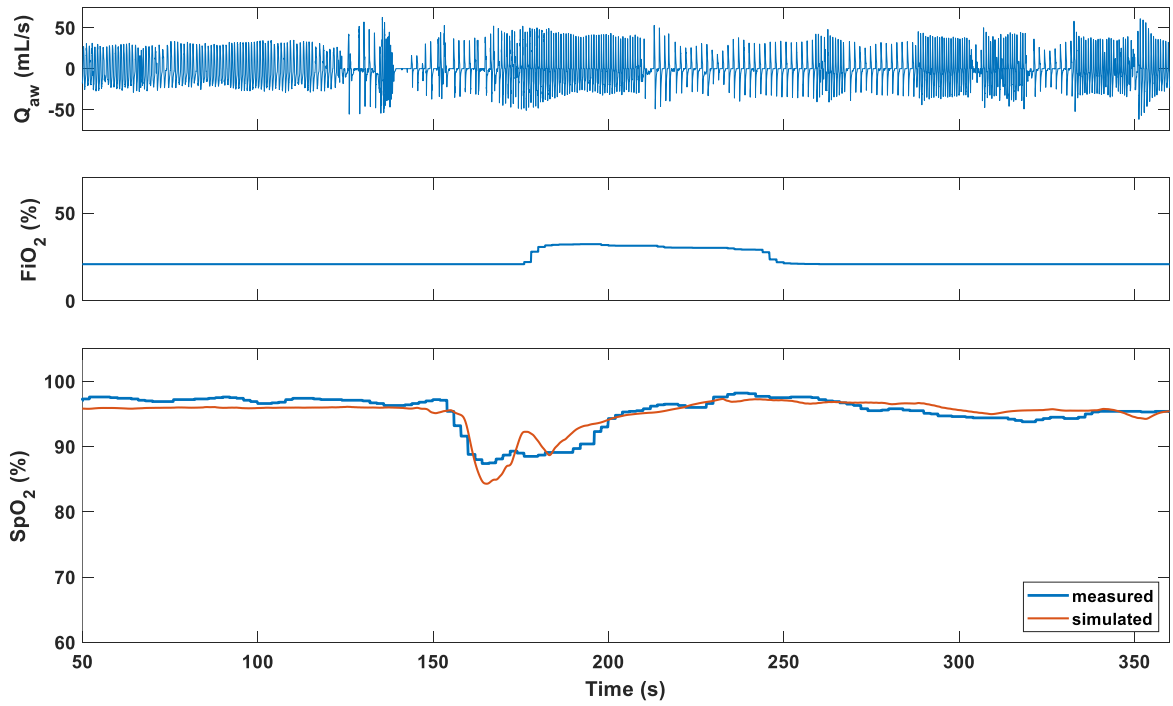
Obr. D.15: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E5 (Pacient 2).



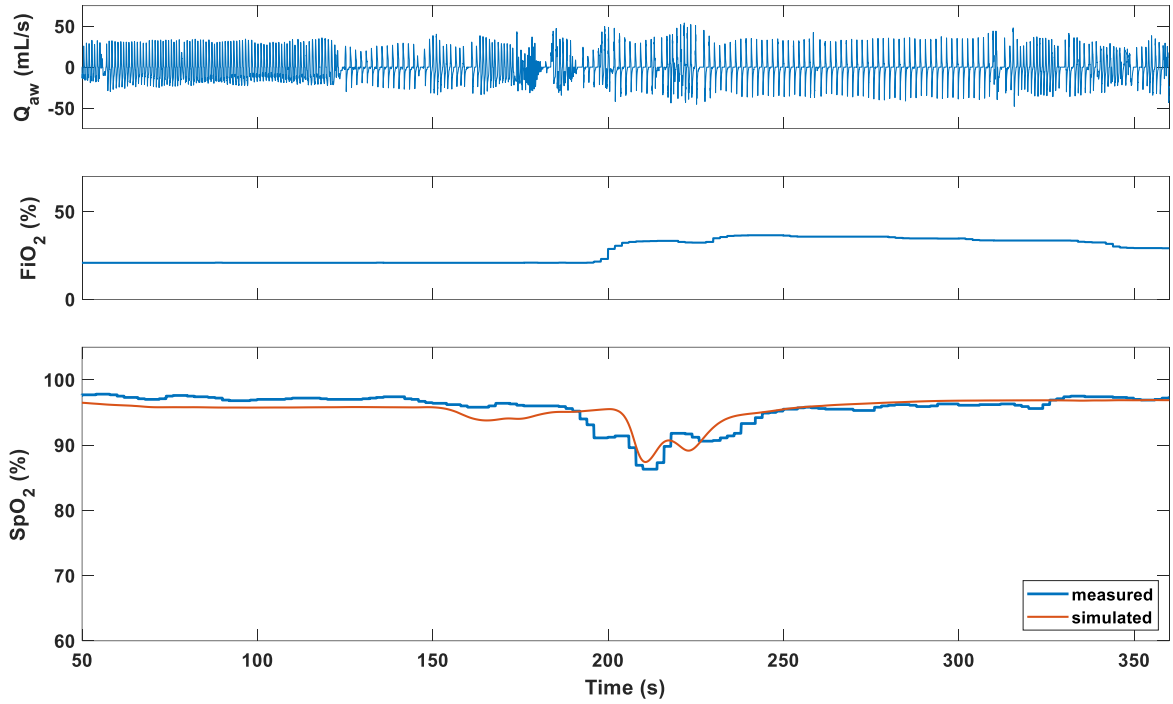
Obr. D.16: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E6 (Pacient 2).



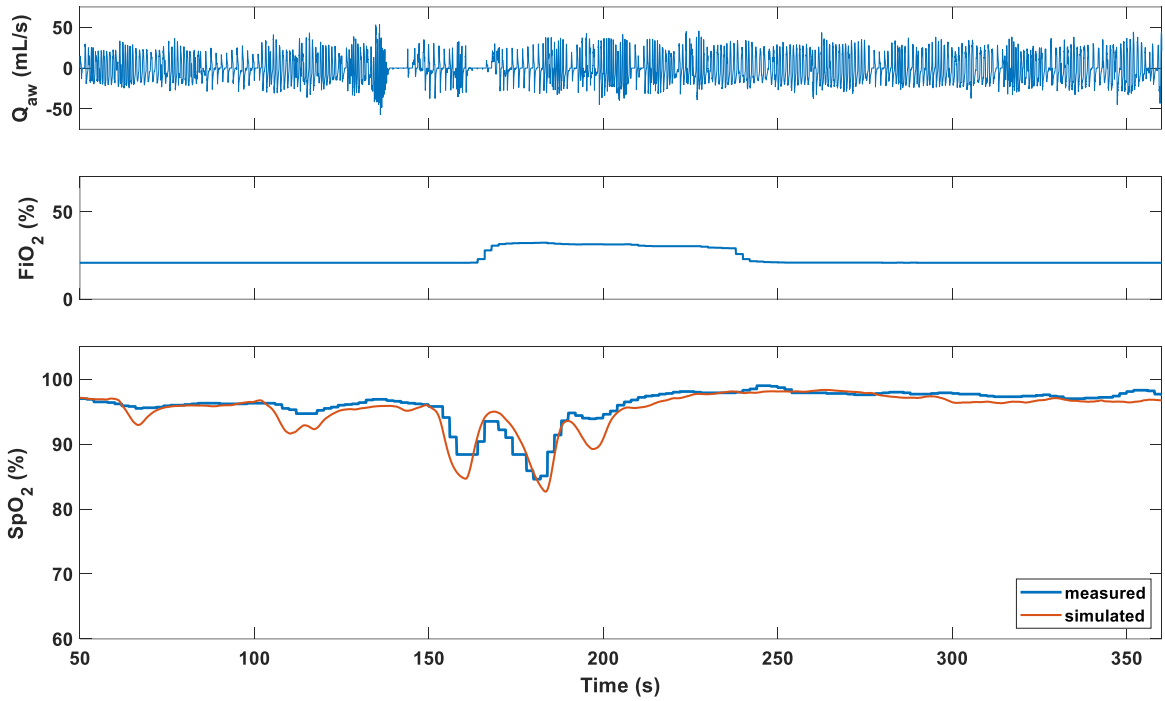
Obr. D.17: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E7 (Pacient 2).



Obr. D.18: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E8 (Pacient 2).



Obr. D.19: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E9 (Pacient 2).



Obr. D.20: Ověření modelu oxygenace na desaturační epizodě E10 (Pacient 2).

Příloha E: Seznam publikací autorky se vztahem k disertační práci

- JANOTA, J., J. DORNAKOVA, V. KARADYOVA, R. BRABEC, V. RAFL-HUTTOVA, T. BACHMAN, M. ROZANEK a J. RAFL. Evaluation of the impact of oximeter averaging times on automated FiO2 control in routine NICU care: a randomized cross-over study. *Frontiers in Pediatrics*. 2023, **11**. DOI: 10.3389/fped.2023.1240363. ISSN 2296-2360.
- RAFL-HUTTOVA, Veronika, Jakub RAFL, Knut MÖLLER, Thomas E. BACHMAN, Petr KUDRNA a Martin ROZANEK. Statistical Description of SaO2–SpO2 Relationship for Model of Oxygenation in Premature Infants. *Electronics*. 2022, **11**(9), 1314. DOI: 10.3390/electronics11091314. ISSN 2079-9292.
- HUTTOVA, Veronika, Jakub RAFL, Thomas E. BACHMAN, Petr KUDRNA, Martin ROZANEK a Knut MÖLLER. Sensitivity analysis of a computer model of neonatal oxygen transport. *Current Directions in Biomedical Engineering*. 2020, **6**(3), 99–102. DOI: 10.1515/cdbme- 2020-3026.
- HUTTOVA, Veronika, Jakub RAFL, Knut MÖLLER, Thomas E. BACHMAN, Petr KUDRNA, Martin ROZANEK a Karel ROUBIK. Model of SpO2 signal of the neonate. *Current Directions in Biomedical Engineering*. 2019, **5**(1), 549–552. DOI: 10.1515/cdbme-2019-0138.
- RAFL, Jakub, Veronika HUTTOVA, Knut MÖLLER, Thomas E. BACHMAN, Leos TEJKL, Petr KUDRNA, Martin ROZANEK a Karel ROUBIK. Computer model of oxygenation in neonates. *Current Directions in Biomedical Engineering*. 2019, **5**(1), 73–76. DOI: 10.1515/cdbme-2019-0019.
- RAFL, Jakub, Thomas E. BACHMAN, Tomas MARTINEK, Leos TEJKL, Veronika HUTTOVA, Petr KUDRNA a Karel ROUBIK. Design and Demonstration of a Complex Neonatal Physiological Model for Testing of Novel Closed-Loop Inspired Oxygen Fraction Controllers. In: LHOTSKA, Lenka, Lucie SUKUPOVA, Igor LACKOVIĆ a Geoffrey S. IBBOTT, ed. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018*. Singapore: Springer Nature Singapore, 2019, s. 725–729. IFMBE Proceedings. ISBN 978-981-10-9034-9. DOI: 10.1007/978-981-10-9035-6_134.
- TEJKL, Leos a Veronika HUTTOVA. The Effect of Change of Inspired Oxygen Fraction upon Peripheral Oxygen Saturation in Premature Infant: A Mathematical Model Enhancement. In: *Proceedings of the International Student Scientific Conference Poster*. Czech Technical University in Prague, Praha, 2018, 22. ISBN 978-80-01-06428-3.

Seznam publikací autorky bez vztahu k disertační práci

- WALZEL, Simon, Radek MIKUS, Veronika RAFL-HUTTOVA, Martin ROZANEK, Thomas E. BACHMAN a Jakub RAFL. Evaluation of Leading Smartwatches for the Detection of Hypoxemia: Comparison to Reference Oximeter. *Sensors*. 2023, **23**(22). DOI: 10.3390/s23229164. ISSN 1424-8220.

- RAFL-HUTTOVA, Veronika, Dominik CIZEK, Jakub RAFL a Martin ROZANEK. Apnea detection from photoplethysmography signal using dicrotic notch. *Current Directions in Biomedical Engineering*. 2022, **8**(2), 427–430. DOI: 10.1515/cdbme-2022-1109. ISSN 2364-5504.

- RAFL, Jakub, Thomas E BACHMAN, Veronika RAFL-HUTTOVA, Simon WALZEL a Martin ROZANEK. Commercial smartwatch with pulse oximeter detects short-time hypoxemia as well as standard medical-grade device: Validation study. *DIGITAL HEALTH*. 2022, **8**. DOI: 10.1177/20552076221132127. ISSN 2055-2076.

- RAFL-HUTTOVA, Veronika, Vit HLAVAC, Jakub RAFL a Martin ROZANEK. Dependence of SpO2 signal noise on the pulse oximeter averaging time. *Current Directions in Biomedical Engineering*. 2021, **7**(2), 351–354. DOI: 10.1515/cdbme-2021-2089. ISSN 2364-5504.