

ČESKÉ VYSOKÉ  
UČENÍ TECHNICKÉ  
V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO  
INŽENÝRSTVÍ



DISERTAČNÍ PRÁCE

2023

LEOŠ TEJKL



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE  
FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Optimalizace automatického řízení oxygenace  
u nezralých novorozenců

Optimization of automatic control of oxygenation in  
premature infants

Disertační práce

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

Autor: Ing. Leoš Tejkl  
Školitel: Ing. Jakub Ráfl, Ph.D.  
Školitel specialista: doc. Ing. Petr Kudrna, Ph.D.

Kladno 2023

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem disertační práci s názvem „Optimalizace automatického řízení oxygenace u nezralých novorozenců“ vypracoval samostatně a použil 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 23. března 2023

.....  
Ing. Leoš Tejkl

## PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval svému školiteli Ing. Jakubu Ráflovi, Ph.D., za rady, připomínky a pomoc při řešení disertační práce. Dále bych chtěl poděkovat školiteli specialistovi doc. Ing. Petru Kudrnovi, Ph.D., za věcné rady a připomínky a Thomasi E. Bachmanovi, MSc., za praktické rady a pomoc s finalizací textů k publikacím při řešení disertační práce. V neposlední řadě bych rád poděkoval všem členům Nekonvenčního ventilačního týmu včetně výše uvedených a týmu pracovníků Fyziologického ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, kteří se podíleli na animálních experimentech.

Práce byla podpořena grantem Studentské grantové soutěže ČVUT v Praze, číslo SGS22/204/OHK4/3T/17 – Řídicí systémy pro terapeutické zdravotnické prostředky v resuscitační a intenzivní péči.

## **ABSTRAKT**

### **Název práce: Optimalizace automatického řízení oxygenace u nezralých novorozenců**

Pro předčasně narozené novorozence je důležité, ale obtížně dosažitelné optimální dávkování kyslíku. Při extrémním nedostatku kyslíku může docházet k anaerobnímu metabolismu, což není dlouhodobě udržitelné. Naopak při nadměrném dávkování kyslíku dochází k retionapatiím nedonošených, zvýšenému oxidačnímu stresu a dalším nechtěným příhodám jako je bronchopulmonální dysplázie. Proto je důležité adekvátní nastavení inspirační frakce kyslíku pro dodržení optimálního normoxémického rozmezí  $SpO_2$ . Předložená disertační práce se zabývá optimalizací oxygenace předčasně narozených novorozenců s využitím hardwarových a softwarových prostředků.

Přínosem první části disertace je vývoj a realizace inovativního systému automatického zpětnovazebního řízení na porodní sály a výzkum jeho interakce s animálním modelem. Tento systém udržuje požadované rozmezí  $SpO_2$  po porodu na porodním sále podle definovaných profilů. Tím potenciálně dochází k úspoře času ošetřujícího personálu a zároveň zkracuje čas mimo požadované oblasti  $SpO_2$ .

Druhá část disertace přináší novou koncepci zkrácení časového zpoždění distribuce kyslíku k neonatologickému pacientovi a představuje rovněž její technické řešení. Tento systém statisticky významně zkracuje časové zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi a zároveň může působit jako vnější taktilní stimulace pro přerušování apnoických pauz.

Třetí část disertace se věnuje přeměně fetálního hemoglobinu na dospělý a jejímu systematickému popisu. Tato dynamická změna není doposud popsána pomocí matematické funkce, která by pomohla v individualizaci a optimalizaci oxygenace předčasně narozených novorozenců. Navržený popis zahrnuje informaci o skokové změně poměru hemoglobinů po podání krevní transfuze.

### **Klíčová slova**

Oxygenace extrémně nedonošených novorozenců, automatický zpětnovazební řídicí systém na porodní sály, redukce časového zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi, popis přeměny fetálního hemoglobinu na dospělý

## ABSTRACT

### **Title of the work: Optimization of automatic control of oxygenation in premature infants**

For premature newborns, optimal oxygen dosing is important but difficult to achieve. With extreme oxygen deficiency, anaerobic metabolism may occur, which is not sustainable in the long term. Conversely, excessive oxygen exposure leads to retinopathy of prematurity, increased oxidative stress, and other unwanted events such as bronchopulmonary dysplasia. Therefore, adequate adjustment of the inspiratory oxygen fraction is important to maintain the optimal normoxic  $SpO_2$  range. The present dissertation deals with the optimization of oxygenation of preterm neonates using hardware and software means.

The contribution of the first part of the dissertation is the development and implementation of an innovative automatic feedback system for delivery rooms and the research of its interaction with an animal model. This system maintains the desired  $SpO_2$  range after delivery in the delivery room according to defined profiles. This potentially saves the time of the nursing staff while reducing the time out of the required  $SpO_2$  area.

The second part of the dissertation presents a new concept of reducing the time delay of oxygen distribution to the neonatal patient and also presents its technical solution. This system significantly reduces the time delay of oxygen distribution to the patient and can also act as an external tactile stimulation to interrupt apneic pauses.

The third part of the dissertation is dedicated to the conversion of fetal hemoglobin to adult hemoglobin and its systematic description. This dynamic change has not yet been described by a mathematical function that would help in individualizing and optimizing the oxygenation of preterm neonates. The proposed description includes information on the step change in hemoglobin ratio after blood transfusion.

### **Keywords**

Oxygenation of extremely premature newborns, automatic feedback control system in the delivery room, reduction of time delay of oxygen distribution to the patient, description of the conversion of fetal hemoglobin to adult

# Obsah

<b>Seznam zkratk</b>	<b>9</b>
<b>Seznam symbolů</b>	<b>11</b>
<b>1 Úvod</b>	<b>12</b>
1.1 Cíle disertační práce a její členění . . . . .	13
<b>2 Přehled současného stavu řešení problematiky ve světě</b>	<b>15</b>
2.1 Řídicí algoritmy používané na NICU . . . . .	20
2.1.1 Komerčně dostupné ACL systémy . . . . .	22
2.1.2 Testování a validace ACL systémů . . . . .	25
<b>3 Automatický zpětnovazební řídicí systém oxygeneace na porodní sál</b>	<b>27</b>
3.1 Stabilizace novorozenců na porodním sále . . . . .	27
3.2 Koncepce automatického zpětnovazebního řídicího systému na porodní sály . .	29
3.2.1 Požadavky na automatický systém na porodní sály . . . . .	29
3.2.2 Návrh a implementace hardwaru . . . . .	30
3.2.3 Kontrolní software . . . . .	33
3.2.4 Řídicí algoritmy . . . . .	35
3.3 Experimentální ověření pomocí SW a HW prostředků . . . . .	38
3.4 Ověření ACLSDR se simulovanými vstupními daty . . . . .	38
3.4.1 Metody ověření se simulovanými vstupními daty . . . . .	38
3.4.2 Výsledky ověření se simulovanými vstupními daty . . . . .	39
3.4.3 Diskuse ověření se simulovanými vstupními daty . . . . .	42
3.5 Ověření ACLSDR s matematickým modelem předčasně narozeného novorozence	42
3.5.1 Metody ověření s matematickým modelem předčasně narozeného novo- rozence . . . . .	43
3.5.2 Výsledky ověření s matematickým modelem předčasně narozeného no- vorozenice . . . . .	45
3.5.3 Diskuse ověření s matematickým modelem předčasně narozeného novo- rozence . . . . .	47
3.6 Ověření ACLSDR s aktivním simulátorem plic . . . . .	48
3.6.1 Metody ověření s aktivním simulátorem plic . . . . .	49
3.6.2 Výsledky ověření s aktivním simulátorem plic . . . . .	50
3.6.3 Diskuse ověření s aktivním simulátorem plic . . . . .	52
3.7 Dílčí závěr experimentálního ověření pomocí SW a HW prostředků . . . . .	52
<b>4 Experimentální ověření na králičím biomodelu</b>	<b>53</b>
4.1 Příprava experimentu . . . . .	53

4.2	Experimentální protokol . . . . .	54
4.3	Analýza a zpracování dat . . . . .	56
4.4	Výsledky experimentálního ověření ACLSDR . . . . .	59
4.5	Diskuse . . . . .	60
4.5.1	Limitace biomodelu . . . . .	61
4.6	Dílčí závěr . . . . .	62
<b>5</b>	<b>Systém pro zkrácení času distribuce kyslíku k pacientovi a jeho stimulaci</b>	<b>64</b>
5.1	Koncepce O <sub>2</sub> Flush Systému . . . . .	65
5.1.1	Návrh a implementace hardwaru . . . . .	66
5.1.2	Ovládací software . . . . .	67
5.2	Ověření O <sub>2</sub> Flush Systému . . . . .	69
5.2.1	Experimentální uspořádání a protokol . . . . .	69
5.2.2	Zpracování a analýza dat . . . . .	71
5.3	Výsledky . . . . .	72
5.4	Diskuse O <sub>2</sub> Flush Systému . . . . .	75
5.4.1	Limitace . . . . .	76
5.4.2	Další vývoj . . . . .	77
5.5	Dílčí závěr . . . . .	78
<b>6</b>	<b>Matematický popis přeměny HbF na HbA</b>	<b>79</b>
6.1	OHDC verze v matematických modelech . . . . .	79
6.2	Dostupná klinická data . . . . .	81
6.3	Odhad průběhu HbF jako funkce hmotnosti a gestačního věku . . . . .	84
6.4	Diskuse přeměny HbF na HbA . . . . .	84
6.5	Dílčí závěr . . . . .	85
<b>7</b>	<b>Přínos pro biomedicínské inženýrství</b>	<b>86</b>
<b>8</b>	<b>Závěr</b>	<b>87</b>
	<b>Reference</b>	<b>88</b>
	<b>Přílohy</b>	<b>97</b>



## Seznam zkratek

Zkratka	Význam
NICU	Neonatologická jednotka intenzivní péče
ENN	Extrémně nedonošený novorozenec
BPD	Bronchopulmonální dysplasie
ROP	Retinopatie nedonošených dětí (Retinopathy of Prematurity)
HbF	Dětský hemoglobin
HbA	Dospělý (adultní) hemoglobin
OHDC	Disociační křivka hemoglobinu pro přepočet parciálního tlaku kyslíku na saturaci krve kyslíkem (OxyHemoglobin Dissociative Curve)
ILCOR	Mezinárodní styčný výbor pro resuscitaci (International Liaison Committee on Resuscitation)
NIRS	Blízká infračervená spektroskopie (Near Infrared Spectroscopy)
FiO <sub>2</sub>	Frakce kyslíku ve vdechované ventilační směsi
SpO <sub>2</sub>	Saturace periferní krve kyslíkem
PR	Pulzní frekvence (Pulse Rate)
CPAP	Pozitivní tlak kontinuálně dodávaný do dýchacích cest (Continuous Positive Airway Pressure)
HFHHNC	Vysokoprůtočná zvlhčená směs dodávaná nosní kanylou (High Flow High Humidity Nasal Cannula)
CLiO <sub>2</sub>	Closed-Loop Inspired Oxygen Control
PRICO	Predictive Intelligent Control of Oxygenation
OxyGenie	Název systému automatické kontroly kyslíku v uzavřené smyčce
CLAC	Closed-Loop Automatic Control
SPO <sub>2</sub> C	SpO <sub>2</sub> Controll
RB	Založený na pravidlech (Rule Based)
HW	Hardware
SW	Software
NI DAQ	National Instruments Data Acquisition
PID	Proporčně integračně derivační regulátor
ACL	Automatická uzavřená smyčka (Automatic Closed-Loop)
VDL1.1	Verze algoritmu na jednotky intenzivní péče
VDL-DR1.0	Verze algoritmu na porodní sály
ACLSDR	Automatický zpětnovazební řídicí systém oxygenace na porodní sály (Automatic Closed Loop System for Delivery Rooms)

<b>Zkratka</b>	<b>Význam</b>
PWM	Pulzně-šířková modula (Pulse-width modulation)
EV	Elektromechanické ventil
TV	Škrticí ventil (Throttle Valve)
IF	Infant Flow (název CPAP aplikátoru)
IFLP	Infant Flow Low Pressure (název CPAP aplikátoru)
SD	Směrodatná odchylka
PSD	Proporcionálně sumačně diferenční
KPR	Kardiopulmonální resuscitace
IQR	Interkvartilové rozmezí (Interquartile range)
ABG	Analýza arteriálních krevních plynů (Arterial Blood Gas test)
ABP	Arteriální krevní tlak (Arterial Blood Pressure)
HR	Srdeční frekvence (Heart Rate)
PI	Perfuzní index
CHOPN	Chronická obstrukční plicní nemoc
ACL	Automatický zpětnovazební (Automatic Closed Loop)
nCPAP	Kontinuální přetlak dodávaný nosní dutinou (Continuous Positive Airways Pressure)
BiPAP	Dvouúrovňová tlaková podpora (Bilevel Positive Airways Pressure)
APAP	Automatická stimulace vyšším tlakem (Automatic Positive Airways Pressure)
MJ	Medijet, název CPAP aplikátoru
PEEP	Pozitivní tlak na konci výdechu (Positive End Expiratory Pressure)
PIP	Maximální tlak při nádechu (Peak Inspiratory Pressure)
NIPPV	Neinvasivní/nosní přerušovaná ventilace pozitivním přetlakem
HFNC	Vysokoprůtočná směs dodávaná nosní kanylou (High Flow Nasal Canula)
ATP	Adenosintrifosfát
2,3-DPG	2,3-difosfoglycerát
SIDS	Syndrom náhlého úmrtí novorozence (Sudden Infant Death Syndrome)
O <sub>2</sub> -FS	Kyslíkový flush systém
HPLC	Vysokoúčinná kapalinová chromatografie (High-Performance Liquid Chromatography)
EPNV	European Conference on Paediatric and Neonatal Ventilation
JIRP	Jednotka intenzivní a resuscitační péče
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice

## Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
O <sub>2</sub>	-	Dvouatomová molekula kyslíku (kyslík)
CO <sub>2</sub>	-	Oxid uhličitý
PaO <sub>2</sub>	mmHg	Parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
PaCO <sub>2</sub>	mmHg	Parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi
FiO <sub>2</sub>	-	Frakce kyslíku ve vdechované ventilační směsi
pCPAP	cmH <sub>2</sub> O	Tlak v CPAP ventilačním okruhu
SpO <sub>2</sub>	%	Saturace periferní krve kyslíkem
SO <sub>2</sub>	%	Saturace krve kyslíkem
p50	mmHg	Tenze kyslíku při 50% saturaci kyslíkem
pO <sub>2</sub>	mmHg	Parciální tlak kyslíku
C	mL/cmH <sub>2</sub> O	Poddajnost
PR	tep/min	Pulzní frekvence
HR	tep/min	Srdeční frekvence
PI	-	Perfuzní index
fvz	Hz	Vzorkovací frekvence

V rámci disertační práce je pro označení jednotky objemu použit symbol L podle standardů anglosaské literatury. Nedochozí tak k záměně znaku malého písmene L (l) a znaku pro číslo jedna (1).

# 1 Úvod

Zdravotnické přístroje jsou v současné době neodmyslitelnou součástí péče o pacienty. Rozvoj zdravotnické péče jde ruku v ruce s technologickým vývojem. Neonatologie patří mezi obory, kde je využití zdravotnických přístrojů pro poskytování kvalitní péče neodmyslitelné. Souvisí s tím vzájemný vztah pro vývoj nových přístrojů, podle požadavků plynoucích z nových zjištění a zkvalitňování péče o neonatologické pacienty. Neonatologie je mladý, rychle se rozvíjející obor, kde se lékaři starají o narozené děti od narození až do propuštění do domácí péče. Od 50. let minulého století přichází éra tzv. moderní neonatologie, se kterou souvisí péče o předčasně narozené novorozence. Nejdynamičtější období neonatologie v České republice souvisí se snižováním úmrtnosti nezralých novorozenců od 90. let minulého století. Od té doby dochází k tvorbě specializovaných neonatologických týmů, využívání nových léčiv a zdravotnických prostředků dostupných na porodní sály a neonatologické jednotky intenzivní péče (NICU, Neonatal Intensive Care Unit).

Současný pokrok v neonatologii dovoluje snížit hranici životaschopnosti extrémně nezralých novorozenců (ENN) na 24.–22. gestační týden. V tomto věkovém období se hmotnost jedince pohybuje okolo 500 g. Životaschopnost každého předčasně narozeného dítěte je hodnocena individuálně podle věku a porodní váhy v kombinaci s fyziologickými faktory individuálního vývoje. Lékaři berou v úvahu funkce respiračního a kardiovaskulárního systému včetně jejich řídicích center v mozku. V neposlední řadě řeší etické otázky související s pravděpodobností přežití a kvalitou budoucího života [1, 2].

Celosvětově počet předčasně narozených novorozenců přibývá z důvodu zvyšujícího se věku matek či dostupnosti metod asistované reprodukce. Významně tomuto trendu napomáhá také technologický pokrok v oblasti přístrojové techniky a zkvalitňování zdravotní péče v oblasti perinatologie a neonatologie [3, 4]. Životaschopnost je často definována jako gestační věk, ve kterém je 50% šance na přežití s lékařskou péčí nebo bez ní. Za současných podmínek je tedy životaschopnost ve vyspělých zemích světa mezi 24.–22. týdny, zatímco v rozvojových zemích se životaschopnost blíží 34. týdnu gestačního věku. Nejvyšší míra předčasných porodů (téměř 18 %) je zaznamenána v jihovýchodní Asii [5]. I přes schopnost záchrany novorozenců narozených už v 22. gestačním týdnu je stále celková mortalita a morbidita těchto pacientů relativně vysoká. U přeživších jsou časté následné zdravotní komplikace, s čímž souvisí i zásah do životů pečujících rodičů [6, 7].

V České republice je v současné době 8% zastoupení předčasně narozených novorozenců (do 37. gestačního týdne), tedy zhruba 8500 dětí ročně. Nezralé novorozence lze rozdělit do několika kategorií podle délky těhotenství. Lehce nezralí novorozenci (od 34. týdne) zaujímají největší podíl necelých 6 %, středně nezralí novorozenci (od 32. týdne) cca 1 %. Těžce nezralí (od 28. týdne) 1 % a nejmenší počet je extrémně nezralých novorozenců narozených před 28. týdnem těhotenství se zastoupením 0,5 %. V ČR se sběrem a vyhodnocením dat zabývá Ústav zdravotnických informací a statistiky a Česká neonatologická společnost. Tato data vypovídají o 60% šanci na přežití u ENN narozených do 25. týdne těhotenství a o 85%

pravděpodobnosti u těžce nezralých novorozenců z 27. až 25. týdne těhotenství [8]. Dle studie Bella a kol. mezi ENN narozenými v letech 2013 až 2018 a léčenými v 19 amerických akademických lékařských centrech přežilo do propuštění 78,3 % [9]. Zásadní problém těchto pacientů souvisí s podáváním kyslíku a jeho udržením v požadovaných mezích v prvních hodinách a dnech života [8].

Hypoxémie, která nastává u předčasně narozených dětí z důvodu nedokončeného vývoje nervového, respiračního a kardiovaskulárního systému, je léčena pomocí kyslíkové terapie neboli oxygenoterapie. Množství kyslíku musí být správně dávkováno, aby nedocházelo k hyperoxémii, která způsobuje další zdravotní problémy jako je bronchopulmonální dysplazie (BPD, Bronchopulmonary Dysplasia) nebo novorozenecká retinopatie (ROP, Retinopathy of Prematurity). Požadovaná frakce kyslíku v inspirační směsi ( $\text{FiO}_2$ ) je podávána manuálně pomocí mechanických a elektromechanických směšovačů nebo pomocí automatických řídicích systémů oxygenace v rámci ventilační podpory předčasně narozených novorozenců a musí být nastavována velice šetrně s ohledem k monitoraci aktuální oxygenace novorozence nejčastěji metodou měření saturace periferní krve kyslíkem ( $\text{SpO}_2$ ) pulzním oxymetrem [10, 11, 12].

## 1.1 Cíle disertační práce a její členění

Disertační práce se zabývá třemi konkrétními oblastmi, které spojuje téma optimalizace oxygenace u nedonošených novorozenců, zejména v podobě automatického zpětnovazebního řízení oxygenace u nezralých novorozenců. Společným cílem těchto celků je zvýšení kvality péče, optimalizace a snížení nežádoucích účinků spojených s podáváním kyslíku předčasně narozeným novorozencům a snížení pracovního úsilí pro ošetřující personál.

1. První část se zabývá rozбором, návrhem a realizací automatického zpětnovazebního řídicího systému pro porodní sály s uživatelsky definovaným průběhem požadovaných rozmezí  $\text{SpO}_2$  a  $\text{FiO}_2$ . Cílem bylo navrhnout, realizovat a ověřit na biomodelu automatický zpětnovazební řídicí systém, který umožní zautomatizovat oxygenaci právě narozeného novorozence, který potřebuje okamžitou kyslíkovou podporu.
2. V druhé části je řešena problematika zpoždění distribuce kyslíku k novorozenci, které bylo změřeno v dřívější práci. Cílem bylo navrhnout, realizovat a laboratorně otestovat systém, který zkrátí časové zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi.
3. Třetí část se zabývá analýzou dynamické přeměny fetálního hemoglobinu (HbF, Fetal Hemoglobin) na dospělý hemoglobin (HbA, Adult Hemoglobin) a s tím související posun disociační křivky hemoglobinu (OHDC, Oxygen Hemoglobin Dissociation Curve). Cílem bylo vytvořit matematickou funkci popisující dynamickou přeměnu poměru hemoglobinů u předčasně narozených novorozenců z dostupné literatury.

Text disertační práce je členěn na jednotlivé kapitoly podle tematického zaměření řešené problematiky, která zahrnuje hardwarový i softwarový vývoj a související aplikovaný výzkum.

Druhá kapitola shrnuje poznatky současného stavu řešené problematiky ve světě včetně komerčně dostupných systémů pro řízení oxygenace na NICU. Ve třetí kapitole je popsáno řešení zpětnovazebního řídicího systému oxygenace pro porodní sály, které vyplývá z matematického modelu oxygenace předčasně narozeného novorozence, včetně ověření systému. Čtvrtá kapitola popisuje ověření automatického zpětnovazebního řídicího systému oxygenace na porodní sály na biomodelu králíka. Pátá kapitola popisuje návrh a realizaci systému pro zkrácení času distribuce kyslíku k neonatologickému pacientovi včetně jeho ověření. V šesté kapitole je popsána analýza přeměny hemoglobinů u předčasně narozených novorozenců a popis metodiky tvorby matematického vztahu v závislosti na gestačním stáří a hmotnosti novorozence. Přínos práce k biomedicínskému inženýrství je stručně shrnut v sedmé kapitole.

## 2 Přehled současného stavu řešení problematiky ve světě

Před narozením je plod v děloze zásobován pomocí placenty z matčina těla. Při porodu dochází k fyziologickým změnám přestavby oběhové a respirační soustavy. Úspěšný přechod z fetální do postnatální oběhové soustavy vyžaduje zvýšení pulmonárního průtoku krve, odebrání placenty a uzávěr intrakardiálního zkratu (foramen ovale) a extrakardiálních zkratů (ductus venosus a ductus arteriolus). Tyto změny utvářejí dospělý oběhový systém společně s vyrovnáním pravého a levého ventrikulárního výdeje. Během prvních nádechů je vytlačována plicní kapalina z plic a je stanoven plicní objem. Koordinovaný první dech je iniciován změnou teploty, prostředí a změnou dodávky vzduchu. Centrální chemoreceptory stimulované hypoxií a hyperkapnií dále zvyšují respirační schopnost [10, 11, 13]. V případě předčasného porodu, kdy není novorozenec plně připraven na dýchání okolního vzduchu, trvá týdny, než dojde k plné respirační adaptaci. Život předčasně narozených novorozenců často závisí na včasné ventilační podpoře a jejím udržení, protože jejich plíce nejsou dostatečně vyvinuté a mají tendenci kolabovat. Dýcháním je zajištěna jedna z podmínek pro zachování života. Během dýchání dochází k výměně plynů ( $O_2$  a  $CO_2$ ) mezi okolím a organismem. Kyslík je přiváděn k buňkám, které jej využijí k oxidaci živin (organických molekul) a následnému uvolňování energie ve formě ATP. Jako odpadní produkt vzniká oxid uhličitý, který je ventilován z organismu do okolního prostředí [11, 13].

Dlouhodobým cílem oxygenoterapie neboli léčby kyslíkem, je udržení normální hodnoty parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi ( $PaO_2$ ) v rozmezí 45–70 mmHg, díky němuž je zajištěn aerobní metabolismus organismu a vhodné podmínky pro správný vývoj orgánů [11, 13]. Léčba musí být monitorována, protože nepřiměřené množství kyslíku v organismu způsobuje vyvolání nežádoucích účinků. Monitorace se běžně provádí pomocí pulzních oxymetrů, které kontinuálně a neinvazivně měří procentuální hodnotu saturace periferní krve kyslíkem  $SpO_2$  [12, 14]. Doposud nebylo určeno optimální rozmezí  $SpO_2$  pro ENN na NICU, na kterém by se klinická veřejnost shodla. Dolní hranice je podle studií v rozmezí 85–95 % a horní hranice je v rozmezí 91–95 %  $SpO_2$  v závislosti na gestačním stáří [14, 15, 16, 17]. Mezinárodní styčný výbor pro resuscitaci (ILCOR, International Liaison Committee on Resuscitation) od svého založení v roce 1992 až do roku 2005 doporučoval používat 100% frakci kyslíku k resuscitaci všech novorozenců, kteří měli při porodu potíže. V posledních čtyřech desetiletích minulého století studie na zvířatech a na lidech jasně ukázaly, že náhlé vystavení kyslíku, i krátkodobé, může být nebezpečné, zejména pokud byly tkáně vystaveny kyslíku po celou dobu ontogeneze. S tím, jak se více prosadil koncept volných kyslíkových radikálů, oxidačního stresu, nízké antioxidační kapacity u nedonošených dětí a jejich souvislost s apoptózou a reperfučním poškozením, změnila ILCOR v roce 2005 svá doporučení. Od té doby prošla tato doporučení několika změnami se zaměřením na zamezení nadměrné expozice kyslíku u nedonošených dětí v návaznosti na zjištěné důkazy z provedených studií. V roce 2005 ILCOR vyjádřila obavy z možných nepříznivých účinků 100% frakce kyslíku na fyziologii dýchání, mozkovou cirkulaci a poškození tkání, ale nedoporučila konkrétní kyslíkovou strategii z důvodu nedostatečných

důkazů. Doporučení pro stabilizaci a resuscitaci novorozenců jsou připravena zejména pro donošené a lehce nezralé pacienty [12, 18].

Česká neonatologická společnost České Lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně doporučuje udržovat rozmezí saturace periferní krve kyslíkem mezi 85–92 % u novorozenců s velmi nízkou a extrémně nízkou porodní hmotností (nižší než 1500 g) [19]. Doporučení Americké akademie pediatriů (American Academy of Pediatrics) je v rozmezí 90–95 % a v částečné shodě s Evropskými doporučeními, které navrhují cílové rozmezí SpO<sub>2</sub> při oxygenoterapii v rozmezí 90–94 % [12, 20]. Nicméně je třeba brát také v patrnost rozptyl samotného měření SpO<sub>2</sub>, které je podle výrobců pulzních oxymetrů až ± 2 % měřené hodnoty [21].

Další neinvazivní metoda monitorace adekvátní oxygenace již na porodním sále je technologie blízké infračervené spektroskopie (NIRS, Near Infrared Spectroscopy) měřící regionální saturaci tkáně kyslíkem (rSO<sub>2</sub>). Bylo zjištěno, že předčasně narození novorozenci, u nichž došlo k intraventrikulárnímu krvácení, mají v prvních minutách po porodu výrazně nižší saturaci mozkové tkáně kyslíkem než novorozenci bez intraventrikulárního krvácení. Řízení dechové podpory a titrace FiO<sub>2</sub> pomocí saturace mozkové tkáně kyslíkem vedle monitorování SpO<sub>2</sub> dosáhlo relativního snížení zátěže mozkové hypoxie během prvních 15 minut po porodu o 55,4 %. U předčasně narozených novorozenců do 32. týdne těhotenství zvýšilo monitorování saturace mozkové tkáně kyslíkem v kombinaci se specializovanými intervencemi během bezprostředního přechodu a resuscitace v prvních 15 minutách po porodu přežití bez poškození mozku o 4,3 % ve srovnání se standardní péčí, ale tento výsledek nebyl statisticky významný. Ačkoli výsledky týkající se úmrtnosti nebyly statisticky významné, celkové snížení počtu úmrtí o 1,3 % (4,0 % ve skupině s NIRS oproti 5,3 % v kontrolní skupině) by mohlo potenciálně vést k více než 14 000 dalších přeživších z odhadovaného 1,1 milionu dětí narozených do 37. týdne těhotenství, které ročně umírají [22, 23]. Další studie zjistila, že u předčasně narozených novorozenců bez dechových potíží se rSO<sub>2</sub> v postnatálním období během několika minut zvyšuje a v 9. minutě postnatálního období dosahuje vrcholu [23].

Hypoxémie je snížená koncentrace kyslíku v arteriální krvi a blízce souvisí s hypoxií, která označuje stav nedostatečného množství kyslíku v tkáních. Nedostatečné množství kyslíku v tkáních způsobuje u novorozenců pomalejší vývoj orgánů, zvýšenou plicní hypertenzi a představuje riziko znovuotevření Botallovy dučeje, čímž dojde k mísení arteriální a venózní krve. Hypoxémie je u předčasně narozených novorozenců nejčastěji způsobena poruchou kardiovaskulárního systému, a to bradykardií, nebo poruchou respiračního systému související s hypoventilací, která může přecházet v apnoické pauzy [11, 20, 24]. Apnoe je definována jako zástava samovolného dýchání na dobu alespoň 20 s [24, 25]. Dalšími z příčin hypoxémie mohou být také onemocnění plic, jako jsou fibrotizující alveolitida nebo plicní edém, které zhoršují difuzi kyslíku do krve na alveolo-kapilární membráně [1, 2, 10]. Nedostatek kyslíku v tkáních způsobují i jiná onemocnění, která nemají primárně původ v respiračním systému, jako například různá krvácení či ischemie [2, 10]. Zde je nutné vyléčit primární onemocnění, a proto se jim text dále nevěnuje.



Předčasně narození novorozenci požadují vyšší množství kyslíku v inspirační směsi, aby byla dodržena adekvátní oxygenace tkání, orgánů a celého organismu. Oxygenoterapie se provádí pomocí směšovačů, které v rámci ventilační podpory dovolují nastavení  $\text{FiO}_2$  v rozmezí 21–100 %. Dále se oxygenoterapie dělí podle nastavení velikosti objemového průtoku vzduchu, které závisí na typu ventilační podpory: na tzv. low flow (nízký průtok) a high flow (vysoký průtok), kdy může být průtok dodávané ventilační směsi pacientovi od 0,01 L/min až po 15 L/min. Kyslík je léčivo, proto je k jeho podání nutné diagnostikovat prokazatelnou hypoxii související s poruchami dýchací a oběhové soustavy a hodnotou parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi  $\text{PaO}_2$  pod 45 mmHg [15, 19, 26].

Způsob zajištění kyslíkové terapie závisí na původu hypoxémie a zdravotním stavu pacienta. Ventilační směs, která musí být optimálně ohřátá a zvlhčená, je podávána inhalačně nebo insuflačně do dýchacích cest [19, 26]. Inhalační podání se provádí u nezralých novorozenců, kteří mají zachovanou spontánní dechovou aktivitu přímo do inkubátoru nebo pomocí orofaciálních masek a nosních kanyl. Insuflační podání se provádí u novorozenců s nedostatečnou spontánní dechovou aktivitou pomocí mechanické plicní ventilace, nebo pokud to zdravotní stav novorozence dovoluje, pomocí více preferovaných šetrnějších neinvazivních režimů jako je kontinuální pozitivní tlak dodávaný do dýchacích cest (CPAP, Continuous Positive Airways Pressure) a vysokoprůtočná směs podávaná nosní kanylou (HFHHNC, High Flow High Humidity Nasal Cannula) nebo další alternativy těchto režimů. Během oxygenoterapie je snahou vyvarovat se hyperoxémie [19, 26, 27].

Hyperoxémie je zvýšená koncentrace kyslíku v arteriální krvi a blízce souvisí s hyperoxií neboli zvýšeným množstvím kyslíku ve tkáních. Zvýšené množství kyslíku ve tkáních způsobuje nepřiměřené množství kyslíkových radikálů, které zvyšují riziko oxidačního stresu [11]. Kyslík negativně působí na plíce a může způsobit chronické plicní onemocnění v podobě bronchopulmonální dysplasie. Vysoká frakce kyslíku v inspirační směsi způsobuje nevhodný vývoj plic, protože při vdechování normálního vzduchu se vnitřní aktivní povrch pro výměnu plynů zvětšuje podle potřeb organismu. Dále poškozuje vývoj nervového systému, zejména v oblasti sítnice tvorbou retinopatií, což je oslepující onemocnění předčasně narozených dětí, a důležitým indikátorem nesprávně vedené léčby. Proto je správné nastavení oxygenace v úzkém rozmezí hodnot velice důležité [11, 24, 26]. Numa a kol. ve své studii popisují souvislost mezi hyperoxií a rizikem zvýšené mortality. Výsledky této studie popisují vysokou korelaci mezi hyperoxií při příjmu na oddělení intenzivní péče a zvýšenou mortalitou. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 2.1 [28].

Nastavování frakce kyslíku je standardně prováděno manuálně ošetřujícím personálem pomocí mechanických a elektromechanických směšovačů. Moderní trendy směřují k automatickému řízení oxygenace ve ventilačních přístrojích za pomoci řídicího algoritmu a výhradně elektromechanického směšovače, který je ošetřujícím personálem pouze kontrolován, ale samotné nastavování frakce kyslíku provádí automaticky pomocí řídicího algoritmu z naměřených hodnot saturace periferní krve kyslíkem [15, 29, 30, 31]. Jak je uvedeno výše, cílem

Tabulka 2.1: Úmrtí a mortalita podle vstupního PaO<sub>2</sub> v pásmech po 50 mmHg. Převzato z [28].

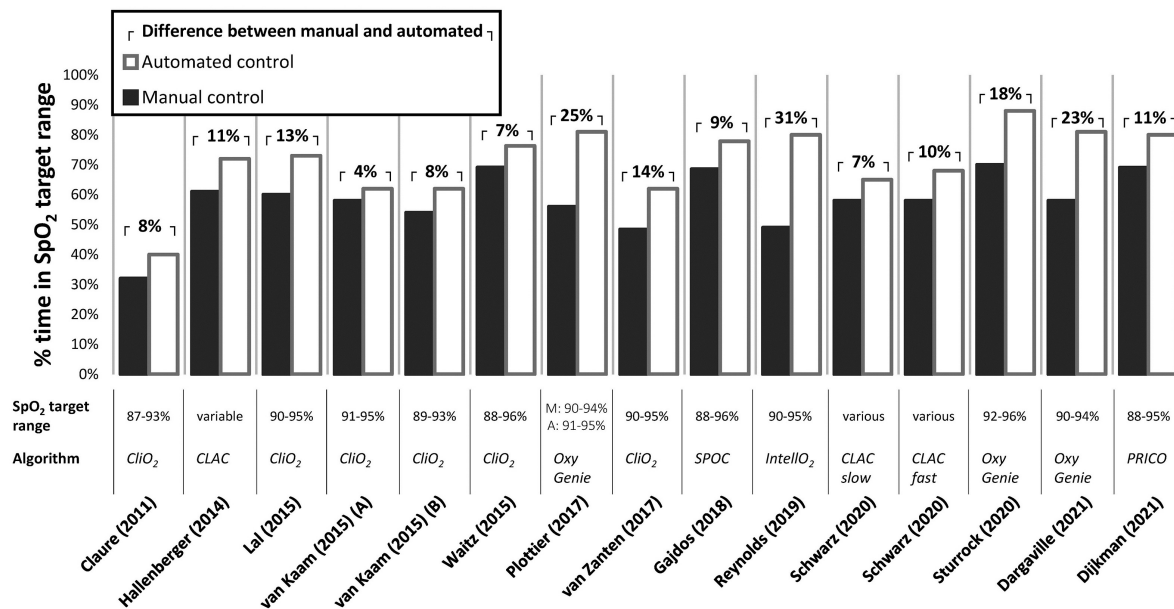
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	N (-)	Úmrtí (-)	Mortalita (%)
1 - 50	38	2	5,3
51 - 100	336	15	4,5
101- 150	385	9	2,3
151 - 200	312	8	2,6
201 - 250	206	6	2,9
251 - 300	89	6	6,7
301 - 350	37	4	10,8
> 350	44	8	18,2

terapií u nezralých novorozenců je dlouhodobé udržení normoxémie při co nejnižším množství podávaného kyslíku. Důležité je nastavení a dodržení SpO<sub>2</sub> v tzv. normoxémické oblasti, v opačném případě je významně ovlivněna mortalita a morbidita novorozenců [20]. Frekvence a doba trvání hypoxémických a hyperoxémických epizod u nezralých novorozenců ovlivňuje pravděpodobnost jejich přežití a dlouhodobý vývoj [32]. Při manuálním nastavování FiO<sub>2</sub> ošetřujícím personálem dochází k dlouhým intervalům mimo požadované rozmezí SpO<sub>2</sub>. Pacienti tráví až 27 % času v hypoxémické oblasti (SpO<sub>2</sub> < 85 %) a až 33 % času v hyperoxémické oblasti (SpO<sub>2</sub> > 95 %) [15, 16, 20]. To naznačuje neefektivitu manuálního nastavování FiO<sub>2</sub>, které je prováděno pozdě, nepřiměřeně a neadekvátně v dlouhodobé míře. Mimo jiné je manuální nastavování FiO<sub>2</sub> velice časově náročné pro ošetřující personál. Proto vzniká prostor pro automatické zpětnovazební systémy, které se skládají z monitorovacího zařízení oxygenace organismu, například pulzního oxymetru, invazivní nebo neinvazivní ventilační podpory a řídicího algoritmu, který reguluje množství a načasování podávané frakce kyslíku pacientovi v závislosti na změřené hodnotě saturace kyslíku [15, 31]. Zpětnovazební algoritmus pro řízení oxygenace předčasně narozených novorozenců se musí primárně vyvarovat hypoxémických a hyperoxémických epizod za současného využití co nejnižší frakce kyslíku ve vdechované směsi. [20, 31].

Dani ve svém přehledovém článku [15] diskutuje 16 studií provedených od roku 2000 do roku 2018, které popisují efektivitu automatických zpětnovazebních systémů nastavujících FiO<sub>2</sub> podle aktuální oxygenace organismu u předčasně narozených novorozenců. Popisuje zde design jednotlivých studií a souhrnné výsledky, které referují o výrazně vyšší efektivitě automatických systémů oproti manuálnímu nastavování FiO<sub>2</sub> pro udržení SpO<sub>2</sub> v normoxémickém rozmezí hodnot. Automatické řídicí systémy se velmi dobře vypořádají s nechtěnou hyperoxémií, ale hůře s hypoxémií. Dokáží rychle hypoxémickou příhodou řešit, ale nedokáží se jí vyvarovat. Většina studií se zabývá porovnáváním jednotlivých automatických algoritmů mezi sebou ve větší míře, než důkladnému porovnání automatického a manuálního nastavování [15]. S podobnými výsledky přišel přehledový článek od Sturrocka a kol. [33], kde je popsáno 18 studií z let 1979 až 2017. V závěru popisuje průkaznost zlepšení udržení cílové saturace u předčasně narozených dětí s nízkou hmotností, ale také důležitost nastavení správného cílového rozmezí

saturace [33]. Proto proběhl rozsáhlý sběr klinických dat pod vedením profesora A. Franze s cílem posoudit klinický efekt automatické kontroly FiO<sub>2</sub>, určit jednotný adekvátní rozsah cílových hodnot SpO<sub>2</sub> a vybrat nejefektivnější algoritmus, který by se mohl stát standardem v péči o předčasně narozené novorozence. Tato studie je registrována na ClinicalTrials.gov s termínem ukončení prosinec 2022 [34].

Dargaville a kol. [35] konstatují, že dosud byla většina klinických hodnocení těchto algoritmů provedena v krátkodobých zkřížených studiích, v nichž byl shodně zaznamenán přínos automatizované kontroly titrace kyslíku oproti manuální kontrole, spolu se snížením závažných odchylek SpO<sub>2</sub> a potřeby manuální úpravy FiO<sub>2</sub>. Souhrnné výsledky popsanych zkřížených studií jsou na obrázku 2.1. Jediná nerandomizovaná studie zkoumala účinek zavedení automatické kontroly kyslíku pomocí algoritmu CLiO<sub>2</sub> jako standardní péče o předčasně narozené děti. Na výsledky randomizovaných kontrolovaných studií se čeká. Kromě shromáždování důkazů o účinku léčby je třeba lépe porozumět funkci současných řídicích algoritmů za různých klinických podmínek, dále zkoumat techniky přizpůsobení pro individualizaci výkonu algoritmu a vyvíjet úsilí o uplatnění těchto technologií v prostředí s nízkými zdroji, v němž je poskytována péče většině předčasně narozených dětí [35].



Obrázek 2.1: Výsledky zkřížených studií srovnávající automatickou kontrolu přívodu kyslíku s manuální kontrolou u předčasně narozených dětí. M: manuální kontrola kyslíku; A: automatická kontrola kyslíku. Převzato a upraveno z [35].

Stewart a kol. [36] prokazují, jako ostatní ve svých člancích, že automatická kontrola kyslíku zkracuje dobu mimo cílové rozmezí SpO<sub>2</sub>, ale zda se to projeví snížením novorozenecké morbidit a nároků na již tak napjaté ošetrovatelské kapacity, je třeba teprve zjistit. Doporučují tedy provést multicentrickou randomizovanou kontrolovanou studii k posouzení dlouhodobých výsledků [36].

Další články se zabývají určováním optimální hodnoty  $SpO_2$  při automatickém zpětnovazebním řízení  $FiO_2$  u předčasně narozených dětí [20, 37] nebo porovnáním výsledků manuálního a automatického řízení včetně porovnání výkonu jednotlivých automatických řídicích algoritmů [38, 39]. Stanovení cílového rozmezí saturace kyslíkem u extrémně nedonošených dětí nízké porodní hmotnosti zůstává nedořešené. Nicméně údaje z několika dobře navržených randomizovaných kontrolních studií (RCT, Randomized Controlled Trial) poskytují pro praxi užitečné výstupy. Fyziologické cílové rozmezí saturace kyslíkem u dětí s extrémně nízkou porodní hmotností je pravděpodobně specifické a dynamické pro daného pacienta a závisí na různých faktorech, jako je jeho zdravotní stav, gestační stáří, základní onemocnění a transfúzní stav. Alarmové limity se používají k tomu, aby se zabránilo potenciálně škodlivým extrémům hyperoxémie nebo hypoxémie. Vzhledem k omezením (častým pohybovým artefaktům a problémům s měřením při nízké perfuzi) pulzní oxymetrie a nejistotě, která přetrvává, pokud jde o ideální cílové rozmezí saturace kyslíkem u dětí s extrémně nízkou porodní hmotností mohou být alarmové limity nastaveny v širokém rozmezí. Bez ohledu na zvolenou cílovou hodnotu je přiměřená horní hranice alarmu přibližně 95 % při poskytování kyslíkové terapie. Spodní alarmová hranice obecně sahá poněkud níže než dolní cílová hodnota, protože musí zohledňovat praktické a klinické aspekty a také strmost křivky saturace kyslíkem při nižších saturacích [40].

Začínají být také dostupné články, které popisují klinické porovnání mezi jednotlivými ventilátory a použitým algoritmy. Salverda a kol. publikovali výsledky RCT porovnávání technologie CLiO<sub>2</sub> s OxyGenie. Algoritmus OxyGenie byl účinnější při udržování  $SpO_2$  v rámci požadovaných hodnot a prevenci hyperoxémie a stejně účinný při prevenci hypoxémie jako CLiO<sub>2</sub> [41]. Mezi nejvýznamnější v klinické praxi používané zástupce technologií automatického řízení oxygenace novorozence patří systémy PRICO a CLiO<sub>2</sub>.

## 2.1 Řídicí algoritmy používané na NICU

Algoritmy automatického zpětnovazebního řízení oxygenace novorozenců vycházejí z teorie řízení. Obecně se jedná o tzv. rule-based (algoritmy založené na pravidlech; s fuzzy logikou nebo bez fuzzy logiky), PID (proporcionálně-integračně-derivační algoritmy) a adaptivní regulátory. Čtvrtým typem jsou robustní algoritmy, které doposud nejsou využívány v klinické praxi [33]. Jejich společnou proměnou je vstupní hodnota  $SpO_2$ , kdy vyhodnocují odchylku od požadované hodnoty, tj. kladný nebo záporný rozdíl mezi měřenou a nastavenou hodnotou saturace periferní krve kyslíkem (prostřední hodnota nebo horní/dolní mez cílového rozsahu).

**Rule-based algoritmy (RB)** používají sadu pravidel k rozhodování o úpravách  $FiO_2$ . Pravidla bývají stanovena odborníky v oboru (např. při mírné hypoxii zvýšit  $FiO_2$  o 2 %). Díky sadě pravidel je tento typ algoritmu pro kliniky intuitivní a je možné jej rychle vyvíjet. I přes kombinaci velkého množství pravidel a snahy pokrytí všech případných scénářů není možné mít nevyčerpatelný soubor pravidel pro každou situaci kvůli individuálnímu vývoji, zdravotnímu stavu a rozdílné reakci každého organismu na danou změnu v  $FiO_2$  [15, 33, 42].

**PID** regulátory jsou běžně používané v průmyslových aplikacích. Vstupem řídicího systému je tzv. chyba nebo regulační odchylka ( $\text{SpO}_2$  error) a výstupem je akční veličina (změna  $\text{FiO}_2$ ). Proporční složka odráží aktuální odchylku, integrační složka regulátoru zahrnuje integrál neboli sumu předchozích odchylek a derivační složka odpovídá směru, kterým směřuje odchylka  $\text{SpO}_2$  a rychlosti této změny. Výpočet zahrnuje koeficienty pro jednotlivé P, I a D složky, což popisuje jejich relativní vliv. Koeficienty musí být nastaveny tak, aby byl systém stabilní a bylo možné jej v reálném čase doregulovat, v opačném případě mohou nevhodně nastavené koeficienty způsobovat oscilace  $\text{SpO}_2$  a výsledná funkce ACL nepřináší žádné výhody proti použití manuálního nastavování  $\text{FiO}_2$ . PID systém zahrnuje více dostupných informací o průběhu odchylky, čímž i přes svou vyšší složitost dosahuje dobrých výsledků [15, 33, 42].

**Adaptivní řízení** využívá prvku, který se během používání mění podle potřeb dané situace. Hlavním úkolem je nastavit specifické parametry pro daného novorozence, podle kterých bude ACL pracovat. To lze vysvětlit průběžnými úpravami parametru podle aktuální závažnosti plicního onemocnění (odhadované na základě potřeby kyslíku). Bazální spotřeba kyslíku předčasně narozeného dítěte se mění v průběhu vývoje stejně jako změna v  $\text{SpO}_2$  po regulaci  $\text{FiO}_2$ . Přidáním informace o bazální spotřebě kyslíku do algoritmu vede k adaptaci na daný stupeň plicní choroby [15, 33, 42].

Účinnost výše uvedených systémů je různá, protože klinický efekt u předčasně narozených dětí závisí na mnoha proměnných, mezi něž patří závažnost plicní dysfunkce, typ respirační podpory, zvolené výchozí rozmezí  $\text{SpO}_2$  hodnot a v neposlední řadě individuální potřeby pacienta a efektivita samotného algoritmu [15, 43]. Studie zabývající se porovnáváním automatických algoritmů přicházejí s typickou dobou strávenou v požadovaném rozmezí  $\text{SpO}_2$  okolo 75 %, pouze některé studie vykazují vyšší podíl času v požadované oblasti a to až 91 % času [30, 31, 33, 42, 43]. Práce Faqeeha a kol. [44] se zabývala porovnáváním manuálního řízení a dvou automatických zpětnovazebních algoritmů pomocí vytvořeného matematického modelu. Výsledky této neklinické studie popisují jako neefektivnější algoritmus PI s postupnou estimací, který je nejúčinnější v udržení požadovaného rozmezí  $\text{SpO}_2$ , vykazuje rychlou odpověď a významně redukuje počet hypoxémických epizod oproti manuálnímu řízení a P (proporčnímu) algoritmu s postupnou estimací automatického řízení [44].

Celkově je při používání ventilační podpory s algoritmy automatického zpětnovazebního řízení zjevná delší doba strávená v požadovaném rozmezí hodnot  $\text{SpO}_2$  než při manuálním řízení a hypoxické a hyperoxické epizody mívají mírnější charakter. Významným rozdílem je také zátěž ošetřujícího personálu, který má při použití ACL více času na další důležité úkony. Studie popisují až 29 změn  $\text{FiO}_2$  při manuálním řízení oproti 1 manuální změně  $\text{FiO}_2$  u automatických systémů za hodinu [33, 44]. V následujícím textu jsou představeny komerčně dostupné systémy pro automatické zpětnovazební řízení oxygenace v klinické praxi.

### 2.1.1 Komerčně dostupné ACL systémy

V posledních letech bylo vyvinuto mnoho algoritmů pro usnadnění automatického zpětnovazebního (ACL, automatic closed loop) dávkování kyslíku u předčasně narozených dětí. Všechny v současné době používané algoritmy používají jako vstupní informaci  $\text{SpO}_2$  měřenou pulzním oxymetrem, ale každý z nich má jiný způsob zpracování vstupní hodnoty a úpravu  $\text{FiO}_2$ . Pro bezproblémové používání ACL systémů v klinické praxi je důležité porozumět, jak automatické algoritmy pracují a jaké jsou v nich rozdíly. V současné době existuje šest algoritmů ACL systémů v komerčně dostupných ventilátorech pro novorozence [42].

Zásadním parametrem pro systémy automatické kontroly oxygenace předčasně narozeného novorozence je monitorace kyslíku v organismu novorozence. Nejčastěji využívanou metodou je pulzní oxymetrie, která ovšem skýtá jisté limitace při samotném měření hodnoty  $\text{SpO}_2$ . Zásadní je sigmoidální charakter OHDC křivky, tedy vztahu  $\text{PaO}_2$  a  $\text{SpO}_2$ . Hypoteticky nejoptimálnější parametr monitorace pro ACL systémy by byl  $\text{PaO}_2$ , který by byl měřen neinvazivně a kontinuálně [43]. Řídicí systém by měl vyhodnocovat také dechovou aktivitu pacienta, protože zvyšování  $\text{FiO}_2$  při apnoické pauze nepomůže zvrátit hypoxémickou příhodu. To souvisí s výhodným využitím algoritmů na bázi adaptivních, případně stavových regulátorů, které dokáží rychle vyhodnocovat více parametrů a podle nich nastavovat vhodnou velikost  $\text{FiO}_2$ . Součástí systému musí být také alarmy, které informují ošetřující personál při nežádoucích stavech.

V tabulce 2.2 je uveden přehled automatických zpětnovazebních systémů pro řízení oxygenace dostupných pro klinickou praxi včetně informace o typu použitého řídicího algoritmu, dostupných ventilačních módů a použitého pulzního oxymetru [35].

Tabulka 2.2: Komerčně dostupné ACL systémy

Název systému	Použitý řídicí algoritmus	Ventilační módy	Pulzní oxymetr
CLAC	RB	IV a nCPAP	Masimo
CLiO <sub>2</sub>	hybridní (RB s PD)	IV, CPAP, BiPAP a nCPAP	Masimo
IntellO <sub>2</sub>	PID	HFHHNC	Masimo
PRICO	RB	IV, HFO, nCPAP	Masimo/Nihon Kohden
SPO <sub>2</sub> C	PID	IV, NIPPV, CPAP, HFO	Masimo (volitelné)
OxyGenie	adaptivní PID	IV, nCPAP, NIPPV	Masimo

RB - rule-based, PD - proporcionálně derivační, PID - proporcionálně integračně derivační, IV - invazivní ventilace

**CLAC** (closed-loop automatic oxygen control) je rule-based algoritmus dostupný ve ventilátoru Leoni plus CLAC (Löwenstein medical SE and Co, Bad Ems, Německo). Algoritmus z  $\text{SpO}_2$  signálu analyzuje aktuální hodnotu a průběh trendu za poslední 3 minuty s odfiltrováním samostatných hodnot mimo rozsah, kdy pulzní oxymetr vyhodnocuje srdeční pulz, kvalitu signálu a perfuzní index. Pomocí regresního modelu v kombinaci s odchylkou  $\text{SpO}_2$  od požadované hodnoty jsou definovány stavy: „podstatně pod“, „pod“, „normální rozsah“, „nad“ a „podstatně nad“ požadovaného rozsahu  $\text{SpO}_2$ , kdy je odezva  $\text{FiO}_2$  nastavena v rozsahu. Trendový parametr  $\text{SpO}_2$  je analyzován po 60 sekundách a je definován jako vzrůstající, sta-

bilní nebo klesající průběh. Je využíván pro hodnocení stavu při saturaci mimo požadované rozmezí. Po změně  $\text{FiO}_2$  je algoritmus na 180 s (případně na 30 s) pozastaven pro adaptaci novorozence na novou frakci kyslíku. CLAC systém v rychlejší verzi (max 2 změny  $\text{FiO}_2/\text{min}$ ) oproti pomalejší verzi (max 0,3 změny  $\text{FiO}_2/\text{min}$ ) vykazuje lepší výsledky v udržení normoxémie [45]. V případě vážného problému (vysoká odchylka  $\text{SpO}_2$ , chybný nebo chybějící signál z pulzního oxymetru nebo akutní hypoxie) je systém pozastaven a alarmuje obsluhující personál [15, 42, 46]. Algoritmus byl testovaný v multicentrické studii, kdy byl procentuální podíl času strávený v požadovaném rozmezí 71 % a s manuálním nastavováním 61 % [47]. CLAC není určen k řešení akutních změn  $\text{SpO}_2$ . Algoritmus zapne alarm a pozastaví svou činnost při příliš nízké saturaci. Zároveň dochází k pozastavení činnosti algoritmu po nastavení nové hodnoty  $\text{FiO}_2$  na dobu 30 s nebo 180 s, po jejíž uplynutí začne algoritmus vyhodnocovat další nastavení frakce. Algoritmus by mohl využívat zpětnou vazbu  $\text{SpO}_2$  rychleji a rychleji řešit hypoxické stavy před zvýšením frakce a hyperoxémické stavy po zvýšení frakce [42].

**CLiO<sub>2</sub>** byl první automatický řídicí algoritmus oxygenace pro novorozence. Je k dispozici ve ventilátoru AVEA (Vyair Medical, Mettawa, USA; dříve CareFusion, Yorba Linda, USA). Algoritmus má hybridní charakter, kombinuje rule-based a PD řízení s adaptivním prvkem a kontroluje set instrukcí každou sekundu. Algoritmus začíná s validací měřené saturace a determinací oxygenace (normoxie, hyperoxie nebo hypoxie). Iniciální  $\text{FiO}_2$  nastavení zahrnuje proporční složku pro zesílení odchylky  $\text{SpO}_2$ , které je získáno výpočtem vzhledem ke spodní a horní hranici požadované hodnoty. Časování a velikost změny  $\text{FiO}_2$  je nastavováno v závislosti na velikosti odchylky  $\text{SpO}_2$ , trendu  $\text{SpO}_2$  (derivační složka) a základního  $\text{FiO}_2$  (adaptivní složka). Hodnota  $\text{FiO}_2$  je měněna, pokud se odchylka  $\text{SpO}_2$  nesnižuje dostatečně rychle vzhledem k požadovanému rozmezí. Základní hodnota  $\text{FiO}_2$  je aktualizována z uplynulých 5 minut [15, 42, 48]. Algoritmus byl porovnáván v mnoha studiích, které potvrzují zvýšení času v požadovaném rozmezí a zkrácení času nad ním. CLiO<sub>2</sub> potřebuje značný čas pro snižování základní hodnoty  $\text{FiO}_2$ , což představuje problém, protože většina úprav je omezena na zvyšování frakce. U nestabilních dětí s častými hypoxickými příhodami neodráží bazální  $\text{FiO}_2$  reálný požadavek na oxygenaci organismu [32].

**PRICO** (Predictive intelligen control of oxygenation) je rule-based algoritmus dostupný ve ventilátorech Fabian (Vyair Medical, Inc., Mettawa, USA). Algoritmus využívá aktuální hodnotu, trendové hodnoty a predikovanou hodnotu  $\text{SpO}_2$ . Po každém nastavení  $\text{FiO}_2$  je pauza standartně 30 s, během které nedochází k další změně frakce kyslíku. Rychlé změny jsou rozpoznávány z trendových hodnot  $\text{SpO}_2$ , predikce saturace se používá k omezení překročení požadovaných hodnot. Nastavované  $\text{FiO}_2$  je omezeno rozsahem specifikovaným ošetřující osobou. Pokud dojde k dosažení nastavených limitů, systém spustí alarm a pozastaví svou činnost, dokud není problém vyřešen. Algoritmus před samotným nastavováním  $\text{FiO}_2$  kontroluje parametry ventilace, správnost zapojení zařízení a měřených parametrů [42, 49]. Klinický účinek byl publikován po testování na jehňatech (při resuscitaci a ventilaci), kde algoritmus dosahuje lepších výsledků oproti manuálnímu nastavování  $\text{FiO}_2$  [49].

**SPO<sub>2</sub>C** algoritmus je komerčně dostupný ve ventilátoru Stephan ventilators (Fritz Stephan GmbH, Gackebach, Německo). Zpětnovazební smyčka iteruje každé 2 s. Systém disponuje dvěma PID regulátory, kdy v prvním jsou koeficienty regulovány rozsahem a směrem změny SpO<sub>2</sub>. Proporční člen je exponenciálně vážen z důvodu sigmoidálního tvaru OHDC. Druhý PID regulátor upravuje základní linii FiO<sub>2</sub> každých 5 minut porovnáním nastavené hodnoty s předchozí základní hodnotou [42, 50]. Algoritmus se ukázal jako lepší řešení než manuální titrace u 12 předčasně narozených dětí na neinvazivní respirační podpoře (manuální titrace: 68,5 % v rámci požadovaného rozmezí; SPO<sub>2</sub>C: 77,8 %; p < 0,001) [50].

**OxyGenie** je adaptivní PID algoritmus a je k dispozici jako možnost na ventilátoru SLE6000 (SLE Limited, Croydon, UK). Bazální hodnota FiO<sub>2</sub> je nastavována každých 30 minut použitím dat za posledních 60 minut. Kombinací této informace a P, I a D konstant algoritmus vypočítá novou hodnotu pro nastavení FiO<sub>2</sub> každou vteřinu. Pokud je nízký nebo nečitelný SpO<sub>2</sub> signál, algoritmus drží poslední použitou hodnotu frakce. Jako prevence nepřiměřeně vysoké frakce je maximální navýšení FiO<sub>2</sub> o 40 % oproti bazální hodnotě. Algoritmus se vypořádává s nelinearitou OHDC změnou znaménka integračního členu při pozitivní odchylce, což eliminuje nadměrné dávkování kyslíku. Během hyperoxie je modifikována derivační složka, pokud je pět po sobě jdoucích hodnot nad střední hodnotou požadovaného rozsahu SpO<sub>2</sub>, nedochází k navyšování FiO<sub>2</sub> [39, 42]. První verze systému byla testována na matematickém modelu respiračního systému předčasně narozeného novorozence. Později byla provedena studie s 20 pacienty na neinvazivní ventilační podpoře, která popisuje redukci času mimo požadované rozmezí SpO<sub>2</sub> [39].

**Intello<sub>2</sub>** je PID algoritmus implementovaný v zařízení Vapotherm Precision Flow Plus (Vapotherm Inc., USA) pro poskytování HFHNC neinvazivní ventilační podpory. Popsaný algoritmus využívá proprietární softwarový základ navržený pro spolupráci s technologií Hi-VNI®. K měření SpO<sub>2</sub> pacienta se používá oxymetr Masimo zabudovaný do přístroje Intello<sub>2</sub> (normální citlivost, časové okno průměrování nastaveno na 8 sekund). Použití inteligentních algoritmů průměrování a hystereze Masimo u přístroje Masimo SET SpO<sub>2</sub> pomáhá omezit vliv artefaktů, které by mohly způsobit rychlé cyklování kyslíku. Dále monitor SpO<sub>2</sub> obsahuje informace o detekci perfuze i o kvalitě signálu, podle kterých se algoritmus přizpůsobuje. Pokud dojde ke ztrátě signálu SpO<sub>2</sub> na 2 minuty nebo k jeho výraznému zhoršení o více než 50 % v průběhu 4 minut během automatické kontroly, přístroj upraví dodávku FiO<sub>2</sub> na vyšší z následujících dvou hodnot FiO<sub>2</sub> „fail-safe“: nastavená záložní hodnota FiO<sub>2</sub> (nastavená lékařem pro pacienta) nebo mediánová hodnota posledních tří automatických hodnot FiO<sub>2</sub> za 15 sekund dodaných před výpadkem signálu SpO<sub>2</sub>. Přístroj umožňuje okamžité zrušení automatického řízení, pokud uživatel provede ruční nastavení FiO<sub>2</sub> a vrátí se k automatickému řízení v dalším cyklu regulátoru (< 10 sekund). Lékař nastavuje cílovou hodnotu SpO<sub>2</sub>, ale také může nastavit vysoké a nízké alarmové limity pro SpO<sub>2</sub> (rozsah 60–100 %), FiO<sub>2</sub> (rozsah 21–100 %) a tepovou frekvenci (50–200 tepů/min). Na rozdíl od řídicích systémů, které používají cílový rozsah SpO<sub>2</sub>, Intello<sub>2</sub> používá diskrétní cílovou hodnotu. Velikost automatických úprav FiO<sub>2</sub>



je úměrná vztahu mezi hodnotou  $SpO_2$  a cílovou hodnotou a aktuální dynamice reakce  $SpO_2$  na podávání  $FiO_2$  [42, 51]. Reynolds a kol. prezentovali klinický účinek tohoto systému a ve své práci uvedli zvýšení času v požadovaném rozmezí o 31 % (80 % během automatického řízení, 49 % během manuálního řízení;  $p < 0,0001$ ) pro 30 předčasně narozených dětí [51].

Další systém, který ovšem není komerčně dostupný, je pojmenovaný **Auto-Mixer**, který vyvinuli specialisté v Centro Medico Imbanaco (Cali, Kolumbie). Auto-Mixer funguje na principu rule-based algoritmu s fuzzy logikou využívající look-up tabulku. Kontroluje velikost odchylky a rychlost změny od střední hodnoty požadované saturace a podle toho nastavuje velikost  $FiO_2$ . Podávání ventilační směsi je prostřednictvím nosní kanyly [42, 52]. Systém Auto-Mixer momentálně není na trhu dostupný. Dalším zástupcem je algoritmus **INTELLiVENT-ASV** (Hamilton Medical AG, Švýcarsko), jenž je doporučován pro pediatrické pacienty od cca 15 kg a zejména pro invazivní ventilační režimy, protože jedním z parametrů monitorace a případné regulace jsou úniky vzduchu, které u neinvazivních ventilačních režimů nejsou jasně definovány [53].

### 2.1.2 Testování a validace ACL systémů

Na vývoj, testování a validaci automatických zpětnovazebních řídicích algoritmů se standardně používají počítačové simulace v kombinaci s matematickými modely oxygenace předčasně narozeného novorozence [54, 55, 56, 57, 58]. Až po důkladném ověření systému může pokračovat testování nových systémů při experimentech na animálních modelech. Po úspěšném absolvování předcházejících kroků je možné nasazení nového zdravotnického prostředku v klinické oblasti. Morozoff ve své práci [56] vytvořil matematický model se soustředěnými parametry popisující přenos kyslíku u neonatologických pacientů. Model podle Morozoffa byl Martínkem [58] implementován v prostředí Matlab-Simulink (Mathworks, Natick, USA) a skládá se ze dvou hlavních částí, respiračního a oběhového systému, které jsou vzájemně propojeny pomocí OHDC. Model dynamicky popisuje vliv nastavovaného  $FiO_2$  na saturaci arteriální krve kyslíkem ( $SaO_2$ ), respektive  $SpO_2$  podle nastavených parametrů popisujících stav novorozence.

Tejkl [59] upravil originální Morozoffův model v několika směrech. Úpravy se týkaly přenosu kyslíku na alveolo-kapilární membráně pomocí difuzního koeficientu a implementace naměřeného zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi připojeném na ventilační podpoře při změnách  $FiO_2$  [60]. Model byl validován v dobré shodě s dostupnými klinickými daty a je na FBMI dále využíván. Další vývoj modelu se zaměřuje zejména na možnost škálování fyziologických parametrů podle gestačního stáří předčasně narozených dětí v modelu, implementaci posunu difuzního odporu na alveolo-kapilární membráně, revizi novorozeneckých zkratů a implementaci šumu a artefaktů pulzních oxymetrů v modelu. Matematický model ovšem v současné době nerespektuje dynamickou změnu vývoje přeměny HbF na HbA nebo skokovou změnu po podání transfuze. Poměr hemoglobinů je v modelu popsán konstantním parametrem, který nereaguje na nastavené gestační stáří ani hmotnost novorozence.

Transport kyslíku v lidském organismu závisí zejména na frakci kyslíku a parciálním tlaku ve vdechovaném vzduchu, alveolární ventilaci, poměru ventilace a perfuze, teplotě a pH arteriální krve, srdečním výdeji, celkovém objemu krve, koncentraci hemoglobinu a afinitě kyslíku na hemoglobin. Okysličení plodu závisí kromě výše uvedených faktorů také na transplacentárním přenosu kyslíku, který je ovlivněn perfuzí placenty a parciálním tlakem kyslíku v děložní žíle. Oxygenace dítěte po porodu vyžaduje vhodný přechod od fetálního na adekvátní novorozenecový oběhový a respirační systém pro dodržení aerobního metabolismu [11, 13].

Afinita kyslíku k hemoglobinu je vyjádřena pomocí OHDC pro přepočet parciálního tlaku kyslíku na saturaci krve kyslíkem, která je popsána sigmoidální funkcí. Rovnováha může být také popsána pomocí parametru  $p_{50}$ , který popisuje tenzi ke kyslíku při 50% saturaci hemoglobinu kyslíkem za standardní teploty a pH [61, 62]. Obvykle je hemoglobin nasycen téměř ze 100 %. Sigmoidální charakter OHDC však zajišťuje, že nasycení hemoglobinu zůstává vysoké i při nízkých hodnotách  $P_{aO_2}$ . OHDC není statická a afinita kyslíku k hemoglobinu může být ovlivněna řadou faktorů. Hemoglobinová afinita kyslíku klesá při acidóze, hypertermii nebo zvýšení 2,3-DPG. Hemoglobin má zvýšenou afinitu ke kyslíku s levým posunem disociační křivky v případech alkalózy, hypotermie, snížení 2,3-difosfoglycerátu (DPG) nebo vyšším poměrným zastoupením fetálního hemoglobinu [11, 13].

Žádný z komerčně dostupných automatických zpětnovazebních řídicích systémů nereflexuje dynamické změny poměru hemoglobinů. Automatické zpětnovazební řídicí systémy oxygenace předčasně narozených dětí jsou stále rozšířenější v perinatologických centrech. Kromě hledání optimální požadované hodnoty saturace je zde ale prostor i pro technické rozšíření těchto systémů, ke kterým chce přispět i tato disertační práce. Komerčně dostupná ventilační podpora s automatickými systémy používanými v klinické praxi je určena pro péči na neonatologických jednotkách intenzivní péče. Ventilační podpora používaná na porodním sále nedisponuje systémem zpětnovazebního řízení oxygenace, přestože pro přežití a správný vývoj předčasně narozeného novorozence je právě tzv. Golden Hour (první hodina po porodu) zcela zásadní. Systém na porodní sály musí disponovat připravenými scénáři vztahujícími se ke konkrétním potřebám pacientů.

Další oblast pro inovaci, zejména v hardwarové části automatických či manuálních řídicích systémů, zahrnuje experimentálně získané zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi. Nabízí se vytvoření systému, který bude zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi snižovat a tím zajišťovat mírnější průběh hypoxických epizod.

### 3 Automatický zpětnovazební řídicí systém oxygenace na porodním sále

Tato kapitola nejprve shrnuje teoretický základ resuscitace a stabilizace novorozenců na porodním sále. Hlavní částí je popis návrhu HW a SW částí automatického zpětnovazebního řídicího systému oxygenace na porodním sále, dále v textu označovaném jako ACLSDR (Automatic Closed-Loop System for Delivery Rooms). Dále jsou zde popsány jednotlivé kroky ověřování tohoto nového systému včetně výsledků a vyhodnocení.

#### 3.1 Stabilizace novorozenců na porodním sále

Po narození předčasně narozeného novorozence se na porodním sále začne odehrávat sled událostí, které mají zásadní vliv na další vývoj a přežití novorozence. Lékaři se v době předčasně narozeného porodu soustředí na mnoho úkonů na porodním sále, které zahrnují zejména: resuscitaci a poresuscitační péči, zajištění tepelného komfortu, stabilizaci dýchacích cest a případnou respirační podporu, kontrolu glykémie a prevenci infekce. Předpoklady pro správné provedení hlavních úkonů jsou: porod v perinatologickém centru, možnost placentární transfuze, kontinuálního monitorování srdeční akce a saturace krve kyslíkem, podání kyslíku, umožnění nastavení PEEP, PIP,  $\text{FiO}_2$ , případně délky inspiria. Dále také možnost použití neinvazivní ventilační podpory u spontánně dýchajících a časně podání surfaktantu potřebným pacientům [47, 48].

Období po porodu je označováno jako tzv. „Golden Hour“ (zlatá hodina/první hodina života) – jedná se o koncept péče, který byl v nedávné době aplikován na péči o předčasně narozené novorozence v prvních minutách po narození a je převzat z prostředí urgentní medicíny. Standardizace procesů pomáhá koordinovat úkony zdravotnického personálu a zlepšovat poskytovanou zdravotní péči, přesto je téma resuscitace a stabilizace na porodním sále diskutované a přejímá nové poznatky z experimentálního a klinického prostředí. Studie zabývající se hodnocením koncepce Golden Hour přinášejí výsledky popisující výrazné snížení hypotermie, hypoglykémie, intraventrikulárního krvácení, bronchopulmonální dysplazie a retinopatie nedonošených novorozenců [48, 49, 63]. Články zahrnují a popisují jednotlivé složky novorozenecké péče, kterými se dále tato práce zabývat nebude.

Podávání kyslíku je základním kamenem intenzivní péče v každém věku, tedy i v době porodu. Obavy z potenciálně škodlivých účinků hyperoxie byly vyjádřeny v souvislosti s resuscitací novorozenců, přičemž zprávy prokazují horší dlouhodobé výsledky při vyšším  $\text{FiO}_2$  vedoucím k vyšší  $\text{SpO}_2$  během resuscitace. Použití 100% frakce kyslíku během resuscitace novorozenců bylo také zpochybněno na základě předpokladu, že velké a náhlé zvýšení hladiny kyslíku v krvi po narození může zvýšit oxidační stres. Několik studií srovnávalo použití 21% a 100% frakce kyslíku během resuscitace. To vedlo Americkou kardiologickou asociaci k doporučení zahájit resuscitaci vzduchem u donošených dětí nebo směsí s kyslíkem u předčasně narozených dětí s následnou titrací  $\text{FiO}_2$  na přijatelné hodnoty  $\text{SpO}_2$  [12, 18, 64].

Pro oxygenoterapii na porodním sále doporučují současné pokyny titraci  $\text{FiO}_2$  od počáteční hodnoty 21 % (u donošených dětí) nebo 21–30 % (u nedonošených dětí), která se řídí  $\text{SpO}_2$  a vychází z nomogramů pro trajektorii  $\text{SpO}_2$  během prvních 10–15 minut života. Tyto nomogramy odrážejí očekávanou postupnou změnu oxygenace v průběhu několika minut, kdy dochází k akumulaci objemu plicního plynu z neprovzdušněného stavu při narození. Zvýšená oxygenace v prvních minutách života nepřináší žádné okamžité výhody a je známo, že hyperoxémie má trvalé škodlivé účinky jak pro donošené, tak pro předčasně narozené děti. Nežádoucí je také dlouhodobá hypoxémie [12, 64, 65].

V těchto náročných chvílích je optimální manuální titrace kyslíku velice složitá a studie popisují, že optimální cílové rozmezí  $\text{SpO}_2$  je dodrženo pouze v 30–60 % sledovaného času [65]. Česká neonatologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně vydala doporučení a postup při aplikaci kyslíku v resuscitaci na porodním sále. Dokument popisuje přibližný vývoj  $\text{SpO}_2$  v průběhu spontánní postnatální adaptace fyziologického novorozence: 1. minuta - 60 %, 5. minuta - 85 %, 10. minuta - 92 %, 1. hodina - 95 %, 2. hodina - 98 % [66]. Několik studií u předčasně narozených dětí do 32. týdne těhotenství upozornilo na obtíže při titraci kyslíkové terapie na předepsané cílové hodnoty  $\text{SpO}_2$  na porodním sále a zjistilo, že skupina předčasně narozených dětí stráví většinu času mimo předepsané hranice pro  $\text{SpO}_2$  v prvních minutách života [65, 67].

Podle dostupných zdrojů se problematikou automatických zpětnovazebních řídicích systémů na porodní sály zabývali pouze Hutten a Ali s kolektivy [49, 65]. Hutten shrnuje výsledky algoritmu PRICO použité na biomodelu předčasně narozených jehňat. V této studii bylo možné provádět plně automatizované řízení  $\text{FiO}_2$  v rychle se měnících fyziologických podmínkách během postnatální resuscitace a předcházet hyperoxii. Bylo zjištěno, že řízení  $\text{FiO}_2$  v uzavřené smyčce je slibným nástrojem pro porodní sál [49]. Ali popisuje úpravu VDL 1.1 algoritmu, který je připraven pro použití na NICU o dynamické prvky pro požadovanou funkci na porodní sál (VDL-DR1.0). Ve svém článku nepopisují konkrétní logiku řídicího algoritmu, nicméně provedli testování na 19 předčasně narozených novorozencích v automatickém režimu proti 20 předčasně narozeným novorozencům v manuálním režimu. Shrnují, že automatická titrace kyslíku pomocí účelově vytvořeného algoritmu je proveditelná na porodním sále u předčasně narozených dětí a zaslouží si další hodnocení [65].

Disertační práce se zabývala návrhem, vývojem a ověřením systému automatického zpětnovazebního řízení při stabilizaci nezralých novorozenců na porodním sále. Jak je zmíněno výše, tak předčasně narození novorozenci jsou citliví na hyperoxii, která způsobuje ROP a BPD, přičemž k ní na porodních sálech během prvních minut po narození často dochází z důvodu stresu a zvládnutí všech potřebných úkonů pro zajištění životních funkcí pacientů [63]. Proto se nabízí možnost navrhnout a zkonstruovat systém, který by měl uživatelem definovaný profil pro cílové pásmo saturace krve kyslíkem v několika cílových rozmezích  $\text{SpO}_2$  a změny mezi hladinami by probíhaly po definovaném časovém intervalu. Tím by bylo významně ušetřeno pracovní úsilí personálu a docházelo by pouze ke kontrole automatického systému. Mezi jednot-

livými cílovými pásmy by bylo možné jednoduše přepínat a zároveň pomocí jednoho tlačítka by bylo možné přepnout systém do plně manuálního módu řízeného pouze lékařem. Zpětnovazební řídicí systémy, které jsou popsány v kapitole 2, začínají hledat své místo v klinické praxi, ale jsou určeny zejména pro neonatologické jednotky intenzivní péče, nikoliv na porodní sál pro resuscitaci a stabilizaci pacientů. Navržený systém bude vycházet z automatických zpětnovazebních řídicích systémů, které jsou využívány na NICU, ale bude lékařům nabízet možnost nastavování v reálném čase podle předdefinovaných profilů pro požadované pásmo  $SpO_2$  a  $FiO_2$  v předem určených časových intervalech po porodu.

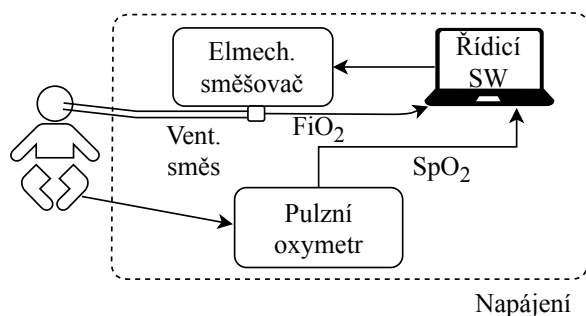
### 3.2 Koncepte automatického zpětnovazebního řídicího systému na porodní sály

ACLSDR je funkčním experimentálním prototypem zařízení a je možné jej modifikovat a testovat s různými řídicími algoritmy. Základní koncepte tohoto systému se v principu neliší od běžných automatických zpětnovazebních řídicích systémů oxygenace předčasně narozených novorozenců, které se využívají na neonatologických jednotkách intenzivní péče. Zásadní rozdíl je v profilování požadované hodnoty  $SpO_2$ . Kombinací vhodného uspořádání bude systém zajišťovat optimální oxygenaci v každé minutě po narození s minimálním úsilím ošetřujícího personálu. Zpětnovazební systém se skládá z pneumatického a elektronického hardwaru a řídicího softwaru. Jako sensorická část zpětné vazby systému je použit pulzní oxymetr.

Z pohledu základních požadavků by měl takovýto systém splňovat normu ČSN EN 60601-1-10 (364801) Zdravotnické elektrické přístroje - Část 1-10: Všeobecné požadavky na základní bezpečnost a nezbytnou funkčnost - Skupinová norma: Požadavky na vývoj fyziologických ovladačů s uzavřenou smyčkou, která odpovídá normě IEC 60601-1-10:2007 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.

#### 3.2.1 Požadavky na automatický systém na porodní sály

Základní schéma ACLSDR je na obrázku 3.1, z něž vycházejí základní požadavky na konstrukci prototypu zdravotnického prostředku.



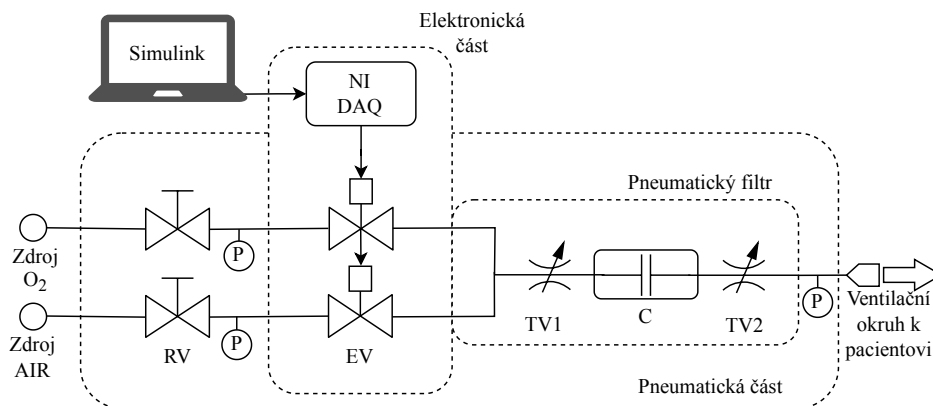
Obrázek 3.1: Základní blokové schéma ACLSDR.

### Konkrétní požadavky:

- Napájení systému musí splňovat požadavky pro zdravotnickou techniku. Tedy musí být galvanicky oddělené a zároveň by mělo splňovat požadavky na provoz při odpojení z rozvodné sítě – zajištění bateriového provozu na dobu nezbytně nutnou. Všechny komponenty systému jsou aktivní a vyžadují napájení.
- Měření  $SpO_2$  pomocí pulzního oxymetru, na kterém je možné nastavovat citlivost a dobu průměrování snímaného signálu. Zároveň je potřeba zajistit bezproblémovou komunikaci mezi pulzním oxymetrem a řídicím systémem, pro který je informace o aktuální saturaci hlavním parametrem pro nastavování frakce kyslíku.
- Řídicí SW by měl být implementovaný se snadným ovládáním pomocí uživatelského rozhraní optimálně na dotykovém displeji. Důležitá je snadná volba jednoho z několika předdefinovaných profilů vývoje požadované hodnoty saturace a minimální/maximální hodnoty  $FiO_2$ , které vybere lékař podle porodní hmotnosti, gestačního stáří a aktuálního stavu novorozence. Dále by měl zahrnovat možnost volby přístupu zpětnovazebního řízení pro možnost výběru vhodného algoritmu a možnost jejich porovnání v rámci klinického testování. Chod algoritmu bude zajištěn na základě matematického modelu oxygenace předčasně narozeného novorozence.
- Elektromechanický směšovač bude ovládán řídicím softwarem. Musí splňovat požadavek na přesnost, stálost a opakovatelnost velkého počtu cyklů.
- Kontrola správné funkce elektromechanického směšovače měřením  $FiO_2$  dodávané pacientovi v porovnání s nastavenou hodnotou frakce kyslíku a případné doregulování. Hlavními požadavky je stálost a přesnost kyslíkového senzoru.

### 3.2.2 Návrh a implementace hardwaru

Schematické uspořádání ACLSDR je uvedeno na obrázku 3.2 a výčet jednotlivých použitých komponent včetně parametrů je v tabulce 3.1. Systém je připojen k rozvodům medicínálního kyslíku a stlačeného vzduchu podle ČSN EN ISO 7396-1. Kyslíkový přívod je řešen rychlospojkou pro kyslík s bílou hadicí a další použité materiály jsou kompatibilní s kyslíkem. Stlačený vzduch využívá medicínskou rychlospojkou pro připojení na rozvod vzduchu, ke které je připojena hadice černo-bílé barvy. Dalším prvkem v systému jsou redukční ventily, které snižují vstupní tlak medicínálních plynů, který se typicky pohybuje v rozmezí 4–6 bar. Pracovní tlak ventilátoru je 1 bar. Spojovací hadičky v celém systému za redukčními ventily mají vnější průměr 6 mm. Pokud je nutné, jako v případě elektromechanických ventilů, použití hadiček s menším průměrem, jsou použity adekvátní redukce. Za redukčními ventily jsou připojeny senzory tlaku, které kontrolují správné nastavení pracovní tlaku systému a informují o připojení, respektive dostatečném tlaku, na vstupu systému. Pro řízení kontinuálního průtoku a požadované  $FiO_2$  jsou použity dva rychlé elektromechanické ventily (EV), které jsou řízeny



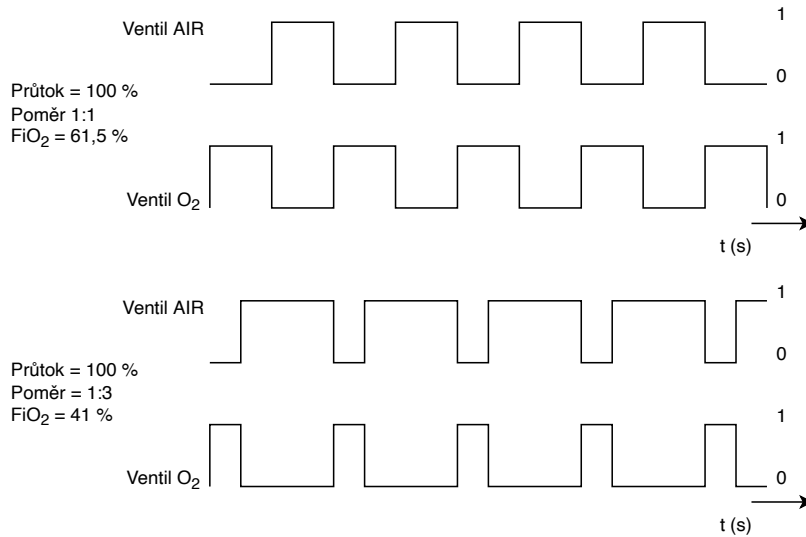
Obrázek 3.2: Schematické uspořádání jednotlivých funkčních komponent ACLSDR. Symboly: O<sub>2</sub>-zdroj kyslíku z rozvodu medicínálních plynů, AIR-zdroj vzduchu z rozvodu medicínálních plynů, RV-redukční ventil, EV-elektromechanický řízení ventil, TV1 a TV2-škrťací ventily, C-pneumatická poddajnost.

Tabulka 3.1: Typy základních součástí použitých pro ACLSDR.

HW	Typ
RV	Festo MS4-LR-1/8-D5-AS
EV	Festo MHJ9-QS-4-MF s MHJ9-KMH-2,5-MF
TV	Škrťací ventil průběžný 6 mm ND933036
C	Hadice o délce 8 cm a vnějším průměru 2 cm
Spojovací hadice	Festo PUN-H-8X1,25-BL
P přívod	Smartec SPD005G
P okruh	Panasonic DP-100

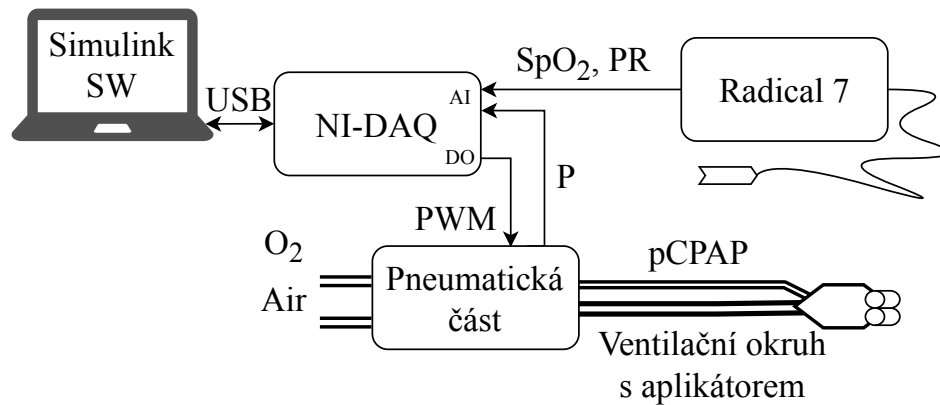
pulzně šířkovou modulací (PWM, Pulse-Width Modulation). Princip PWM pro řízení průtoku a nastavování FiO<sub>2</sub> je popsán na obrázku 3.3 a odpovídá řešení v současné době používaném například ve ventilátorech Corovent [68, 69]. Za těmito rychlými ventily jsou větve pro kyslík a vzduch spojeny. Za spojením je umístěn pneumatický filtr, který se skládá ze dvou škrťacích ventilů (TV) a pneumatické poddajnosti (C) k vyhlazení inspiračního průtoku. První škrťací ventil (TV1) je nastaven na průtok 25 L/min a druhý škrťací ventil (TV2) je nastaven na maximální průtok 15 L/min. Pneumatická poddajnost je realizována gumovou hadičkou o délce 8 cm a vnějším průměru 2 cm. Dále je umístěn další senzor tlaku, který monitoruje hodnotu tlaku v patientském okruhu v místě aplikátoru. Na konci vnitřního uspořádání je umístěna spojka na standardní ventilační okruh. Pro potřeby testování a ověření systému byl využit ventilační okruh Infant Flow (Vyair Medical, Inc., Chicago, USA).

Elektronická část se skládá z řídicího modulu pro elektromechanicky ovládané ventily, počítač, na kterém je spuštěn řídicí software komunikující s NI DAQ USB-6009 (National Instruments, Austin, USA) a pulzní oxymetr Masimo Radical 7 (Masimo Corporation, Kalifornie, USA). Blokové schéma uspořádání celého systému je na obrázku 3.4 a reálné provedení ACLSDR je na obrázku 3.5. Jednotlivé prvky systému jsou připojeny k napájení do elektrické



Obrázek 3.3: Příklad pulzního řízení elektromechanických ventilů pro vytváření požadované směsi vzduchu s kyslíkem. V obrázku je parametrem „Poměr“ uvažován jako poměr kyslíku a vzduchu, čímž vzniká  $FiO_2$  v rozsahu 21 % až 100 %, která je řízena SW ventilátoru. Stejným způsobem by mohl být řízen i průtok, ten je ale pro potřeby experimentálního prototypu ACLSDR konstantní.

rozvodné sítě přes záložní bateriové napájení pro případ odpojení od elektrické sítě ve formě počítačové UPS APC Back-UPS CS 500I (APC by Schneider Electric, USA), která umožní experimentálnímu prototypu systému nepřetržitý provoz po několik hodin při napájení počítače z vlastní baterie.



Obrázek 3.4: Blokové uspořádání celého ACLSDR se schématickým propojením jednotlivých prvků. Pro účely testování byl použit ventilační okruh s aplikátorem Infant Flow Low Pressure.





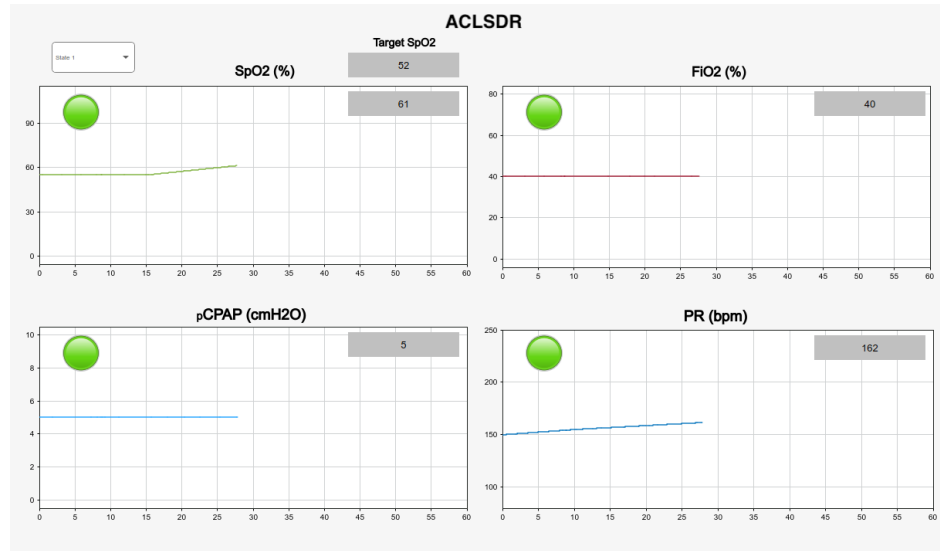
Obrázek 3.5: Fotografie realizace systému: řídicí počítač, pulzní oxymetr Masimo Radical 7 a box s pneumatickou a elektronickou částí systému.

### 3.2.3 Kontrolní software

Kontrolní software ACLSDR byl realizován v prostředí Matlab Simulink (MathWorks, USA). Celý systém je postaven na základě tzv. Simulink Desktop Real-Time, který umí pracovat v reálném čase i se vstupně výstupními kartami, jako je NI-DAQ. V SW prostředí jsou načítány a pomocí vhodných převodních charakteristik analyzovány vstupní hodnoty. Model je spouštěn v diskretním módu s pevným krokem 0,01 s (parametry: Solver Selection Fixed-step, Solver discrete (no continuous states) Fixed-step size 0,01 s). Konstrukce softwaru se skládá ze samotného řídicího algoritmu, komunikace se vstupně výstupní kartou, nastavování PWM pro řízení elektromechanických ventilů a kontroly parametrů.

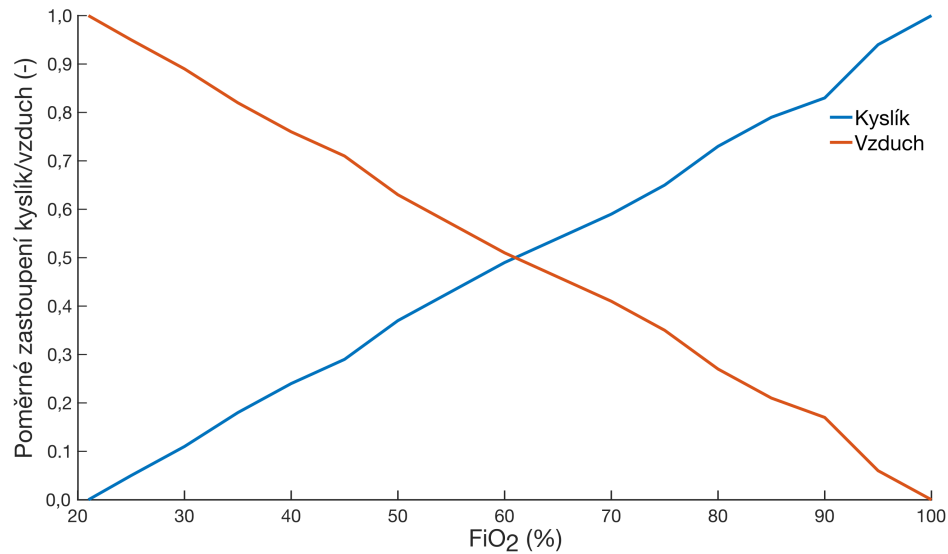
Software ve svém experimentálním prototypu disponuje grafickým rozhraním z nabídky Simulink Dashboard. Jednotlivé grafické prvky jsou umístěny přímo v prostředí modelu, kde je snazší a rychlejší přístup ke všem zdrojovým signálům, a přesto poskytuje všechny potřebné informace v přehledné podobě. Jsou zde zobrazeny číselné informace o aktuálním  $\text{FiO}_2$ ,  $\text{SpO}_2$ , tlak v CPAP okruhu (pCPAP) a pulzní frekvence (PR) a také jejich záznam v čase. Dále

jsou zde kontrolky alarmových stavů (zelené a červené barvy) informujících o  $SpO_2$  mimo požadované rozmezí pro aktuální čas, definovaný pokles PR (možná indikace zahájení kardiopulmonální resuscitace) a odpojení systému od pacienta při poklesu pCPAP viz obrázek 3.6.



Obrázek 3.6: Grafické uživatelské rozhraní experimentálního prototypu ACLSDR.

Na analogové vstupy měřicí karty jsou přiváděny  $SpO_2$  z pulzního oxymetru, PR z pulzního oxymetru a informace o tlaku z tlakových senzorů. Pro všechny měřené veličiny byly vytvořeny převodní charakteristiky vstupního napětí na požadovaný rozměr daného parametru podle manuálů k měřicím přístrojům. Výstupem z měřicí karty je PWM signál na dvou digitálních portech s periodou 0,1 s při vzorkovací frekvenci 0,01 s pro řízení průtoku a směšování požadované  $FiO_2$ . Převodní charakteristika poměrů směšování kyslíku a vzduchu pro dosažení požadované frakce je řešena pomocí look-up tabulky, která byla sestavena na základě měření vztahu mezi směšovacím poměrem kyslíku a vzduchu a  $FiO_2$  na výstupu ze zařízení. Tento vztah je graficky znázorněn na obrázku 3.7. Systém celou dobu svého provozu, která je základně zamýšlena na 900 sekund (prvních 15 minut života po narození) vytváří záznam dat, který je po vypnutí systému uložen. V záznamu jsou tyto signály: PWM pro kyslík, PWM pro vzduch, nastavovaná  $FiO_2$ , požadovaná  $SpO_2$ , měřená  $SpO_2$ , pCPAP a PR.



Obrázek 3.7: Směšovací poměr kyslíku a vzduchu pro dosažení požadované  $FiO_2$ . Drobné nelinearity jsou pravděpodobně způsobeny ručním nastavením jednotlivých pneumatických prvků na vstupu.

### 3.2.4 Řídicí algoritmy

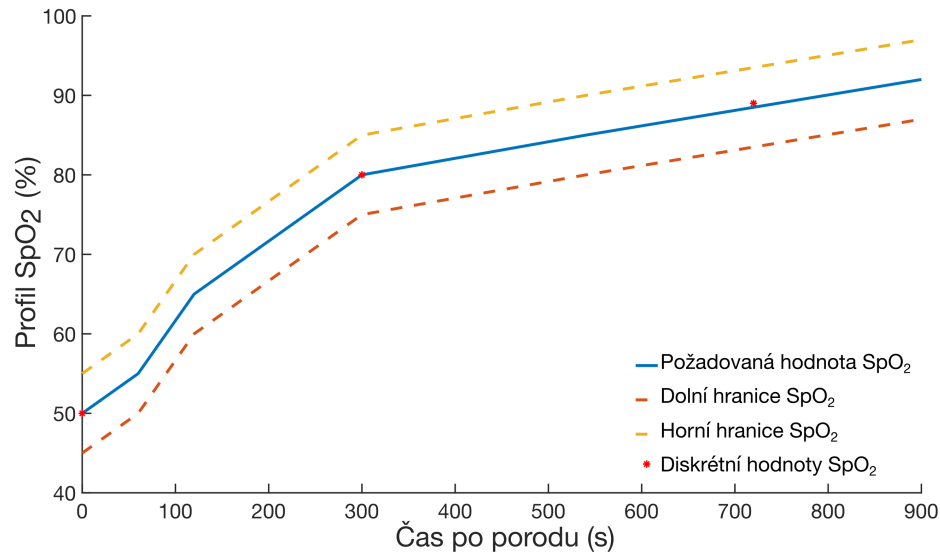
V práci jsou prezentovány dva typy řídicích algoritmů s určitými modifikacemi. Prvním je algoritmus založený na pravidlech, tzv. rule-based (RB) algoritmus, který používá sadu pravidel k rozhodování o úpravách  $FiO_2$ . Takový přístup je běžný v komerčně dostupných systémech pro NICU. Druhým je PID algoritmus, pro nějž byly koeficienty získány experimentální cestou. Oba typy řídicích algoritmů poskytují možnost nastavování definovaného profilu pro cílové pásmo saturace krve kyslíkem ve 3 variantách nastavování  $FiO_2$ . Varianty hrubě vycházejí z klinicky využívaného Apgar skóre, pomocí kterého lékaři hodnotí stav novorozence po narození. Jsou označeny jako *dobrý*, který odpovídá Apgar skóre 9–10, *uspokojivý* odpovídající Apgar skóre v rozmezí 7–8 a *vážný*, který by mohl být charakterizován Apgar skóre 5–6. Varianty algoritmů jsou s dalšími informacemi shrnuty v tabulce 3.2.

Tabulka 3.2: Vztah označení varianty s předpokládaným Apgar skóre a

Varianta	Apgar skóre	Algoritmus	Iniciální $FiO_2$ RB
<i>Dobrý</i>	9, 10	RB3, PID3	21 %
<i>Uspokojivý</i>	7, 8	RB2, PID2	30 %
<i>Vážný</i>	5, 6	RB1, PID1	40 %

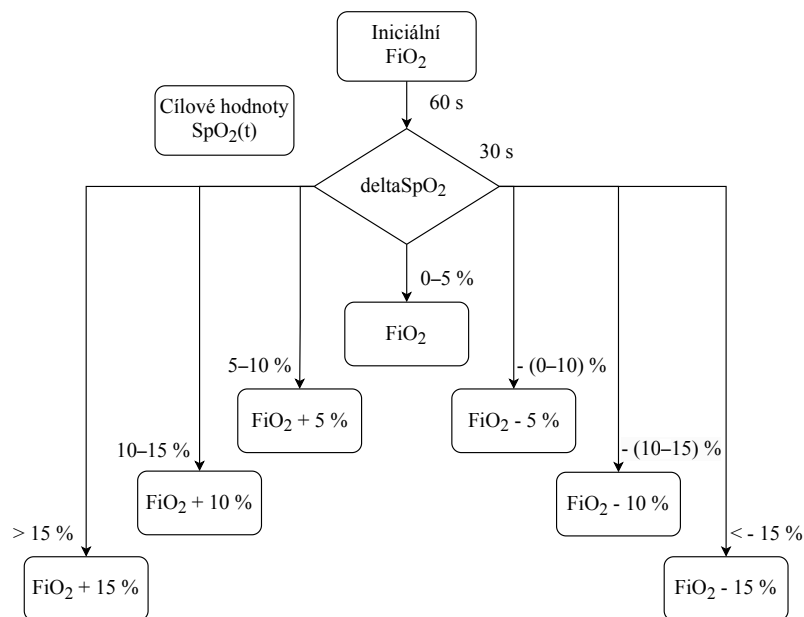
ACLSDR algoritmy mají shodný profil nastavovaného  $SpO_2$  v definovaných časových okamžicích po narození. Tyto profily byly vytvořeny v souladu s doporučenými postupy pro resuscitaci, stabilizaci a podporu předčasně narozených novorozenců. Zároveň byla provedena analýza článků, které se zabývají touto problematikou [49, 70-74]. Kompilací hodnot uvede-

ných v literatuře byl vytvořen profil nastavovaných hodnot  $SpO_2$  v čase včetně alarmových hranic znázorněných na obrázku 3.8. Zjednodušeně lze vývoj popsat pomocí tří bodů, a to  $SpO_2$  po narození okolo 50 %, v 5. minutě života okolo 80 % a v 12. minutě života okolo 90 %, které jsou zobrazeny na obrázku 3.8 červenými tečkami.



Obrázek 3.8: Profil požadovaného  $SpO_2$  v čase se spodní a horní hranicí a vyznačenými body pro 1., 5. a 12. minutu života.

Blokové schéma RB kontrolního algoritmu je uvedeno na obrázku 3.9. Iničiální  $FiO_2$  je dodáváno po dobu 60 sekund, kdy se předpokládá nasazení pulzního oxymetru a začátek monitorace. Podle dostupné literatury je první validně měřená hodnota z pulzního oxymetru u předčasně narozených novorozenců získána po 50. až 120. s [65, 72, 75]. Poté algoritmus porovnává každých 30 s měřenou a požadovanou  $SpO_2$  a podle velikosti a směru odchylky nastaví nižší nebo vyšší  $FiO_2$ . Mezními hodnotami jsou 21 % a 100 %  $FiO_2$ . RB algoritmus je realizován v Matlab Simulink pomocí nástroje řídicí logiky StateFlow. Podle závažnosti stavu je možné vybrat ze 3 variant, které se liší zejména v iničiálním nastavení  $FiO_2$  (21 %, 30 % a 40 %) po dobu první minuty. Zvolená varianta také ovlivňuje rychlost dosažení 100%  $FiO_2$  v případě nutnosti takového nastavení.



Obrázek 3.9: Schéma RB algoritmu. Iniciální  $FiO_2$  je podle aktuálního stavu 21 %, 30 % nebo 40 % dodáváno po dobu 60 sekund. Nastavování je prováděno každých 30 s.  $\Delta SpO_2 = \text{požadované } SpO_2 - \text{měřené } SpO_2$ . Obdélník „Cílové hodnoty  $SpO_2(t)$ “ představuje  $SpO_2$  profil, kde se mění  $SpO_2$  v čase.

PID kontrolní algoritmus využívá  $PID(z)$  blok regulátoru dostupný z knihovny v Simulinku. Ve správném slova smyslu se jedná o proporčně-sumačně-diferenční (PSD) algoritmus a v simulinkovém modelu je řešen v diskretních časových krocích. Vzhledem k popisu regulátoru jako PID v kontrolním SW bude dále využíváno toto označení i přes diskretní podobu implementace. U PID regulace je chyba definována jako odchylka měřeného  $SpO_2$  od požadované hodnoty a hodnota výstupního nastavovaného  $FiO_2$ , je v každém okamžiku úměrná chybě, jejímu integrálu a její derivaci, podle násobících koeficientů ( $K_p$ ,  $K_i$ ,  $K_d$ ). Nastavovaná  $FiO_2$  byla zaokrouhlena na celá čísla a omezena rozsahem 21–100 %. Nastavování jednotlivých koeficientů probíhalo experimentální metodou v simulačním prostředí. Hodnota  $K_d$  byla použita nulová, proto lze tento regulátor popsat jako PI. V jednotlivých verzích byla měněna hodnota integračního členu, který postupně zvyšuje či snižuje  $FiO_2$  v případě nepřetržité hypoxémie nebo hyperoxémie. Finální nastavení koeficientů je v tabulce 3.3.

Tabulka 3.3: Koeficienty pro varianty kontrolního algoritmu založeného na PID řízení.

Algoritmus	Varianta	$K_p$	$K_i$
PID1	<i>Vážný</i>	2	1,9
PID2	<i>Uspokojivý</i>	2	2,3
PID3	<i>Dobrý</i>	2	2,7

ACLSDR je nastaven pro experimentální provoz s konstantními hodnotami objemového průtoku, respektive tlaku. Parametry jsou nastaveny podle standartně používaných objemů a

tlaků na porodním sále. Průtok ventilační směsi je nastaven na 8 L/min s tlakem generovaným IFLP aplikátorem okolo 5 cmH<sub>2</sub>O.

### 3.3 Experimentální ověření pomocí SW a HW prostředků

System byl ověřován v několika postupných krocích, které na sebe navazují v závislosti na fázi vývoje. Prvním krokem bylo ověření v softwarovém prostředí Matlab Simulink se simulovanými daty na vstupu a záznamem výstupního nastavování požadované frakce. Druhým krokem bylo využití matematického modelu oxygenace předčasně narozeného novorozence implementovaného v prostředí Matlab Simulink a odsimulování několika průběhů oxygenace po narození se záznamem reakcí jednotlivých typů algoritmů systému. V dalším kroku proběhlo ověřování ACLSDR (hardwarová i softwarová část) na fyzickém aktivním simulátoru plic Gina s parametry předčasně narozeného dítěte. Tyto části jsou popsány v následujících podkapitolách včetně metod, výsledků a diskuse. Posledním krokem ověřování ACLSDR probíhalo na bio-modelu králíka, kterému byla farmakologicky navozena hypoxie. Této části práce je věnována samostatná kapitola.

### 3.4 Ověření ACLSDR se simulovanými vstupními daty

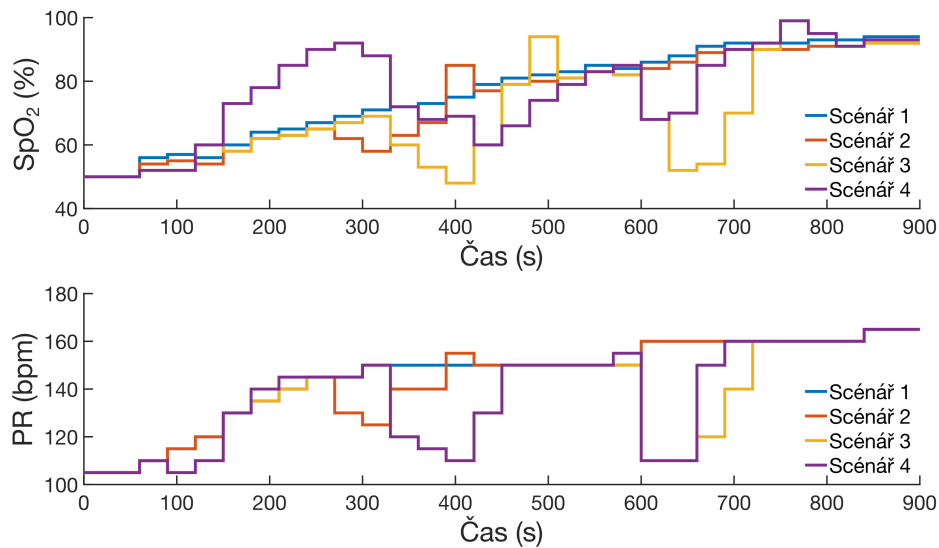
První krok iničiálního ověření probíhal v prostředí Matlab Simulink, kdy v modelu s připravenými řídicími algoritmy ACLSDR byla použita simulovaná data pulzní frekvence a saturace periferní krve kyslíkem. Cílem této části ověření bylo posouzení adekvátní odpovědi systému a porovnání zastoupení nastavovaných FiO<sub>2</sub> mezi jednotlivými verzemi algoritmů v otevřené smyčce.

#### 3.4.1 Metody ověření se simulovanými vstupními daty

Simulace byla nastavena s pevným krokem 0,1 s (nastavení: fixed-step discrete) a dobou trvání 1200 sekund (20 minut). Ke změnám ovšem dochází jen v průběhu prvních 900 s, poté je již pouze konstantní stav pro ověření chování systému po stabilizaci stavu. Simulinkový model, který byl pro tuto část ověření použitý je v příloze na CD s názvem *simACLSDRsw.slx* a pro jeho spuštění je připraven skript *init\_simACLSDRsw.m*, kde jsou veškeré vstupní parametry pro simulaci.

Celkem byly vytvořeny čtyři scénáře chování pacienta, které lze popsat od nejlehčího průběhu bez desaturačních epizod, po nejhorší průběh se dvěma desaturačními epizodami. Simulované vstupní hodnoty SpO<sub>2</sub> (%) a PR (bpm) byly odvozeny z dostupné literatury [49, 67, 74, 76, 77], kde se autoři zabývají sběrem a vyhodnocením těchto hodnot po porodu na porodním sále. Ke změně simulovaných vstupních dat docházelo skokově každých 30 sekund, po tuto dobu byla udržována konstantní hodnota. Scénáře popisují pulzní frekvenci a saturaci, jak je uvedeno na obrázku 3.10. Tyto hodnoty posloužily jako vstupní data pro simulace s použitím všech šesti variant algoritmů (3x RB a 3x PID). Pro vyhodnocení simulací byly

k dispozici výstupní hodnoty: čas simulace, cílová hodnota  $SpO_2$ , nastavovaná hodnota  $SpO_2$  a výstupní  $FiO_2$ .

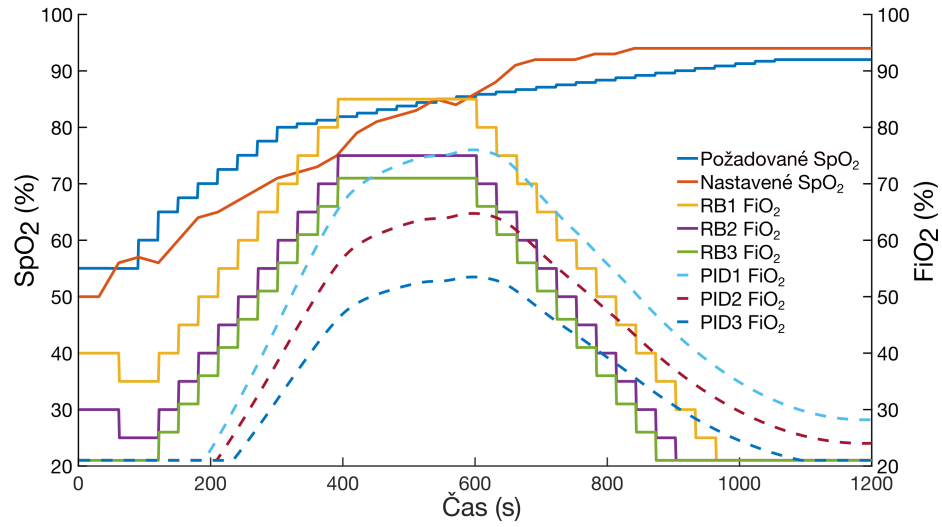


Obrázek 3.10: Průběhy  $SpO_2$  (%) a PR (bpm) pro jednotlivé scénáře používané při ověřování všech verzí ACLSDR algoritmů v otevřené smyčce.

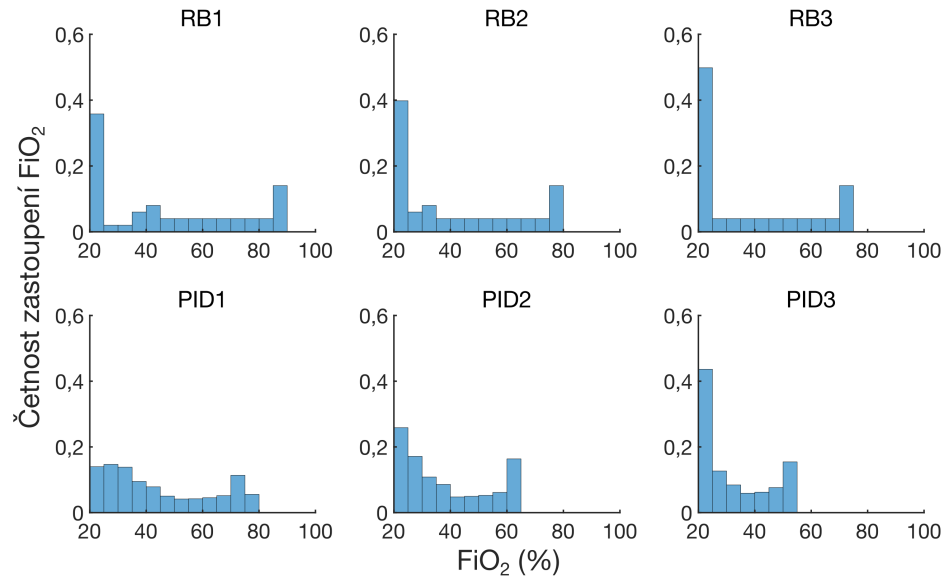
Vyhodnocení výstupních dat probíhalo v prostředí Matlab. Byly porovnávány jednotlivé simulované výstupní hodnoty  $FiO_2$  pro jednotlivé typy řídicích algoritmů mezi sebou. Na obrázku 3.11 jsou zobrazeny průběhy nastavovaných  $FiO_2$  pro všechny typy testovaných algoritmů při použití prvního scénáře. Stejným způsobem byly provedeny simulace i pro další scénáře. Výsledné porovnání bylo provedeno zobrazením  $FiO_2$  hodnot pro jednotlivé řídicí algoritmy prostřednictvím histogramů pro každý scénář.

### 3.4.2 Výsledky ověření se simulovanými vstupními daty

Výstupem ověření ACLSDR se simulovanými vstupními daty jsou obrázky 3.12 až 3.15, každý se 6 histogramy, které popisují rozložení nastavované  $FiO_2$  pro jednotlivé verze algoritmu. Jak je patrné z histogramů, nejčastější zastoupení simulovaných  $FiO_2$  je pro hodnoty okolo 21 % a 100 %. U algoritmů založených na principu RB, kde jednotlivé změny probíhají skokově po 30 sekundách je patrné rovnoměrnější rozložení  $FiO_2$  mezi těmito krajními hodnotami. Je tomu tak z důvodu setrvání nastavené hodnoty  $FiO_2$  nejméně po dobu 30 sekund při nárůstu i poklesu frakce. U PID regulátoru dochází k rychlejší změně, a proto není zastoupení jednotlivých hodnot rovnoměrné. Ovlivňují to scénáře, které vyžadují zejména nastavení krajních hodnot 21 % a 100 %  $FiO_2$  a ostatní hodnoty popisují pouze změny stavu při přechodu mezi nimi.

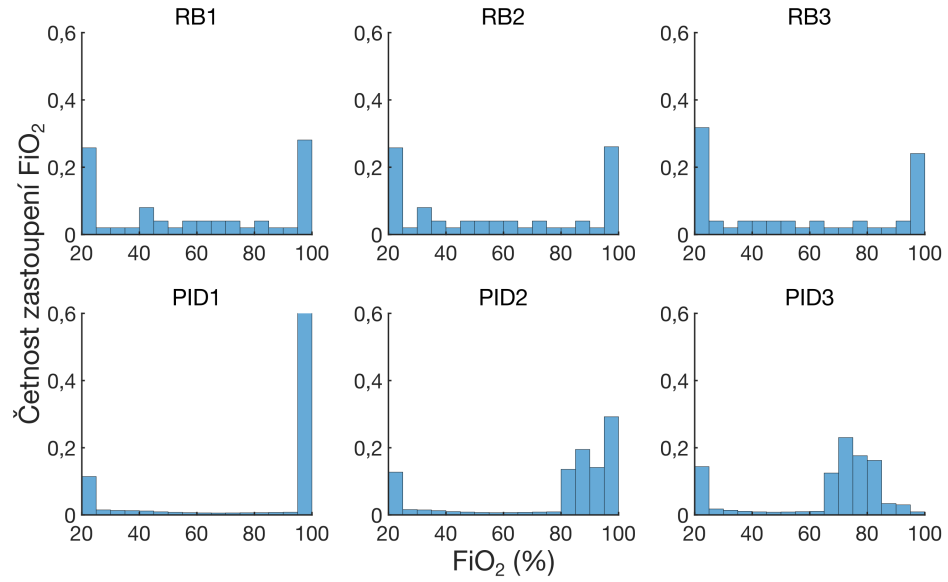


Obrázek 3.11: Průběhy nastavovaných  $\text{FiO}_2$  pro všechny typy testovaných algoritmů viz legenda v obrázku pro první použitý scénář. Zároveň jsou v obrázku demonstrovány průběhy požadované a nastavované hodnoty  $\text{SpO}_2$ .

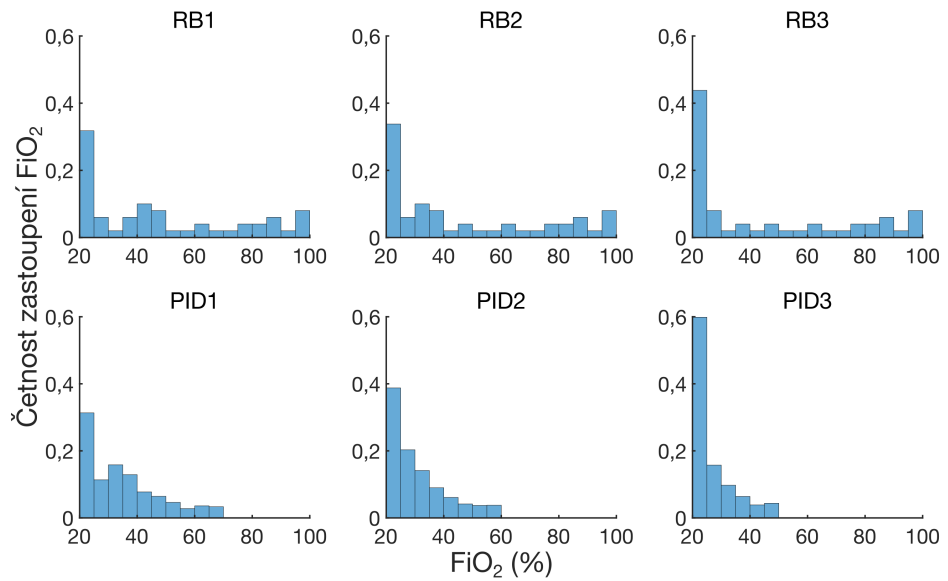


Obrázek 3.12: Zobrazení četností zastoupení hodnot  $\text{FiO}_2$  v závislosti na použitém řídicím algoritmu pro scénář 1.

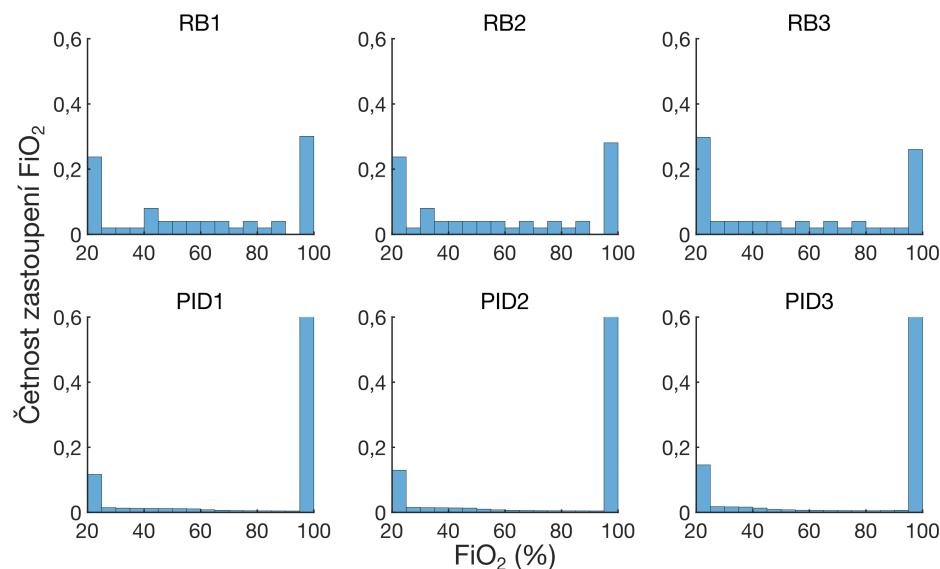




Obrázek 3.13: Zobrazení četností zastoupení hodnot  $\text{FiO}_2$  v závislosti na použitém řídicím algoritmu pro scénář 2.



Obrázek 3.14: Zobrazení četností zastoupení hodnot  $\text{FiO}_2$  v závislosti na použitém řídicím algoritmu pro scénář 3.



Obrázek 3.15: Zobrazení četností zastoupení hodnot  $\text{FiO}_2$  v závislosti na použitém řídicím algoritmu pro scénář 4.

### 3.4.3 Diskuse ověření se simulovanými vstupními daty

Hlavním zjištěním ověření ACLSDR na simulovaných vstupních datech bylo potvrzení očekávané adekvátní odpovědi systému na vstupní data. Všechny verze algoritmů reagovaly na změny  $\text{SpO}_2$  zvyšováním či snižováním  $\text{FiO}_2$  podle nastavených pravidel. Souhrnně lze podle histogramů konstatovat, že jednotlivé verze RB a PID algoritmů mají podobný charakter zastoupení  $\text{FiO}_2$  hodnot. Při detailnějším porovnání RB a PID algoritmů mezi sebou jsou patrné výrazné rozdíly v poměru zastoupení  $\text{FiO}_2$  i vzhledem k vyšším či nižším hodnotám z rozsahu 21–100 %. Tento krok byl použit pro ověření správné funkce a reakcí systému, které jím byly potvrzeny. Slabinou této části ověření je použití otevřené smyčky, kde není zpětná vazba a nelze pozorovat reakci systému na výkon regulátoru. Proto byl další krok ověřování prováděn opět pouze v softwarovém prostředí, ale již s matematickým modelem oxygenace předčasně narozeného novorozence, který zpětnou vazbu s reakcemi na nastavování systému zajistil.

### 3.5 Ověření ACLSDR s matematickým modelem předčasně narozeného novorozence

Další krok ověřování probíhal s využitím matematického modelu oxygenace předčasně narozeného novorozence v uzavřené smyčce. Cílem této části ověření bylo zjistit, jak ACLSDR dokáže udržet  $\text{SpO}_2$  v požadovaném rozmezí v uzavřené smyčce, pokud se  $\text{SpO}_2$  mění v čase podle definovaného profilu.

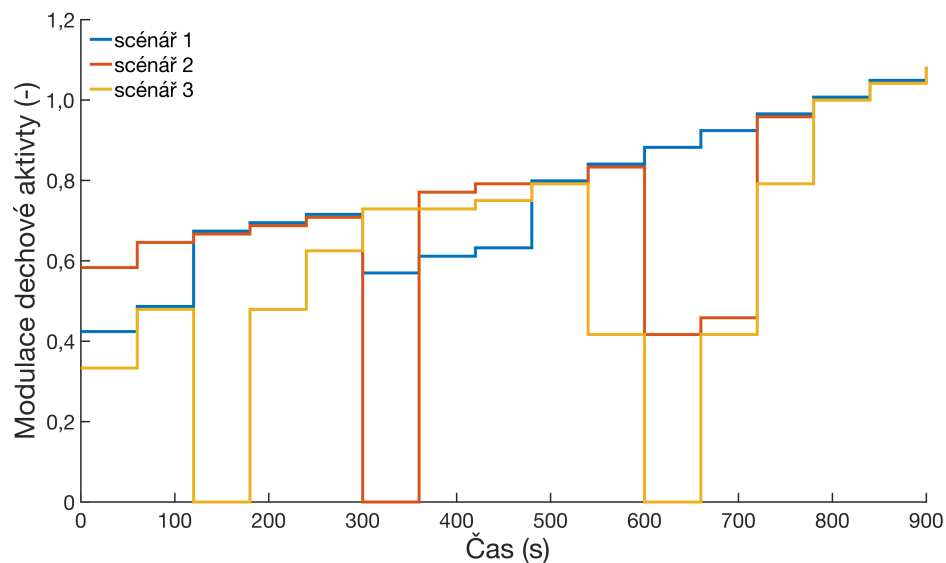
### 3.5.1 Metody ověření s matematickým modelem předčasně narozeného novorozence

Byl vytvořen model v prostředí Matlab Simulink, který je na příloženém CD pod názvem *modelACLSDR.slx*, kombinující samotný matematický model oxygenace předčasně narozeného novorozence (popsán v kapitole 2.1.2) s neinvazivní ventilační podporou CPAP a příslušný ověřovaný algoritmus pro nastavování  $\text{FiO}_2$ . Simulace byla nastavena s pevným krokem 0,1 s (nastavení: fixed-step discrete) a dobou trvání 1500 sekund, z toho prvních 400 sekund bylo alokováno pro ustálení běhu simulace a posledních 200 sekund bylo pouze pro vývoj hodnot po ustálení. Řídicí algoritmus je na model novorozence napojen v části výstupu  $\text{SpO}_2$  a přivádí nastavovanou  $\text{FiO}_2$  na vstup modelu novorozence. Tím je vytvořena uzavřená smyčka a regulace  $\text{FiO}_2$  se reálně projeví na změně výstupní  $\text{SpO}_2$ .

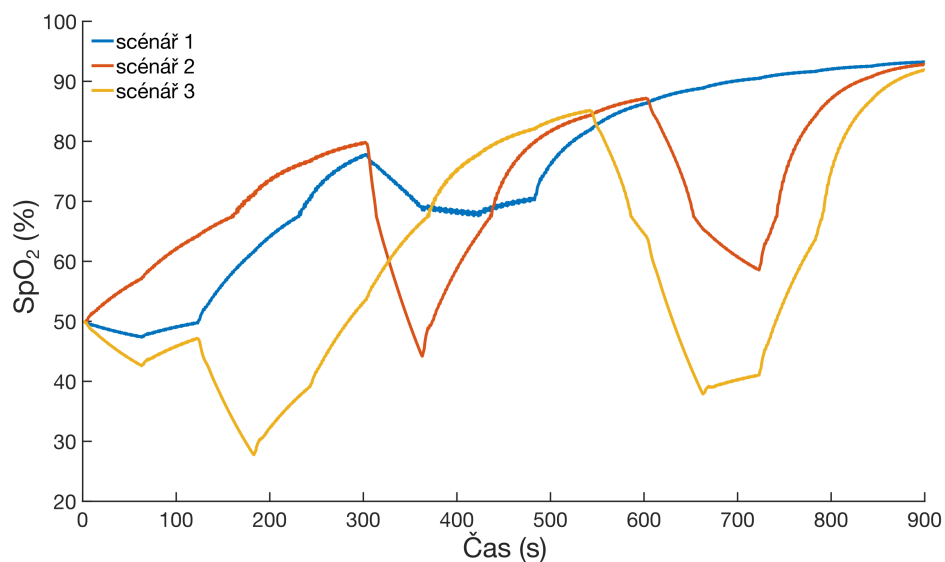
Vstupní parametry pro model i použitý řídicí algoritmus jsou uvedeny v programovém skriptu *init\_modelACLSDR.m*. Nastavování aktuálního proměnného stavu novorozence bylo v modelu řešeno pomocí parametru modulace dýchání *Breathing Modulation* v konkrétních časových okamžicích, tak jak je tomu u předčasně narozených novorozenců. Jejich dechy jsou mělké s občasnými apnoickými pauzami. Ostatní parametry modelu oxygenace předčasně narozeného novorozence byly zachovány konstantní pro průběh všech řídicích algoritmů pro možnost vzájemného porovnání.

Celkem byly vytvořeny tři scénáře s odlišným vývojem modelu v ohledu závažnosti stavu pacienta. Scénář 1 je nejmírnější, 2 a 3 jsou závažnější s většími poruchami dýchání. Scénáře byly inspirovány průběhy  $\text{SpO}_2$  publikovanými v článcích zabývajících se parametry u nedonošených novorozenců na porodním sále [49, 67, 74, 76]. Tyto scénáře byly použity pro ověření všech šesti verzí navržených řídicích algoritmů. Průběhy modulace dýchání v relativním měřítku vůči normálně dýchajícímu předčasně narozenému novorozenci pro jednotlivé scénáře jsou na obrázku 3.16. Změny v dechové modulaci byly nastaveny skokově v pravidelných časových intervalech po 60 sekundách.

Průběhy  $\text{SpO}_2$ , které byly vytvořeny samotným modelem při použití popsaných scénářů s definovanou modulací dechové aktivity bez připojeného ACLSDR, tedy v simulaci vdechování samotného vzduchu ( $\text{FiO}_2 = 21\%$ ) jsou na obrázku 3.17. Lze je slovně popsat a hodnotit jako mírný, střední a těžký průběh s hyposaturačními epizodami. Vyhodnocení získaných dat z průběhů simulací byla zpracována v prostředí Matlab.



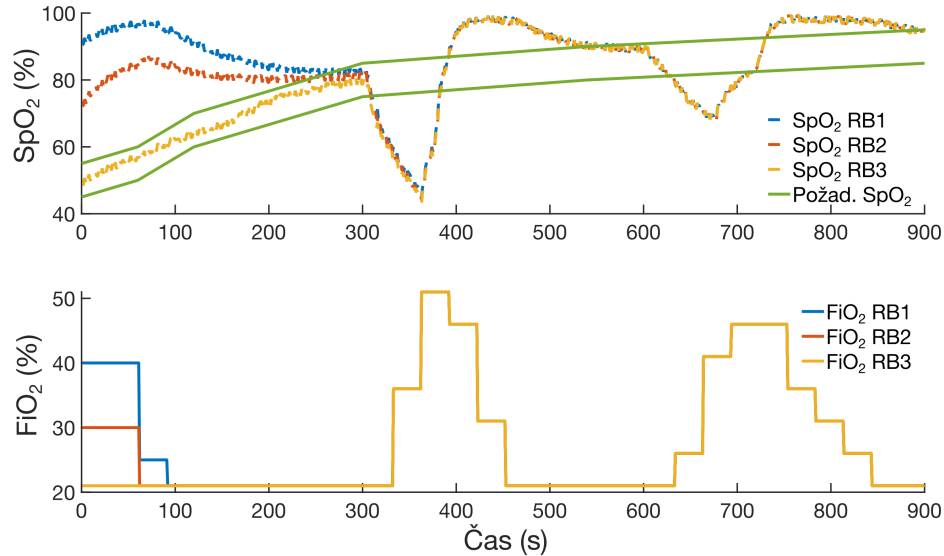
Obrázek 3.16: Průběhy modulace dechové aktivity v modelu předčasně narozeného novorozence, které řídily simulace pro ověření řídicích algoritmů a jejich dynamickou odpověď na simulované průběhy. Hodnota 0 představuje stav apnoické pauzy (novorozенец nedýchá), hodnota 1 představuje normální dýchání.



Obrázek 3.17: Simulované průběhy SpO<sub>2</sub> při nastavení dechové modulace podle jednotlivých scénářů bez použití ACLSDR s nastavením parametru FiO<sub>2</sub> na konstantních 21 %.

### 3.5.2 Výsledky ověření s matematickým modelem předčasně narozeného novorozence

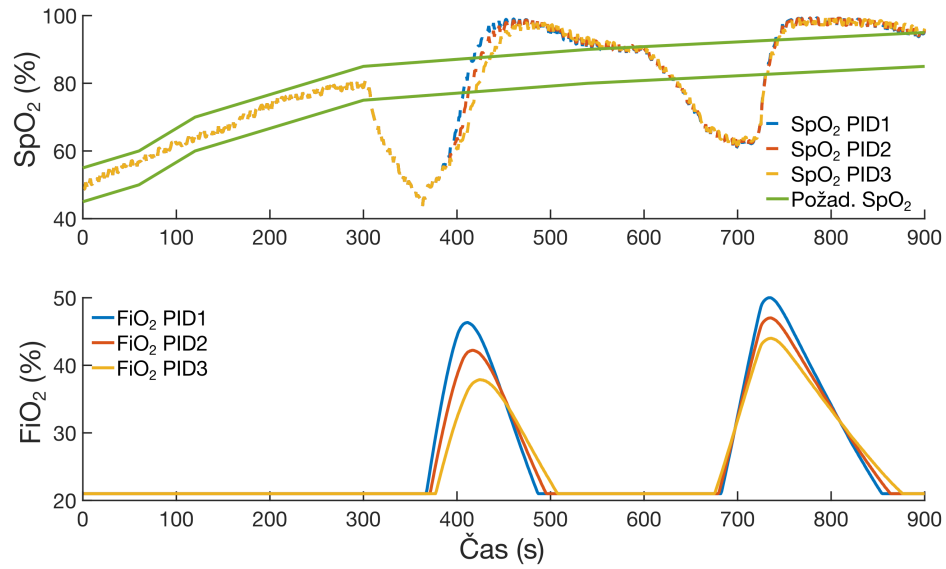
Výstupní data ze simulací jsou na obrázcích 3.18 a 3.19, kde jsou uvedeny průběhy měřených simulovaných hodnot  $SpO_2$  a nastavovaných hodnot  $FiO_2$  pro dosažení cílové hodnoty  $SpO_2$  pro scénář 2. Z obrázků je patrné, že při normální ventilaci novorozence i při relativně nízkých hodnotách iniciální  $FiO_2$  (40 %) dojde k velkému navýšení  $SpO_2$ .



Obrázek 3.18: Příklad průběhů  $SpO_2$  a  $FiO_2$  během prvních 15 minut po porodu s využitím řídicích algoritmů RB1, RB2 a RB3 pro scénář 2. Cílové rozmezí požadované  $SpO_2$  je vyznačeno zelenými čarami.

Primárním výstupem simulací byly časy mimo požadovaný rozsah během prvních 15 minut. V tabulce 3.4 jsou uvedeny hodnoty procent času mimo požadovaný rozsah, tedy hodnoty  $SpO_2$  nižší než 50 %, či vyšší než 95 % pro všechny scénáře a verze algoritmů. Na obrázku 3.20 jsou zobrazena procentuální zastoupení času stráveného v cílovém rozsahu profilu  $SpO_2$  pro jednotlivé verze algoritmu pro všechny scénáře.

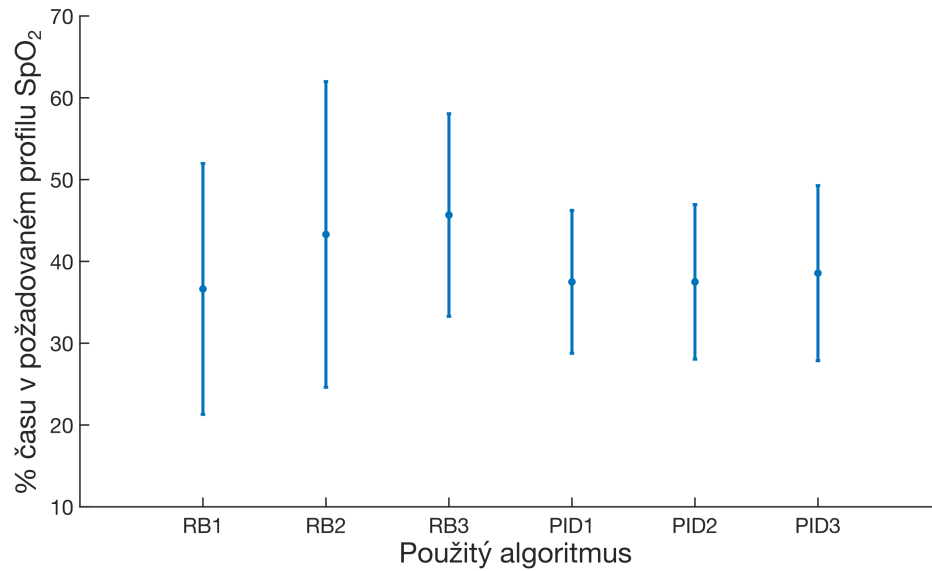
Sekundárním výstupem bylo porovnání  $FiO_2$  hodnot v průběhu jednotlivých simulací, jak je popsáno pomocí histogramů pro každý řídicí algoritmus na obrázku 3.21.



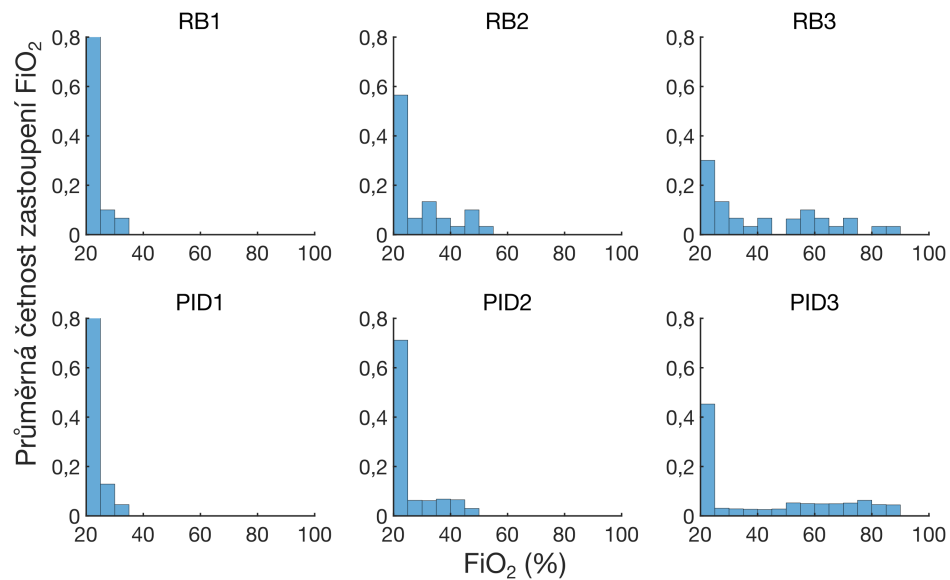
Obrázek 3.19: Příklad průběhů SpO<sub>2</sub> a FiO<sub>2</sub> během prvních 15 minut po porodu s využitím řídicích algoritmů PID1, PID2 a PID3 pro scénář 2. Cílové rozmezí požadované SpO<sub>2</sub> je vyznačeno zelenými čarami.

Tabulka 3.4: Procentuální zastoupení průměrného času stráveného mimo požadovaný rozsah SpO<sub>2</sub> pro jednotlivé verze řídicích algoritmů. SD – směrodatná odchylka.

Verze algoritmu	Průměrné poměrné zastoupení času (%)			
	SpO <sub>2</sub> < 50 %	SD	SpO <sub>2</sub> > 95 %	SD
RB1	3,0	5,2	0,0	0,0
RB2	1,9	0,5	27,4	3,9
RB3	13,3	6,2	29,1	2,2
PID1	12,4	0,0	0,3	0,6
PID2	3,3	0,0	23,7	0,5
PID3	27,3	0,0	34,7	0,2



Obrázek 3.20: Průměrné procento a směrodatná odchylka času stráveného v cílovém dynamickém rozsahu  $SpO_2$  pro jednotlivé verze řídicích algoritmů.



Obrázek 3.21: Histogramy popisující průměrné zastoupení  $FiO_2$  hodnot napříč všemi scénáři pro jednotlivé verze řídicích algoritmů.

### 3.5.3 Diskuse ověření s matematickým modelem předčasně narozeného novorozence

Ověření ACLSDR s matematickým modelem předčasně narozeného novorozence bylo provedeno v prostředí Matlab Simulink. Byly připraveny 3 scénáře, jejichž průběh je řízen parametrem modulace dechové aktivity a jsou inspirovány průběhy parametrů předčasně narozených

novorozenců po porodu. Druhý a třetí scénář popisují průběhy s relativně těžkými desaturačními epizodami, kdy model novorozence trpí velice mělkými dechy nebo apnoickými pauzami. Z výsledků je patrné, že i přes tyto nepříznivé průběhy dýchání si všechny algoritmy poradily s udržením  $\text{SpO}_2$  v požadovaném rozmezí v 30–50 % simulovaného času. Z podrobné analýzy procentuálního zastoupení průměrného času stráveného v požadované oblasti  $\text{SpO}_2$  proměnné v čase, lze vyvodit charakter podobného chování všech PID algoritmů navzájem. Proti tomu RB algoritmy se chovají rozdílněji, což souvisí zejména s iniciální  $\text{FiO}_2$  pro prvních 60 sekund, která dokáže výrazně ovlivnit úvodní průběh  $\text{SpO}_2$ , pokud novorozenec normálně spontánně dýchá, jak je vidět i na obrázku 3.18 To je v souladu s popsány experimenty, kdy počáteční  $\text{FiO}_2$  měla vliv přibližně do 5 min po porodu [49]. Počáteční  $\text{FiO}_2$  30 % nebo 65 % při resuscitaci předčasně narozených novorozenců mělo významný vliv na vývoj  $\text{FiO}_2$  během prvních 5–6 minut života, poté dochází k vyrovnání hodnot nastavovaného  $\text{FiO}_2$  [78]. Tyto údaje podporují předchozí zjištění, že resuscitace s iniciální nízkou hodnotou  $\text{FiO}_2$  je pro předčasně narozené děti prospěšná. Z tohoto porovnání vychází nejlépe algoritmus RB3, který využívá iniciální  $\text{FiO}_2$  21 % a celkový čas v požadovaném dynamickém rozmezí odpovídá 46 %. Tato hodnota na první pohled nevykazuje přesvědčení o dobrém výkonu algoritmu a není možnost porovnání s manuálním nastavováním  $\text{FiO}_2$ , ale v porovnání s literaturou, která popisuje ověření podobného systému na jehňatech, je tato hodnota uspokojivá. Výsledky pro automatický systém na jehňatech ukazují 44,3% zastoupení času v požadovaném rozmezí a pro manuální nastavování 41,4% zastoupení času v požadovaném rozmezí [49].

Při porovnávání dodaných  $\text{FiO}_2$  jednotlivými algoritmy převažují hodnoty okolo 21 % a žádný z algoritmů během tohoto testování nevyužil nastavení 100% frakce kyslíku. Celkově scénáře vykazují nižší procentuální zastoupení v optimálním profilovaném rozmezí, což je způsobeno zejména těžkými desaturačními příhodami, kde je na jednu stranu v rámci testování přehledně vidět výkon regulátorů a jejich vliv na rychlost změny saturace a rychlost nastavování  $\text{FiO}_2$ . V případě, že jsou dechy mělké či nastala apnoická pauza, ani zvýšení  $\text{FiO}_2$  nepomůže ke zlepšení stavu, dokud není obnovena spontánní dechová aktivita. Ta je v klinické praxi často taktilně stimulována, nebo v závislosti na parametru srdeční frekvence může být v některých případech zahájena resuscitace.

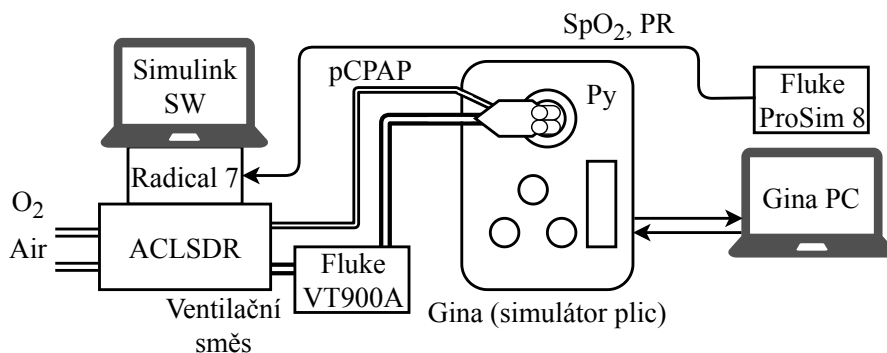
### 3.6 Ověření ACLSDR s aktivním simulátorem plic

Třetí fáze ověřování celého ACLSDR probíhala se simulátorem pulzní oxymetrie a aktivním simulátorem plic. Cílem této části bylo ověření správné funkce celého systému, zejména kontrola nastavování požadovaných hodnot  $\text{FiO}_2$  a tlaku pCPAP a ověření správnosti monitorace  $\text{FiO}_2$  a PR v otevřené smyčce. Tato část ověřování si nekladla za cíl porovnávání jednotlivých hladin  $\text{SpO}_2$  či  $\text{FiO}_2$  pro jednotlivé algoritmy, jako tomu bylo v předchozích kapitolách, ale ověření funkce systému jako celku a propojení HW a SW částí.



### 3.6.1 Metody ověření s aktivním simulátorem plic

Tato část ověřování byla prováděna v laboratorních podmínkách s využitím dalších simulátorů. Experimentální uspořádání pro měření je na obrázku 3.22. Vstupní parametry  $SpO_2$  a PR byly simulovány prostřednictvím simulátoru životních funkcí pacienta Fluke ProSim 8 (Fluke Corporation, Washington, USA). V rámci nastavení simulátoru byly zvoleny možnosti měření neonatologického pacienta, respirace i okolní světlo byly vypnuté a typ sensoru Masimo. Tyto hodnoty byly měřeny pomocí Masimo Radical 7, který je součástí ACLSDR systému. Na výstupu ACLSDR procházela ventilační směs testerem ventilátorů Fluke VT900A (Fluke Corporation, Washington, USA). V této části systému byly měřeny a zaznamenávány výstupní hodnoty  $FiO_2$  a průtok ventilační směsi. Pomocí speciálního přípravku byl připevněn použitý CPAP nosní aplikátor Infant Flow ve velikosti L k aktivnímu simulátoru neonatálních plic Gina (Dr. Schaller Medizintechnik, Drážďany, Německo). Nastavení parametrů simulátoru plic bylo pro všechna měření stejné a je uvedeno v tabulce 3.5. Během experimentu nebyl ve ventilačním okruhu zapojen zvlhčovač vzduchu.



Obrázek 3.22: Experimentální uspořádání pro ověření ACLSDR s aktivním simulátorem plic Gina a testerem ventilátorů Fluke VT900A.

Měření bylo provedeno se 4 verzemi řídicích algoritmů: RB1, RB2, RB3 a PID2. Ostatní PID algoritmy byly pro tuto část vynechány, z důvodu horších výsledků ze simulací popsanych v předchozích kapitolách v porovnání s PID2. Nastavované hodnoty  $SpO_2$  a PR prostřednictvím simulátoru Fluke ProSim 8 odpovídají hodnotám prezentovaným v kapitole 3.4.1 a jsou zobrazeny na obrázku 3.10. Změnou bylo použito 3 scénářů. Scénář 1 a 2 jsou shodné a scénář 3 označený v této části odpovídá scénáři 4 z kapitoly 3.4. Nastavování probíhalo manuálně. Na monitoru počítače běžela časomíra a v definované časové okamžiky byla nastavována požadovaná hodnota  $SpO_2$ . Následně byla nastavována hodnota PR.

Analýza zaznamenaných dat probíhala v prostředí Matlab. Jednak byly porovnávány SW nastavené a reálně měřené hodnoty  $FiO_2$  z testeru ventilátorů Fluke VT900A společně s měřením aktuálního průtoku plynu ventilačním okruhem. Z naměřených a zaznamenaných dat byla prováděna analýza časového zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi, tedy od chvíle, kdy algoritmus přikázal zvýšit/snížit frakci do doby, kdy byla tato frakce dosažena u pacienta, v tomto

Tabulka 3.5: Parametry nastavované na aktivním simulátoru plic Gina při ověřování ACLSDR s aktivním simulátorem plic.

Parametr	Hodnota
Typ spontánní ventilace	Cosine
Frekvence dýchání (dechů/min)	50
T <sub>in</sub> (s)	0,4
tau <sub>i</sub> (ms)	60
tau <sub>e</sub> (ms)	60
C <sub>int</sub> (mL/hPa)	0,5
Objem plic (mL)	10
RETT	5
R <sub>aw</sub>	Ra4
Leak	Off
Compliance	C <sub>int</sub>
Py měření tlaku	Y spojka

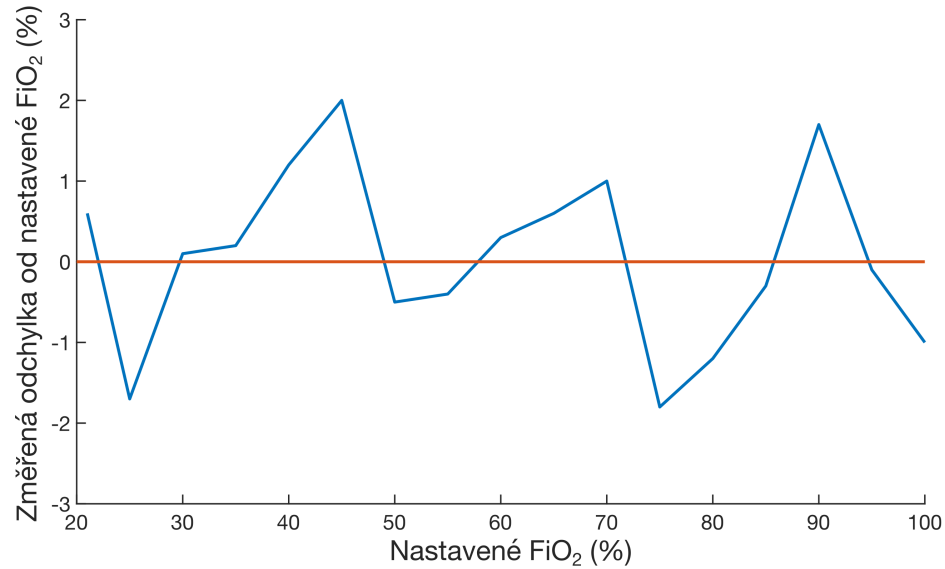
případě měřena pomocí Fluke VT900A pro změny o 5 %, 10 % a 15 %. Dále byl analyzován tlak pCPAP v místě aplikátoru, jednak z logu z ACLSDR systému a porovnání naměřených hodnot neonatálním simulátorem plic Gina. Ze záznamu z ACLSDR bylo provedeno porovnání očekávaných nastavovaných hodnot SpO<sub>2</sub> a PR vůči reálně měřeným. Z logu pulzního oxymetru Masimo byla stanovena průměrná hodnota perfuzního indexu (PI, Perfusion Index) a % chybějících hodnot.

### 3.6.2 Výsledky ověření s aktivním simulátorem plic

Porovnání nastavené a reálně měřené FiO<sub>2</sub> je prezentováno na obrázku 3.23 pomocí křivky spojující odchylky měřené a nastavované hodnoty FiO<sub>2</sub>. Průměrný průtok měřený během testování systému dosáhl 8,5 L/min se směrodatnou odchylkou 0,2 L/min. Průměrné časové zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi je uvedeno v tabulce 3.6.

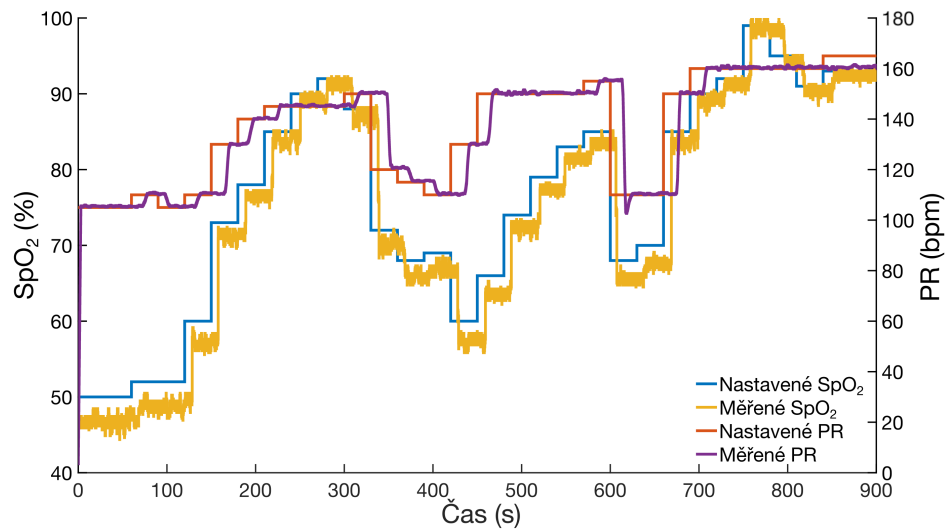
Tabulka 3.6: Průměrné časové zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi se směrodatnou odchylkou pro zvyšování a snižování FiO<sub>2</sub>. Delta značí rozdíl mezi původní a nově nastavenou hodnotou FiO<sub>2</sub>.

Delta FiO <sub>2</sub> (%)	Zpoždění při zvyšování (s)	Zpoždění při snižování (s)
5	8,4 (1,8)	13,5 (1,5)
10	8,0 (2,2)	12,0 (0,9)
15	8,9 (2,6)	15,3 (2,4)



Obrázek 3.23: Odchylka měřené hodnoty  $FiO_2$  vůči nastavované hodnotě  $FiO_2$  řídicím algoritmem.

Průměrné hodnoty tlaku měřené prostřednictvím simulátoru Gina jsou v místě Py (v místě napojení aplikátoru na plicní simulátor)  $5,2 \text{ cmH}_2\text{O}$  se směrodatnou odchylkou  $0,3 \text{ cmH}_2\text{O}$  a v místě Palv (měření alveolárního tlaku)  $5,3 \text{ cmH}_2\text{O}$  se směrodatnou odchylkou  $0,3 \text{ cmH}_2\text{O}$ . Na obrázku 3.24 jsou časové průběhy očekávaných nastavovaných hodnot  $SpO_2$  a PR vůči reálně měřeným prostřednictvím ACLSDR. Průměrná hodnota PI z pulzního oxymetru Masimo v průběhu měření byla  $0,96$  a nechyběly žádné hodnoty.



Obrázek 3.24: Porovnání nastavovaných a měřených hodnot pro  $SpO_2$  a PR.

### 3.6.3 Diskuse ověření s aktivním simulátorem plic

Ověření ACLSDR s neonatologickým aktivním simulátorem plic probíhalo v laboratorních podmínkách podle popsaného uspořádání. Hlavním zjištěním této části ověření bylo bezproblémové propojení mezi SW částí, která obsahuje řídicí algoritmy a úkony spojené s načítáním dat, a řízením zbylého HW. V první řadě byla porovnávána nastavovaná a měřená hodnota  $\text{FiO}_2$ , kde nebyla odchylka větší než 2 %. Výrobci plicních ventilátorů uvádějí běžnou odchylku při monitorování nastaveného  $\text{FiO}_2 \pm 3\%$  a limity pro alarmy  $\pm 5\%$ . Zpoždění dodávky požadované  $\text{FiO}_2$  k pacientovi je 8,5 s při zvyšování  $\text{FiO}_2$  a 13,5 s při snižování  $\text{FiO}_2$ . Tyto hodnoty odpovídají zpožděním naměřeným u CPAP ventilátorů používaných v klinické praxi [60, 83]. Měřené pCPAP tlaky dosahovaly očekávaných hodnot okolo 5  $\text{cmH}_2\text{O}$ . Při porovnání nastavovaných a měřených hodnot  $\text{SpO}_2$  a PR lze pozorovat zpoždění v měřených signálech. U  $\text{SpO}_2$  je to rychlostí nastavení nové hodnoty na simulátoru Fluke ProSim 8 a také průměrováním signálu pulzním oxymetrem. PR vykazuje ještě vyšší zpoždění, protože tato hodnota byla nastavována jako druhá v pořadí na simulátoru Fluke ProSim 8 a v kontrolním SW dochází k jejímu průměrování pro zobrazování stabilní hodnoty a možnosti porovnávání a alarmování rychlých změn PR.

Stejně ověřování ACL systémů by mohlo být s výhodou prováděno s použitím počítačem řízeného pulzního oxymetru, který by byl propojený s matematickým modelem předčasně narozeného novorozence. Celý systém by tvořil zpětnovazební řídicí systém, kdy by bylo možné simulovat různé scénáře za kontrolovaných podmínek simulujících skutečnou péči o pacienta, s nasazeným okruhem respirační podpory. Největší uplatnění by měl tento systém zejména pro testování nových nebo porovnávání stávajících zpětnovazební řídicích algoritmů oxygenace. V klinické praxi by mohl umožnit lékařům pochopit, jak konkrétní algoritmus řízení oxygenace reaguje za klinických podmínek [35].

### 3.7 Dílčí závěr experimentálního ověření pomocí SW a HW prostředků

Bylo provedeno ověření experimentálního prototypu ACLSDR třemi způsoby. První způsob ověření ACLSDR se simulovanými vstupními daty v otevřené smyčce potvrdil, že systém adekvátně odpovídá nastavovanou hodnotou  $\text{FiO}_2$  podle velikosti odchylek od  $\text{SpO}_2$  profilu. Druhý způsob ověření ACLSDR s matematickým modelem předčasně narozeného novorozence v uzavřené smyčce potvrdil, že řídicí systém dokáže udržet  $\text{SpO}_2$  v požadovaném rozmezí, které se mění v čase podle definovaného profilu. A třetí způsob ověření ACLSDR s aktivním simulátorem plic v otevřené smyčce potvrdil správnou funkci systému jako celku, ve kterém spolupracuje hardware a software, zejména kontrolu nastavování požadovaných hodnot  $\text{FiO}_2$  a tlaku pCPAP včetně správnosti monitorace  $\text{FiO}_2$  a PR.

## 4 Experimentální ověření na králičím biomodelu

Dalším krokem bylo ověření na králičím biomodelu. Cílem ověření na biomodelu bylo potvrzení stability systému při použití na živém subjektu a zároveň jeho přínos v kontrolovaném dávkování kyslíku pro optimální dodržení normoxémie, co nejkratší čas v hyperoxémické oblasti s minimálním počtem ručních zásahů v prvních minutách života po porodu.

Experimenty na králičím biomodelu byly realizovány ve spolupráci s Fyziologickým ústavem 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Byla podána žádost o schválení projektu pokusů podle § 16a zákona č. 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání, ve znění pozdějších předpisů s názvem „Ověření nového systému automatického zpětnovazebního řízení oxygenace na králičím biomodelu“ a schválena odbornou komisí pro práci s pokusnými zvířaty Univerzity Karlovy v Praze, 1. lékařské fakulty i státním orgánem příslušným pro schvalování projektu pokusů, tedy Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy České republiky pod číslem jednací, spisové značky: MSMT-5940/2022-4 ze dne 22. 4. 2022. Do uvedeného projektu pokusů a souhlasného stanoviska MŠMT je možno nahlédnout v Příloze C.

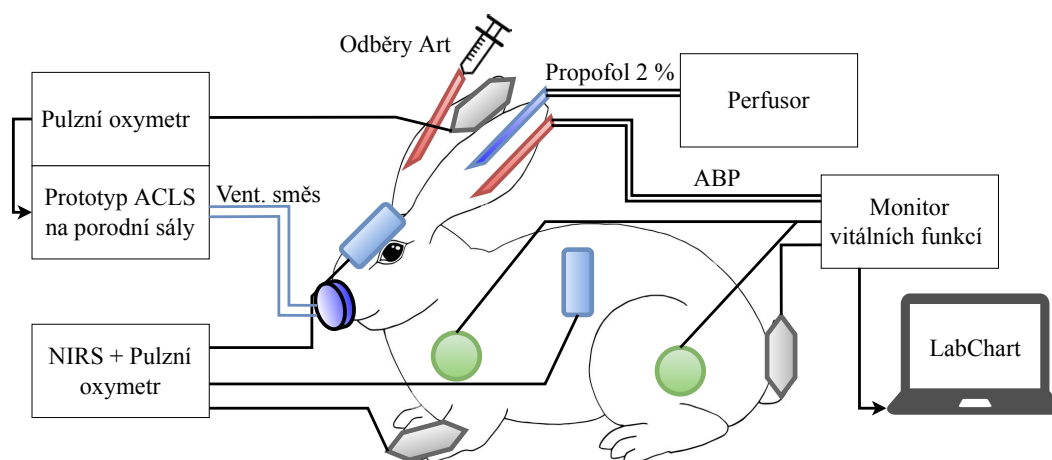
Do práce byly zahrnuty celkem 4 samice králíka domácího (*Oryctolagus cuniculus* f. domesticus), o váze 1,5 až 3,4 kg. Zvířata byla chována za standardních podmínek v Centru experimentálních biomodelů, pracoviště Fyziologického ústavu, Albertov 5, uzavřený komplex místností v suterénu, akreditované v rámci rozhodnutí 16OZ2674/2020-18134.

### 4.1 Příprava experimentu

Zvířata byla v přípravné fázi experimentu premedikována kombinací anestetik a myorelaxancí intramuskulárně: Bupaq Multidose (Buprenorphinum 0,3 mg/mL) 0,25 mL/kg, Cepetor (Medetomidini hydrochloridum 1,0 mg/mL) 0,05 mL/kg, Midazolam Accord (Midazolamum 5mg/mL) 0,1 mL/kg a Narkamon (Ketaminum 100 mg/mL) 0,1 mL/kg. Zvířata byla následně umístěna na laboratorní stůl s elektrickou vyhřívanou podložkou, pomocí které byla udržována stálá tělesná teplota v normálním rozsahu. Pomocí kanyl 20 G (Neo Delta Ven 20G Pur) byly zajištěny dva arteriální vstupy. Žilní vstup byl zajištěn pomocí kanyly 24 G (Chiraflex I.V. Cannula). Léčiva byla podávána do v. auricularis marginalis přes trojcestný ventil, kde byl připraven volný port pro případné podávání léčiv během resuscitace. Měření arteriálního tlaku a odběry krevních vzorků pro analýzu arteriálních krevních plynů pomocí analyzátoru Radiometer ABL Flex 800 (Radiometer, Kodaň, Dánsko) bylo prováděno z a. auricularis centralis. Odběry pro analýzu krevních plynů (ABG, Analysis of Blood Gases) z levého ucha a měření arteriálního tlaku a podávání léků bylo připojeno do ucha pravého. Celková anestezie byla udržována kontinuální infuzí 2% Propofolu: úvod 2–6 mL/hod, pro utlumení ventilace 8–35 mL/hod. V průběhu experimentu byl dávkován Ringerův roztok kontinuální rychlostí infuze 25 mL/hod.

Celkový stav zvířete byl monitorován pomocí monitoru životních funkcí Nihon Kohden BSM-6301A Life Scope (Nihon Kohden Corporation, Tokio, Japonsko). Monitorované parametre-

try: 6 svodové EKG, tepová frekvence (HR), saturace krve kyslíkem  $SpO_2$  a PR, tělesná teplota (BT) a arteriální tlak krve (ABP). Rozšířená monitorace byla zajištěna druhým pulzním oxymetrem Masimo Radical 7 (Masimo Corporation, Irvine, Kalifornie, USA), který poskytoval vstupní data pro ověřovaný ACLSDR. Dále byla monitorována hodnota tkáňové oxygenace technologií NIRS přístrojem Masimo Root s modulem Radical 7 (Masimo Corporation, Irvine, Kalifornie, USA) v kombinaci s neonatologickými sensory na hlavě (oxygenace mozku) a v oblasti zad (oxygenace vnitřních orgánů). Schématické experimentální uspořádání králičího biomodelu včetně všech připojených sensorů, přístrojů a invazivních přístupů je na obrázku 4.1.



Obrázek 4.1: Schématické uspořádání monitorace v průběhu animálního experimentu.

## 4.2 Experimentální protokol

Cílem experimentálního protokolu bylo dosáhnout řízené hyposaturační epizody s  $SpO_2$  60–70 % s postupným nárůstem pomocí titrace 2% Propofolu. Předpokladem bylo opakované navození hyposaturačních epizod, dokud to stav biomodelu dovolí. Po spuštění přístrojového vybavení a kontrole správného nahrávání všech požadovaných experimentálních dat bylo postupováno následovně pro všechny opakované epizody:

1. Označení času základního stavu, tzv. baseliny pro orientaci při pozdějším vyhodnocování dat a odběr arteriální krve pro analýzu krevních plynů. Fotografie z této části experimentu je na obrázku 4.2.
2. Titrace 2% Propofolu bez ventilační podpory s ohledem na hodnotu arteriálního tlaku a rychlosti srdeční frekvence.
3. Dosažení požadované hodnoty  $SpO_2 < 65$  %. Nasazení aplikátoru (IFLP) ventilační podpory (detail na obrázku 4.3) a spuštění ACLSDR v definovaném režimu (RB1, RB2, RB3 nebo PID2). Snížení Propofolu na polovinu původní rychlosti dávkování.

- Po několika minutách snížení rychlosti dávkování Propofolu na udržovací dávku 1 mL/hod.
- Kontrolní odběry vzorků pro ABG při extrémních hodnotách  $SpO_2 > 98 \%$  a poté průběžně po dobu trvání vysokých hodnot saturací, pokud nebyla dávkována ventilační směs s  $FiO_2 = 21 \%$ .
- Kontrola správné funkce systému a biomodelu. V případě dlouhé hyposaturační příhody v důsledku apnoické pauzy inicializace nádechu a záznam této činnosti. Případně zahájení resuscitace podle stanovených kritérií k zahájení resuscitace.
- Dosažení stabilního stavu s nízkou  $FiO_2$ . Typicky cca 15 minut, ale může být i déle.
- Odpojení ventilační podpory za současného odebrání arteriální krve pro vyšetření ABG.
- Stabilizace biomodelu a opakování postupu od prvního kroku pro vytvoření další epizody.

#### **Kritéria k zahájení resuscitace**

- Pokles dechové frekvence  $< 10$  dechů/min (při zachování ostatních parametrů v požadovaném rozmezí - inicializace nádechů)
- Bradykardie - pokles srdeční frekvence  $> 1/3$  původní hodnoty během 5 sekund
- Hypotenze - pokles arteriálního tlaku  $> 1/3$  původní hodnoty během 5 sekund

#### **Připravené k resuscitaci**

- Adrenalin 1 ampule v 10 mL, dávka 1-2 mL při bradykardii s poklesem HR o  $> 1/3$
- Noradrenalin 1 ampule v 10 mL, dávka 0,5-2mL při hypotenzi s poklesem TK o  $> 1/3$
- Atropin 1 ampule v 10 mL, dávka 1 mL



Obrázek 4.2: Fotografie monitorovaného králičího biomodelu v laboratoři.



Obrázek 4.3: Detailní fotografie s nasazeným IFLP aplikátorem v průběhu experimentálního protokolu.

### 4.3 Analýza a zpracování dat

Pro posouzení správné funkce a předpokládaného chování ACLSDR byly během experimentu zaznamenávány hodnoty, jejichž přehled je v tabulce 4.1 včetně informací o jejich charakteru.

Tabulka 4.1: Přehled měřených hodnot během experimentálního ověření na biomodelu.

Parametr	Zdroj	Typ	fvz (Hz)
EKG	NK	křivka	400
ABP	NK	křivka, čísla	400, 0,016
Temp	NK	čísla	0,016
SpO <sub>2</sub>	NK, M, Mroot	čísla	0,016, 1, 0,5
Pleth	M	křivka	400
NIRS	Mroot	čísla	0,5
PR	NK, M, Mroot	čísla	0,016, 1, 0,5
FiO <sub>2</sub>	ACLSDR	křivka	10
pCPAP	ACLSDR	křivka	10
PWM O <sub>2</sub>	ACLSDR	křivka	10
PWM air	ACLSDR	křivka	10

Celkem bylo provedeno 20 desaturačních epizod na 4 králících v celkové době 6 hodin a 39 minut se zapnutým ACLSDR. Další 2 králíci byli použiti pro přípravu a ověření experimentálního postupu a nastavení anestezie pro vytvoření vhodného biomodelu. Pro tuto část ověřování byly použity všechny tři verze RB algoritmů, ale pouze jedna verze PID (v před-

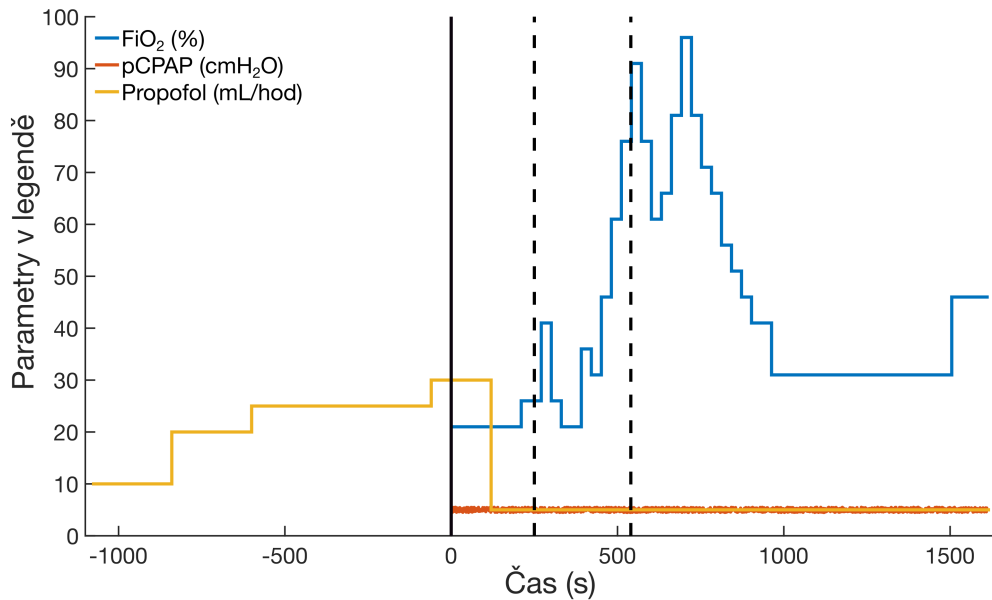


chozím textu označovaná jako PID2). V tabulce 4.2 je souhrn počtu epizod s příslušnou verzí algoritmu, průměrnou délkou trvání jedné epizody a průměrným počtem inicializovaných nádechů a počtem zahájených kardiopulmonálních resuscitací (KPR).

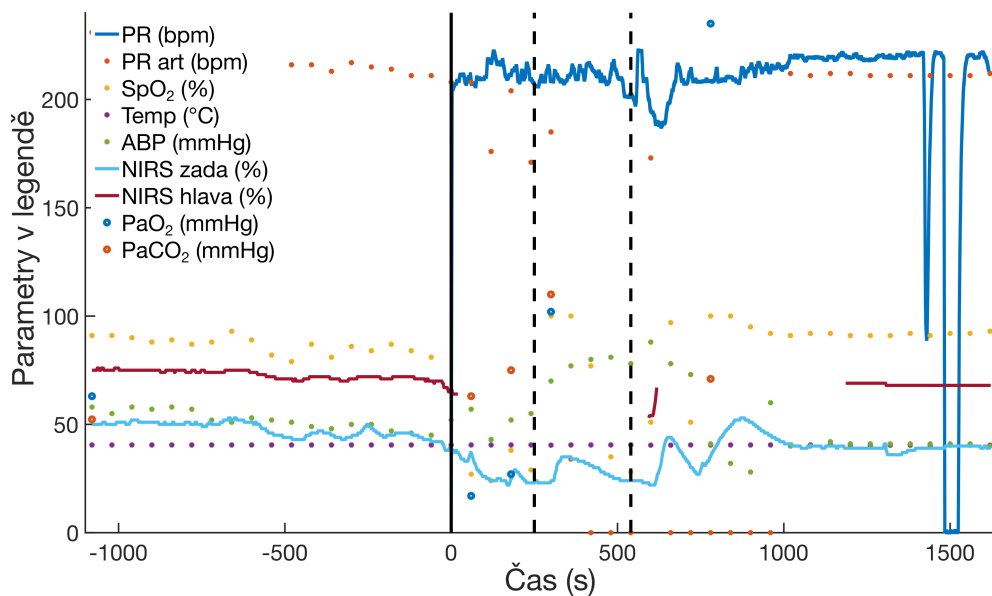
Tabulka 4.2: Souhrn počtu epizod s použitím jednotlivých algoritmů, průměrný čas jedné epizody (min–max), průměrný počet iniciovaných nádechů během jedné epizody a počet zahájených KPR (Prům. – průměr).

Verze algoritmu	Počet epizod (-)	Prům. čas epizody (s)	Prům. počet inic. nádechů (-)
RB1	7	875 (314 – 1616)	1,2 (3x KPR)
RB2	6	1370 (930 – 1761)	1,7 (2x KPR)
RB3	6	1144 (914 – 1484)	2,8 (2x KPR)
PID2	3	916 (654 – 1229)	1,0 (1x KPR)

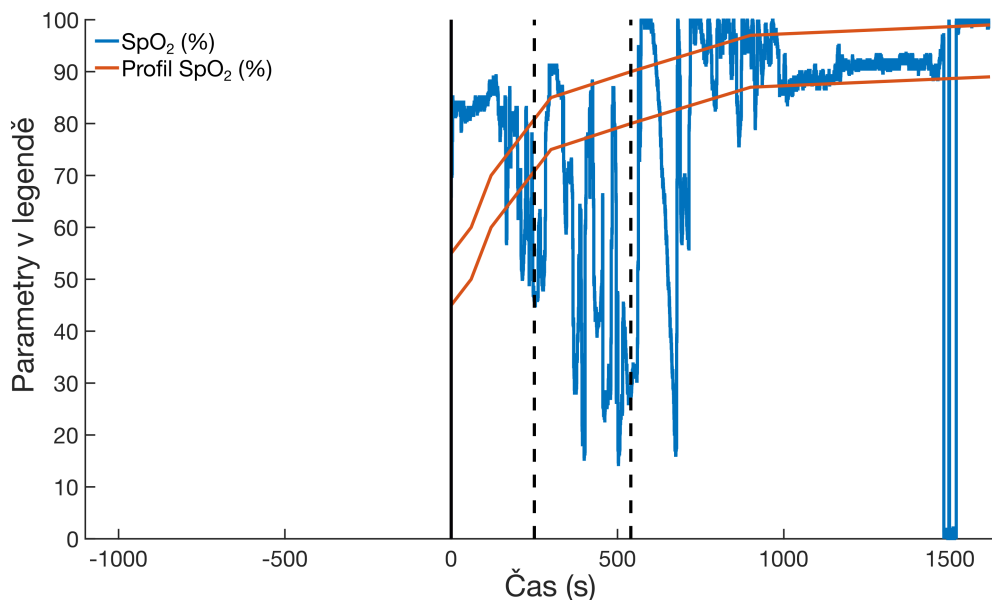
Naměřené hodnoty byly načteny do SW prostředí Matlab, kde byly analyzovány. Příklad záznamu průběhu  $\text{FiO}_2$ ,  $\text{SpO}_2$  a dalších snímaných hodnot v průběhu jedné epizody je prezentován na obrázcích 4.4, 4.5 a 4.6. Časová osa grafu je rozdělena v bodě 0, který označuje spuštění ACLSDR. Záporné hodnoty času začínají přípravnou fází experimentu s postupným přidáváním Propofolu a měřením základních parametrů. Po dosažení požadované hodnoty  $\text{SpO}_2$  (viz bod 3. z experimentálního protokolu), byl spuštěn ACLSDR a monitorovány další hodnoty, které jsou v obrázku.



Obrázek 4.4: Příklad průběhů naměřených hodnot pro celou 3. epizodu – vstupní parametry do biomodelu. Čas 0 značí zapnutí ACLSDR (příprava experimentu 3. bod; černá svíslá čára). Před tímto časem dochází k přípravě biomodelu (příprava experimentu 1. a 2. bod). V průběhu této desaturační epizody byly dvakrát iniciovány nádechy (černé svíslé čárkované čáry).



Obrázek 4.5: Příklad průběhů naměřených hodnot pro celou 3. epizodu – informace o biomodelu. Čas 0 značí zapnutí ACLSDR (příprava experimentu 3. bod; černá svislá čára). Před tímto časem dochází k přípravě biomodelu (příprava experimentu 1. a 2. bod). V průběhu této desaturační epizody byly dvakrát iniciovány nádechy (černé svislé čárkované čáry).



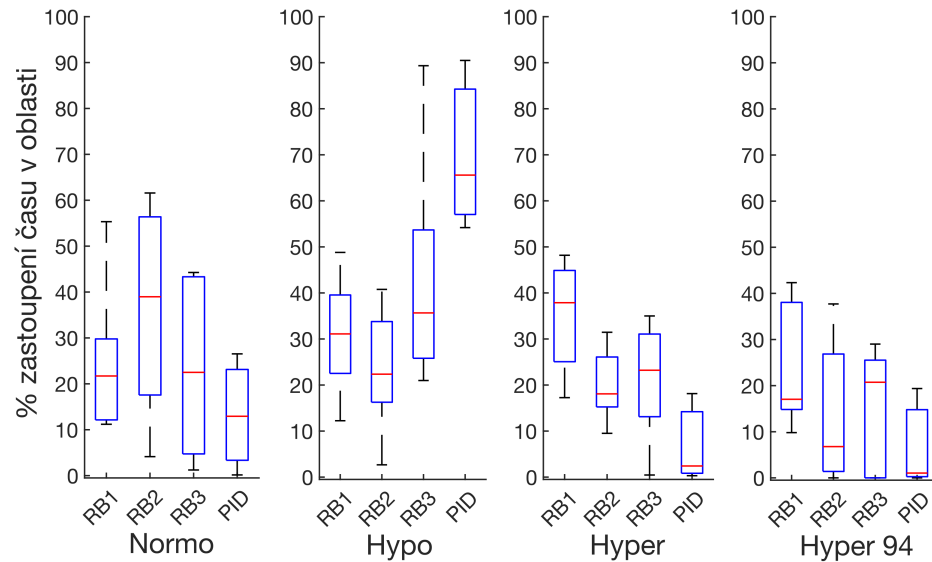
Obrázek 4.6: Příklad průběhů naměřených hodnot pro celou 3. epizodu – výstupní informace z biomodelu. Čas 0 značí zapnutí ACLSDR (příprava experimentu 3. bod; černá svislá čára). Profil SpO<sub>2</sub> vymezuje požadované rozmezí cílových hodnot. Před tímto časem dochází k přípravě biomodelu (příprava experimentu 1. a 2. bod). V průběhu této desaturační epizody byly dvakrát iniciovány nádechy (černé svislé čárkované čáry).

Provedené analýzy zahrnovaly porovnání průměrného procentuálního zastoupení normoxémie, hypoxémie a hyperoxémie mezi jednotlivými typy algoritmů, které souvisí s ověřením úspory času personálu bez potřeby ručních zásahů. Dále byla provedena analýza z krevních vzorků, kdy byly prověřovány hodnoty  $\text{PaO}_2$  (viz obrázek 4.4) pro potvrzení, či vyvrácení dlouhých hyperoxických epizod. Analýza četnosti hypoxémických a hyperoxémických příhod byla prováděna z naměřených hodnot  $\text{SpO}_2$  v porovnání s rozmezím požadovaných  $\text{SpO}_2$  v daný časový úsek a také porovnáním naměřených  $\text{SpO}_2$  vůči běžně používané hranici pro hyperoxémií (94 %). Průměrná doba trvání těchto příhod je vztažena k jednotlivým typům řídicích algoritmů.

ACLSDR je systém řízený hodnotami  $\text{SpO}_2$ , proto bylo vhodné se zaměřit na kvalitu tohoto signálu a četnost výpadků. Pro každou epizodu bylo analyzováno procento času s výpadkem  $\text{SpO}_2$  a perfuzní index (PI).

#### 4.4 Výsledky experimentálního ověření ACLSDR

Na obrázku 4.7 je prezentováno porovnání průměrného procentuálního zastoupení času v normoxémické, hypoxémické a hyperoxémické oblasti mezi jednotlivými typy algoritmů pomocí krabicových grafů. Do hyperoxémické oblasti byly zahrnuty pouze hodnoty v případě, že  $\text{FiO}_2$  bylo vyšší než 21 %.



Obrázek 4.7: Průměrné procentuální zastoupení v normoxémické, hypoxémické a hyperoxémické oblasti pro jednotlivé typy algoritmů. Je přidána oblast hyperoxémie s hodnotami vyššími než 94 %, která se vztahuje ke komerčně dostupným ACL systémům, kde se hyperoxémie řeší v tomto rozmezí.

V průměru bylo odebráno 11 ABG vzorků pro každý typ algoritmu. V tabulce 4.3 jsou souhrnné průměrné výsledky měření z analyzátoru krevních plynů. Nejvyšší hodnota  $\text{PaO}_2$  do-

sažená během experimentu byla 294 mmHg. Nejvyšší měřená hodnota PaCO<sub>2</sub> byla 110 mmHg s tím, že po 8 minutách vyklesala na 71 mmHg.

Tabulka 4.3: Souhrnné průměrné výsledky z analýzy krevních plynů.

Typ měření	Počet odběrů (-)	Průměr (mmHg)	Sm. odch (mmHg)
PaO <sub>2</sub> vyšší než 100 mmHg	8	218	51
Ostatní měření PaO <sub>2</sub>	35	59	23
PaCO <sub>2</sub> vyšší než 60 mmHg	21	85	23
Ostatní měření PaCO <sub>2</sub>	22	48	11

Průměrné hodnoty dodané frakce kyslíku pro jednotlivé řídicí algoritmy jsou uvedeny v tabulce 4.4.

Tabulka 4.4: Průměrné hodnoty dodané FiO<sub>2</sub> pro jednotlivé řídicí algoritmy během všech epizod.

Typ algoritmu	Průměrná FiO <sub>2</sub> (%)	IQR FiO <sub>2</sub> (%)	Průměrný minutový objem O <sub>2</sub>
RB1	55,6	42,6	4,4
RB2	37,9	15,1	3,0
RB3	53,0	34,7	4,2
PID	75,0	27,6	6,0

V průběhu všech epizod byla hodnota SpO<sub>2</sub> neměřitelná po dobu 5,5 % z celkového času. Tepová frekvence byla neměřitelná po dobu 18,6 % z celkového času a PI nebylo měřitelné po dobu 5,4 % z celkového času. Průměrná hodnota PI během všech epizod byla 1,5 s IQR (0,9–2,2).

## 4.5 Diskuse

Hlavním zjištěním experimentálního ověření na biomodelu je použitelnost první verze ACLSDR na živém subjektu. Výsledky experimentálního ověření na králičím biomodelu ukazují až 40% zastoupení času v normoxémické oblasti. To odpovídá výsledkům studie provedené na předčasně narozených jehňatech [49], kde byl testován systém PRICO při resuscitaci a stabilizaci. Tato studie popisuje procentuální zastoupení časů v hypoxické oblasti 20,3 % (15,4–31,8 %) a v hyperoxické oblasti 6,8 % (3,4–16,7 %) s využitím automatického systému. Těmto výsledkům se velice úspěšně přibližuje algoritmus ve verzi RB2 s iniciální FiO<sub>2</sub> 30 %. Ali popisuje výsledky testování podobného systému v klinické praxi na předčasně narozených novorozencích, který pro řízení využívá PID algoritmus. Výsledky jeho studie popisují 70% zastoupení času v normoxémické oblasti, v hypoxické oblasti 15 % a v hyperoxické 10 % času. Zároveň provedl porovnání mezi automatickým a manuálním řízením oxygenace v prvních minutách života s dobrými výsledky [65]. Nicméně při porovnání těchto hodnot je třeba brát v úvahu, že farmakologické navození desaturačních epizod způsobuje rychlé změny SpO<sub>2</sub> s apnoickými pauzami a nutností iniciovaných nádechů.

Všechny desaturační epizody byly řízeny pouze automaticky jednotlivými verzemi algoritmu ACLSDR a v žádné z nich nedošlo k ručnímu zásahu do nastavování  $\text{FiO}_2$ . Pro některé situace by bylo vhodné rychlejší nastavování  $\text{FiO}_2$ , zejména při rychlém poklesu  $\text{SpO}_2$ . V několika epizodách byla skokově zaznamenána vysoká  $\text{SpO}_2$  (typicky po iniciovaných nádeších) při vysoké  $\text{FiO}_2$  a klesání rychlostí o 15 % za 30 s bylo pomalé a zbytečně prodlužovalo hyperoxii.

Byl zjištěn podíl nízkého času stráveného při vysokých hodnotách v hyperoxémické oblasti. Nejvyšší naměřené  $\text{PaO}_2$  z ABG bylo 294 mmHg, nicméně po 90 sekundách od tohoto odběru bylo systémem nastaveno  $\text{FiO}_2$  na hodnotu 21 %. Průměrná hodnota dodané  $\text{FiO}_2$  je pro verzi algoritmu RB2 37,9 %, což je hodnota srovnatelná se zjištěním v [65] 43 %.

Z technického pohledu je měření  $\text{SpO}_2$  zásadním parametrem pro regulaci zpětnovazební smyčky. Neměřitelné hodnoty byly zaznamenány v 5,5 % z celkového času trvání všech epizod. To znamená, že po tuto dobu ACLSDR nemá aktuální informace o stavu systému, který by měl řídit, a proto ho v tuto chvíli neřídí. Optimálně by všechny takovéto systémy měly disponovat nastavováním  $\text{FiO}_2$  z aktuální hodnoty  $\text{SpO}_2$ , ale také z průměrné hodnoty  $\text{SpO}_2$ , z polovičního času periody nastavování změny, pro případ nízké kvality signálu nebo jeho výpadku.  $\text{SpO}_2$  se také týká průměrování signálu. ACLSDR využíval nastavení na pulzním oxymetru na dobu průměrování 2–4 s. Oproti tomu kontrolní monitorovací pulzní oxymetr na monitoru vitálních funkcí měřil s průměrováním 8 s. Bylo zjevné, že monitor vitálních funkcí vyhodnocoval rychlé změny pomaleji, ale měřený signál byl stabilnější, bez výrazných fluktuací.

Nicméně všechna tato zjištění jsou vyvozována z 20 epizod, které byly provedeny v experimentálním prostředí na biomodelu králíka, který skýtá dokumentované limitace popsané v následující podkapitole.

#### 4.5.1 Limitace biomodelu

Králičí biomodel byl pro tento experiment zvolen z důvodu dostupnosti a také kvůli nízké váze a fyziologickým parametrům podobným novorozencům (srdeční frekvence, malé dechové objemy). Byla provedena rešerše literatury, zda není dokumentovaný postup pro podobnou přípravu biomodelu, ovšem s neúspěšným výsledkem. Pro přípravu hypoxického biomodelu byly brány v úvahu dvě základní varianty navození hypoxie, a to buď pomocí léků, nebo inhalací hypoxické směsi. Metoda s hypoxickou směsí byla vyloučena, protože je nutné biomodel v každém případě udržovat v anestezii, která sama o sobě ovlivňuje dechová centra a také protože inhalací hypoxické směsi by byl model řízen více dle hypoxické směsi než dle přirozeného chování.

Varianta s léky zahrnovala několik možností a kombinací použitých léků. Nakonec se jako nejlepší jevílo využít základní kombinaci léků (Bupaq Multidose, Cepetor, Midazolam Accord a Narkamon) jako premedikaci intramuskulární formou a poté celkovou anestezii a řízení protokolu kontrolovat pouze pomocí titrace Propofolu, na který organismus reaguje poměrně rychle a jeho poločas distribuce a eliminace je také rychlý (v řádu desítek sekund).

Během experimentálního protokolu docházelo k problémům ohledně monitorace srdeční frekvence a s tím související monitorace dalších hodnot. Biomodel měl srdeční frekvenci v některých případech i přes 300 tepů/min. Tato frekvence je vyšší, než monitory určené pro lidi dokáží analyzovat. Kontrolní monitor vitálních funkcí dokáže měřit HR a PR do 300 tepů/min. Přístroj Masimo Radical 7, který monitoroval vstupní hodnoty SpO<sub>2</sub> i pro řízení ACLSDR, je schopný spolehlivě měřit SpO<sub>2</sub> i analyzovat PR do tepové frekvence 250 tepů/min. Proto bylo nutné v těchto případech zvýšit anestezii a v některých případech i použít betablokátory pro dosažení nižší tepové frekvence. Opačným případem byly rychlé bradykardické epizody, které nastávaly typicky při opakovaných hypoxických příhodách a v těchto situacích byly bedlivě sledovány monitory a v případě nápadně rychlého poklesu srdeční frekvence byla zahájena resuscitace dle připraveného protokolu a vážnosti stavu. Do ACLSDR byla implementována funkce, která tuto situaci hlídá a v případě, že dojde k poklesu PR o více než 25 % oproti průměru za posledních 5 sekund, spustí se vizuální alarm.

Mezi jednotlivými experimentálními epizodami byl ponechán dostatečně dlouhý čas zejména kvůli eliminaci CO<sub>2</sub> z organismu. V polovině měření nastoupala hodnota PaCO<sub>2</sub> na průměrných 85 mmHg podle výsledků z ABG. To značí velmi mělké dýchání s apnoickými pauzami. Vysoké PaCO<sub>2</sub> v organismu způsobuje snížení pH, docházelo tedy k opakovaným krátkým příhodám respirační acidózy. V takovou chvíli byla na modelu pozorována tachypnoe se změnami na EKG signálu. Biomodel se během hyperkapnie choval jako pacient trpící chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) a vzhledem k typicky vyšším nastaveným FiO<sub>2</sub> přestával spontánně dýchat. V takovém případě byly zahájeny iniciované nádechy hlubším stlačováním hrudníku, aby došlo k efektivní výměně ventilační směsi v plicích. Je zřejmé, že pokud biomodel spontánně nedýchal, bylo nastavování FiO<sub>2</sub> zbytečné a prohlubovala se hypoxémie. V praxi by v takovém případě došlo minimálně k taktilní stimulaci, případně zahájení KPR. Metodou iniciovaných nádechů bylo samozřejmě rychle dosaženo 100% SpO<sub>2</sub> a většina hyperoxických epizod byla způsobena touto cestou. Pokud byly vysoké hodnoty SpO<sub>2</sub> delší dobu stabilní, řídicí systém začal snižovat FiO<sub>2</sub>.

I přes popsané limitace lze shrnout, že je farmakologicky indukovaný hypoxický biomodel králíka použitelný i pro další ověřování. Jednak lze porovnávat průběhy SpO<sub>2</sub> po navození epizody s epizodami z dostupné literatury [49, 65]. Výsledky v normoxické oblasti odpovídají výsledkům studie, která byla provedena na biomodelu jehněte [49]. Pro další využití biomodelu králíka by bylo vhodné zjistit a případně zahrnout řízení desaturačních epizod nejen pomocí Propofolu, ale kombinovat jej s opiáty (např. Morfinem). Tím by stačilo při titraci menší množství Propofolu a případně by nemuselo docházet k dlouhým apnoickým pauzám a fyziologickým změnám, které vyžadovaly iniciované nádechy a zahájení KPR.

## 4.6 Dílčí závěr

První verze ACLSDR je funkčním experimentálním prototypem systému pro automatické dávkování kyslíku pro předčasně narozené novorozence po narození na porodním sále. Srovnatelný

system není doposud komerčně dostupný a podle dostupných výsledků z průběhu ověřování by mohl ušetřit práci ošetřujícímu personálu na porodním sále, protože nebyl nutný žádný ruční zásah v průběhu 20 desaturačních epizod na biomodelu. Zároveň je systém schopný udržet živý subjekt v normoxémické oblasti po dobu srovnatelnou s jiným podobně testovaným systémem na biomodelu [49]. Při použití ACLSDR nedochází k dlouhým hyperoxémiím, potvrzují to výsledky analýzy arteriálních krevních plynů při porovnávání  $\text{PaO}_2$ , kdy jsou vysoké hodnoty rychle eliminovány a systém snižuje  $\text{FiO}_2$  často na 21 %. ACLSDR může také podpořit výzkumné aktivity v oblasti stabilizace novorozenců, protože umožní použít stejnou metodu nastavování dodávky kyslíků dle verze algoritmu všem pacientům. Tento systém s dalšími vylepšeními pro individualizaci jeho výkonu si zaslouží další a rozsáhlejší zkoumání s potenciálem studie na předčasně narozených novorozencích.

## 5 Systém pro zkrácení času distribuce kyslíku k pacientovi a jeho stimulaci

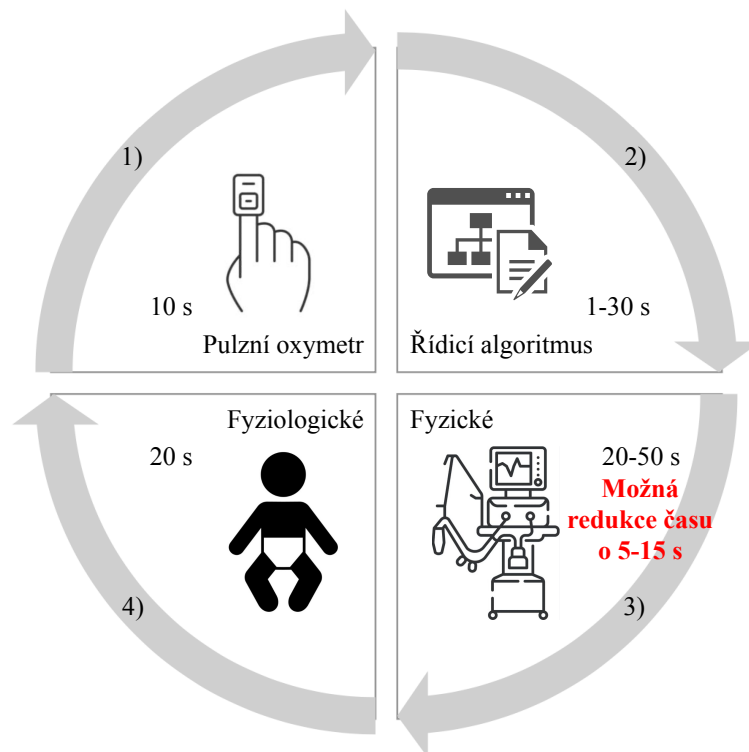
Mezi měřením hodnoty  $\text{SpO}_2$ , která odráží oxygenaci novorozence, a změnou dodávaného množství kyslíku do organismu je časová prodleva. Fathabadi [79] a Krone [80] charakterizovali změnu  $\text{SpO}_2$  po změně  $\text{FiO}_2$  pomocí tří parametrů – zpoždění, časové konstanty a zesílení [79]. Medián pozorovaného zpoždění v [79] byl 22 s a medián trojnásobku časové konstanty byl 39 s. Podle publikovaných mezikvartilových intervalů se celkové zpoždění pohybuje mezi 15 a 145 s. Tyto hodnoty zahrnují technické a fyziologické zpoždění. U zpětnovazebních řídicích systémů se na časovém zpoždění podílí několik faktorů, jak je znázorněno na obrázku 5.1.

Za prvé, při měření  $\text{SpO}_2$  pulzním oxymetrem se signál průměruje. Například v systému Rainbow s pulzním oxymetrem Radical 7 (Masimo Corporation, USA) lze průměrování signálu nastavit na 2–4, 4–6, 8, 10, 12, 14 nebo 16 sekund s přednastavenou hodnotou 8 sekund [81]. Za druhé, samotný kontrolní algoritmus může mít v závislosti na svém typu časové zpoždění přesahující minutu. Ačkoliv studie naznačují, že rychlejší nastavení  $\text{FiO}_2$  je lepší, automatické systémy vyhodnocují  $\text{SpO}_2$  v určitém časovém intervalu [82]. Systémy s rychlými změnami mohou vykazovat nestabilitu, ale pomalé a stabilní systémy nemusí reagovat dostatečně rychle vzhledem k rychlému dynamickému vývoji pacienta. Systém CLAC (Close-Loop Automatic Oxygen Control, Heinen + Löwenstein Lebenserhaltende Medizintechnik, Hamburg, Německo) má dvě verze, přičemž rychlá verze provádí nastavení každých 30 sekund a pomalejší konfigurace každých 180 sekund [45]. Systém PRICO (Vyaire Medical, Inc., Mettawa, Spojené státy) mění nastavení frakce kyslíku každých 30 sekund, zatímco jiné systémy uvažují o nastavení každou sekundu [42]. Za třetí, část časového zpoždění souvisí s vlastnostmi směšovače a ventilačního okruhu. Fyzikální zpoždění bylo naměřeno v rozmezí 20 až 40 s [60, 83]. Za čtvrté, fyziologické zpoždění při distribuci kyslíku do plic, a dále přes alveolo-kapilární membránu do tkání závisí na mnoha fyziologických faktorech, včetně aktivního alveolárního povrchu, difuze přes alveolo-kapilární membránu a stavu kardiovaskulárního systému (např. objem krve, koncentrace Hb, poměr HbF/HbA, srdeční zkratky, periferní cirkulace a další faktory ovlivňující perfuzi). Zpoždění se pohybuje ve vyšších desítkách sekund [11, 43, 57].

Pro zrychlení odezvy a optimalizaci automatických zpětnovazebních řídicích systémů oxygenace se musíme zaměřit na ty části, které bude možné zlepšit. Jednou z oblastí je snížení zbytečných prodlev v regulační a aktuátorové smyčce. Technické řešení, které by snížilo fyzikální zpoždění způsobené technickými nedostatky ventilační podpory, nabízí možnost urychlit distribuci kyslíku k pacientovi a mohlo by hrát významnou klinickou roli v budoucích systémech pro oxygenaci novorozenců.

Cílem této části disertační práce je snížit technické zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi během ventilační podpory. V této části je představen návrh konceptu, hardwarová a softwarová implementace a ověření univerzálního experimentálního prototypu zařízení, které snižuje časové zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi po změně inspirační frakce kyslíku.





Obrázek 5.1: Schéma popisující dílčí části přispívající k celkovému zpoždění dodávky kyslíku k pacientovi nacházející se v systémech automatického zpětnovazebního řízení oxygenace. Jedná se o zpoždění způsobená 1) průměrováním pulzního oxymetru, 2) vyhodnocením řídicího zpětnovazebního algoritmu, 3) fyzikálními či technickými zpožděními a 4) fyziologickými procesy v těle. Měřená hodnota  $SpO_2$  pulzním oxymetrem vyvolá reakci v podobě nastavení  $FiO_2$  (řídicí algoritmus a HW ventilátoru) a odpovědi organismu na tuto změnu je změna  $SpO_2$ . Červená čísla označují předpokládanou možnost snížení zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi způsobeného technickými nedostatky.

## 5.1 Koncepce $O_2$ Flush Systému

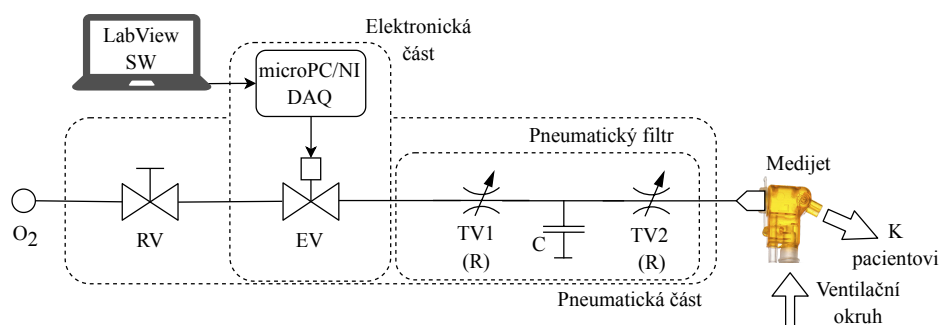
Byl navržen systém pro zkrácení technického zpoždění distribuce kyslíku novorozenci po změně  $FiO_2$ , dále v textu označovaný jako  $O_2$  Flush Systém ( $O_2$ -FS). Systém v zásadě dodává další dávku kyslíku (při konstantním objemovém průtoku 2 L/min) do ventilačního okruhu v místě co nejbližší pacientovi a zároveň minimalizuje zásah do probíhající ventilační podpory. Toho je dosaženo řadou pneumatických prvků, které obcházejí standardní okruh ventilátoru a přivádějí kyslík přímo k pacientovi během CPAP ventilační podpory. Kombinace pneumatických prvků také zajišťuje, že tlak v systému je omezen na hodnotu, která nepoškozuje pacienta a eliminuje kolísání tlaku při otevírání a zavírání elektronicky řízeného ventilu. Současně systém působí jako vnější stimul (taktilní stimulace novorozenců) k přerušení apnoické pauzy a nástupu spontánního dýchání u předčasně narozených dětí zvýšením objemového průtoku (zvýšením tlaku v systému) a podílu kyslíku ve ventilační směsi [84].  $O_2$ -FS se skládá z pneumatického hardwaru, elektronického hardwaru a řídicího softwaru.

Tabulka 5.1: Vybrané technické parametry použitého elektromechanického ventilu Festo (Festo AG & Co, Esslingen am Neckar, Deutschland). Převzato z katalogového listu [45, 46].

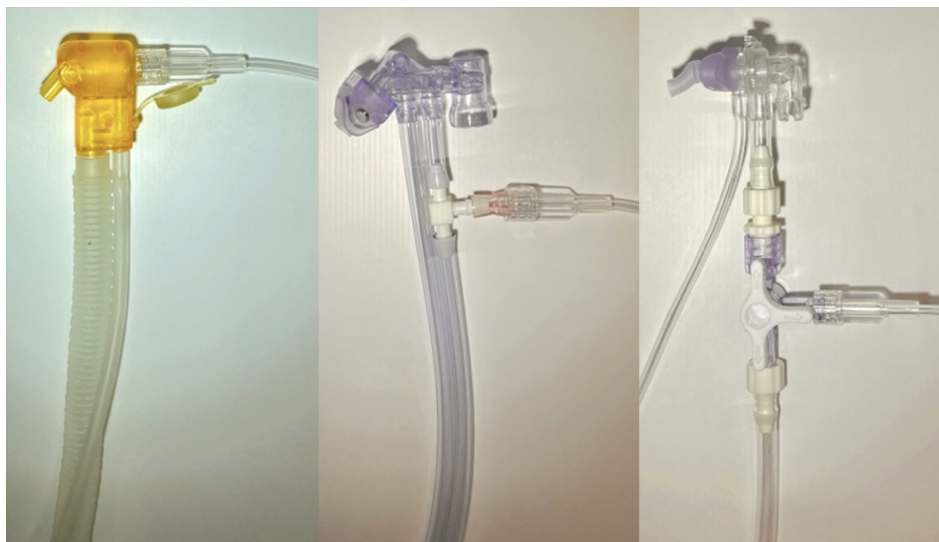
Parametr	Hodnota
model	MHJ9-QS-4-MF
kategorie	rychlé ventily (0,5 - 6 bar)
typ	elektromagnetický, NC 2/2, monostabilní sedlový ventil bez mechanické pružiny
návrat do NC	pneumatická pružina
střední průtok	100 L/min
životnost	5 mld. sepnutí
směr proudění	nelze obrátit
max spínací frekvence	1000 Hz
řídící člen	externí (MHJ9-KMH-2,5-MF)
napájení	12–53 V (max 1,5 A)
rozsah vstupního signálu	3–30 V

### 5.1.1 Návrh a implementace hardwaru

Schematické uspořádání O<sub>2</sub>-FS je uvedeno na obr. 5.2. Systém je připojen k medicínálním rozvodům kyslíku přes redukční ventil, který snižuje tlak kyslíku na 1 bar. Za redukčním ventilem je umístěn elektromechanický on/off ventil, který řídí průtok kyslíku. V prototypu O<sub>2</sub>-FS byl použit rychlý elektromechanický ventil, který pro správnou funkci využívá externí řídicí člen. V tabulce 5.1 jsou uvedeny konkrétní parametry využitých komponent. Následuje pneumatický filtr, který se skládá z proporcionálních škrtecí ventilů a pneumatické poddajnosti, aby se vyrovnaly tlakové rázy, které vznikají otevřením a zavřením ventilu. Poddajnost byla realizována jako gumová trubka o délce 5 cm. Elektronika obsahuje řídicí modul pro elektromechanicky ovládaný ventil, počítač, napájecí zdroj a řídicí jednotku systému DAQ USB-6002 (National Instruments, Austin, USA). Systém má své záložní bateriové napájení pro případ odpojení od elektrické sítě.



Obrázek 5.2: Schematické uspořádání prototypu O<sub>2</sub>-FS v konfiguraci s rozhraním Medijet CPAP. Stejný princip platí i v případě rozhraní Infant Flow nebo Infant Flow Low Pressure. Symboly: O<sub>2</sub>-zdroj kyslíku z rozvodu medicínálních plynů, RV-redukční ventil, EV-elektromechanicky ovládaný ventil, TV1 a TV2-škrtecí ventily, C-pneumatická poddajnost.



Obrázek 5.3: Připojení systému O<sub>2</sub>-FS k neonatologickým nCPAP aplikátorům. Zleva: Medijet, Infant Flow a Infant Flow Low Pressure.

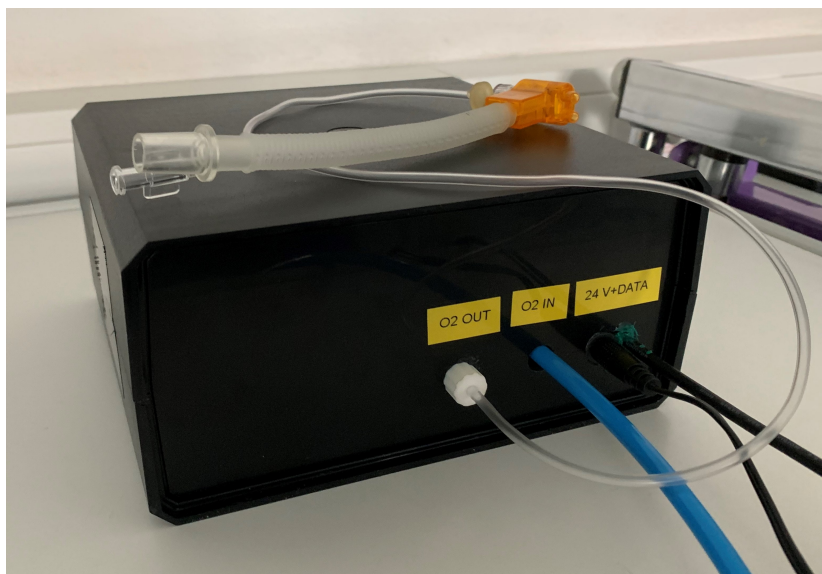
Připojení O<sub>2</sub>-FS k aplikátoru (některými výrobci nazývanému také rozhraní nebo nostrily) je specifické pro jednotlivé CPAP ventilátory, jak je zdokumentováno na obr. 5.3. K aplikátoru Medijet (Medin Medical Innovations GmbH, Olching, Německo) byla připojena hadička s Luerovým zámekem v místě vstupu pro nebulizaci. U aplikátorů Infant Flow nebo Infant Flow Low Pressure (Vyair Medical, Inc., Chicago, USA) byla původní cesta okruhu ventilátoru přerušena trojcestným konektorem. Délka okruhu ventilátoru včetně rozhraní byla 170 cm pro Medijet a 180 cm pro Infant Flow a Infant Flow Low Pressure. Délka hadičky mezi aplikátorem ventilátoru nCPAP a hardwarem O<sub>2</sub>-FS byla 80 cm o objemu 1 mL.

Hardwarová realizace systému je uskutečněna podle návrhu systému. Elektromechanický ventil řídí průtok kyslíku systémem. Všechny spojovací hadičky v systému jsou použity s co nejkratší délkou pro omezení mrtvého objemu a docílení správné funkce systému. Na výstupu je konektor pro připojení výstupní hadičky k požadovanému CPAP aplikátoru. Realizace prototypu O<sub>2</sub>-FS je na obrázku 5.4.

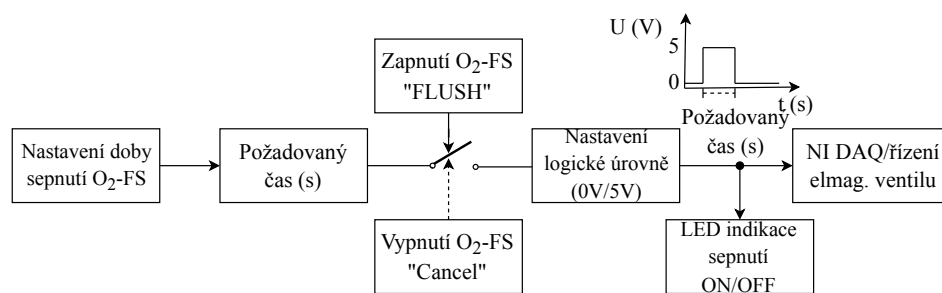
### 5.1.2 Ovládací software

Řídicí systém O<sub>2</sub>-FS byl navržen tak, aby umožňoval jak přednastavení doby trvání dodávky kyslíku, tak přímé ruční dávkování kyslíku. Popis činnosti řídicího systému je popsán blokovým schématem na obrázku 5.5. Doba dodávky kyslíku (ON time) umožňuje nastavit dobu trvání dodávky kyslíku od 1 do 10 s. Dodávka kyslíku je pak zahájena ručně (FLUSH), ale může být ukončena kdykoli během doby dodávky kyslíku (Cancel). Systém vizuálně signalizuje, zda je kyslík dodáván.

Ovládací software vytvořený v programovém prostředí LabView (National Instruments, Austin, USA) zahrnuje několik stavů pro řízení podávání kyslíku. Pomocí LED kontrolky je



Obrázek 5.4: Fotografie O<sub>2</sub>-FS se vstupem napájení, řídicích dat, kyslíku a výstupem kyslíku do aplikátoru Medijet.



Obrázek 5.5: Schematické uspořádání řídicího softwaru O<sub>2</sub>-FS.



Obrázek 5.6: Čelní panel uživatelského prostředí pro ovládání O<sub>2</sub>-FS vytvořeného v programovém prostředí LabView.

indikován stav podávání kyslíku (LED svítí – O<sub>2</sub> je podáván do systému). Tlačítkem „Cancel“ je možné podávání kyslíku kdykoliv v aktivním stavu vypnout. Ruční vypnutí tlačítkem „Cancel“ je indikováno LED kontrolkou. Čelní panel uživatelského prostředí je na obrázku 5.6. Základní stavy softwarového řízení v programovém prostředí LabView jsou zobrazeny v Příloze D, řídicí aplikace je na přiloženém CD.

## 5.2 Ověření O<sub>2</sub> Flush Systému

V průběhu laboratorního experimentálního ověření bylo zkoumáno, jak O<sub>2</sub>-FS mění distribuci kyslíku k pacientovi v čase po změně FiO<sub>2</sub> a jak provoz O<sub>2</sub>-FS ovlivňuje tlak ve ventilačním okruhu CPAP (pCPAP). Experiment byl proveden v laboratořích Fakulty biomedicínského inženýrství v Kladně za standardních laboratorních podmínek. Protokol experimentálního ověření byl odvozen z předchozí studie, která popisovala časové zpoždění distribuce kyslíku ve ventilačním okruhu [60].

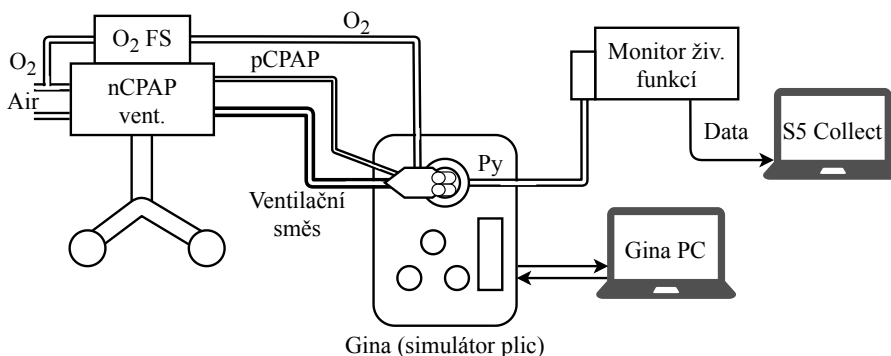
### 5.2.1 Experimentální uspořádání a protokol

O<sub>2</sub>-FS byl testován s CPAP ventilátory, které se běžně používají na novorozeneckých jednotkách intenzivní péče v Evropě. Jednalo se o ventilátory Fabian Therapy Evolution (Vyair Medical, Inc., Mettawa, USA), Infant Flow SiPAP (Vyair Medical, Inc., Mettawa, USA) a MedinCNO (Medin Medical Innovations GmbH, Olching, Německo), jak je shrnuto v tabulce 5.2. Tam, kde to bylo možné bylo testováno několik kombinací ventilátoru a vhodného rozhraní CPAP. Před každým měřením byl proveden funkční test kombinace ventilátoru a rozhraní podle pokynů výrobce.

Technické uspořádání experimentu je schematicky znázorněno na obrázku 5.7. CPAP ventilátor s požadovaným aplikátorem byl připojen k rozvodům medicínálního kyslíku a stlačeného

Tabulka 5.2: CPAP ventilátory s dostupnými aplikátory, které byly použity pro validaci O<sub>2</sub>-FS. Přesnost ventilátorů (dodaný vs. požadovaný tlak/objemový průtok) je uvedena podle údajů výrobců. IF-Infant Flow, IFLP-Infant Flow Infant Flow Low Pressure a MJ-Medijet (Elmech znamená elektromechanický).

CPAP ventilátor	Typ směšovače	Přesnost (%)	Nastavovaný ventilační parametr	Aplikátor
Fabian	Elmech	3	Tlak pCPAP	IF, IFLP, MJ
SiPAP	Manual	3	Objemový průtok	IF, IFLP
MedinCNO	Elmech	3	Objemový průtok	MJ



Obrázek 5.7: Experimentální sestava s CPAP ventilátorem, O<sub>2</sub>-FS, nasálním aplikátorem, monitorem životních funkcí a aktivním modelem plic pro experimentální ověření prototypu O<sub>2</sub>-FS.

vzduchu. O<sub>2</sub>-FS byl připojen k okruhu ventilátoru, jak je popsáno výše, a propojen s aktivním simulátorem plic novorozence. Pokud to experimentální uspořádání dovolilo, byla použita originální balení hadiček a příslušenství ke konkrétnímu CPAP ventilátoru. Mimo to bylo použito vyrobené příslušenství, které umožňovalo připojení rozhraní s nosními aplikátory k simulátoru novorozeneckých plic, který má vstup přizpůsobený pro koncovku endotracheální trubice.

Jako fyzický model plic předčasně narozeného dítěte byl použit neonatální aktivní simulátor plic Gina (Dr. Schaller Medizintechnik, Drážďany, Německo). Nastavení parametrů simulátoru plic je uvedeno v tabulce 5.3 a bylo pro všechna měření stejné. Během experimentu nebyl použit ani zapojen žádný zvlhčovač vzduchu. Nosní aplikátory pro Infant Flow a Infant Flow Low Pressure byly zvoleny ve velikosti L. V případě ventilátoru SiPAP, který má mechanický směšovač bez přesně vyznačené stupnice, byly před měřením určeny a označeny polohy číselníku odpovídající požadované frakci kyslíku.

Měřená frakce kyslíku (mFiO<sub>2</sub>) byla vzorkována v bodě měření tlaku Py (obr. 5.7) pomocí respiračního modulu E-COVX patientského monitoru Carescape B650 (GE Healthcare, Helsinky, Finsko). Celkové časové zpoždění odezvy respiračního modulu bylo 2,9 s a skládalo se ze zpoždění vzorkování 2,5 s a zpoždění náběhu 0,4 s, jak je popsáno v uživatelské příručce. Data z patientského monitoru byla shromažďována pomocí softwaru Datex-Ohmeda S/5 Collect

Tabulka 5.3: Nastavené parametry na aktivním simulátoru plic Gina během ověřování O<sub>2</sub>-FS.

Parametr	Hodnota
Typ spontánní ventilace	Apnoe
Frekvence dýchání (dechů/min)	0
T <sub>in</sub> (s)	-
tau <sub>i</sub> (ms)	-
tau <sub>e</sub> (ms)	-
C <sub>int</sub> (mL/hPa)	0,5
Objem plic (mL)	10
RETT	5
Raw	Ra4
Leak	Off
Compliance	C <sub>int</sub>
Py měření tlaku	Y spojka

(GE Healthcare, Helsinky, Finsko) a analyzována v programu Matlab R2021b (Mathworks, Natick, USA) s maximální možnou vzorkovací frekvencí 1 Hz.

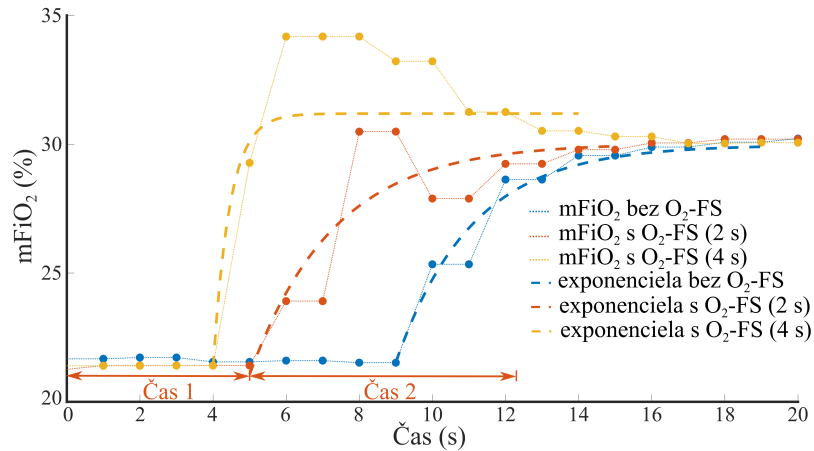
CPAP ventilátor byl nastaven na požadovanou hodnotu tlaku CPAP (Fabian) nebo objemového průtoku (SiPAP a MedinCNO) a nastavenou frakci kyslíku (sFiO<sub>2</sub>). Zpočátku byla hodnota sFiO<sub>2</sub> nastavena na 21 % a poté zvýšena na 31 % (změna nastavené frakce:  $\Delta s\text{FiO}_2 = +10\%$ ). V okamžiku zvýšení sFiO<sub>2</sub> byl na 2 s zapnut O<sub>2</sub>-FS. Po ustálení mFiO<sub>2</sub> na nové úrovni byl sFiO<sub>2</sub> nastaven zpět na 21 % a měření bylo opakováno se zapnutým O<sub>2</sub>-FS na 4 s. Obě měření po 2 s a 4 s byla poté opakována pro zvýšení sFiO<sub>2</sub> z 21 % na 51 % ( $\Delta s\text{FiO}_2 = +30\%$ ). Okamžik zvýšení sFiO<sub>2</sub> a aktivace O<sub>2</sub>-FS byl pro následnou analýzu dat považován za čas nula. Měření byla prováděna pro úrovně pCPAP od 2 do 12 cmH<sub>2</sub>O v krocích po 2 cmH<sub>2</sub>O s CPAP ventilátorem Fabian nebo pro průtoky plynu odpovídající pCPAP ve stejných krocích s CPAP ventilátory s regulací objemu. Současně byl monitorován a zaznamenáván pCPAP dvěma metodami před a po aktivaci O<sub>2</sub>-FS. Tlak pCPAP byl zaznamenáván plicním simulátorem a zároveň byly ručně zaznamenávány hodnoty z displeje ventilátoru.

### 5.2.2 Zpracování a analýza dat

Celkové časové zpoždění nárůstu mFiO<sub>2</sub> bylo rozděleno na dvě části, čas 1 a čas 2, jak ukazuje příklad na obrázku 5.8. Čas 1 představuje základní zpoždění, kdy se mFiO<sub>2</sub> nemění, od času nula do okamžiku, kdy mFiO<sub>2</sub> začala stoupat. Naměřený čas 1 byl zkrácen o zpoždění vzorkování modulu E-COVX o 2,5 s. Čas 2 charakterizuje dobu trvání vzestupu mFiO<sub>2</sub>. V této části byl průběh mFiO<sub>2</sub> modelován jako exponenciální funkce

$$y(t) = a(1 - e^{-t/\tau}) + b,$$

kde  $t$  představuje čas (s). Hodnoty časové konstanty  $\tau$  a parametrů  $a$  a  $b$  byly nalezeny pomocí algoritmu pro prokládání křivek (Curve Fitting Toolbox, Matlab, MathWorks, Natick,



Obrázek 5.8: Příklad časového zpoždění nárůstu mFiO<sub>2</sub> po změně sFiO<sub>2</sub> z 21 % na 31 %. Celkové časové zpoždění se skládá z výchozího zpoždění (čas 1) a doby trvání nárůstu mFiO<sub>2</sub> (čas 2), která byla aproximována exponenciální funkcí. Průtok nastavený na CPAP ventilátoru byl 8 l/min.

USA), který poskytuje nejlepší aproximaci mFiO<sub>2</sub> ve smyslu metody nejmenších čtverců. Čas 2 byl odhadnut jako  $3\tau$  a snížen o 0,4 s zpoždění náběhu modulu E-COVX.

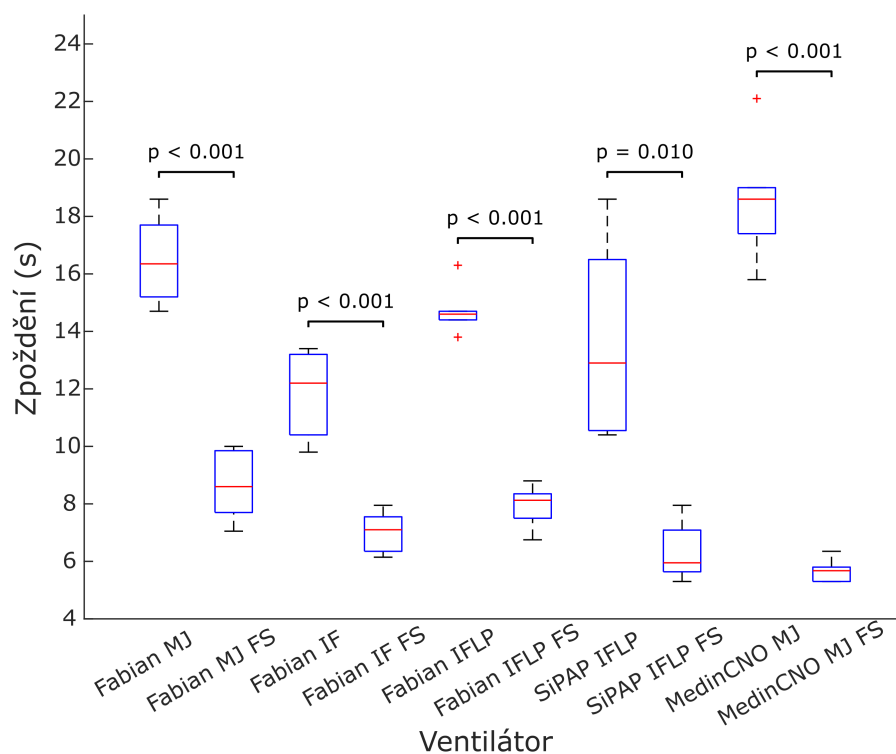
Výsledné celkové časové zpoždění bylo vypočteno jako suma času 1 a času 2 a vyhodnoceno pro každou kombinaci CPAP ventilátoru a příslušného aplikátoru,  $\Delta$ sFiO<sub>2</sub> a průtoku plynu. U měření s aktivovaným O<sub>2</sub>-FS bylo průměrováno celkové zpoždění obou konfigurací O<sub>2</sub>-FS (2 s a 4 s). Průměrný rozdíl v celkovém zpoždění s aktivovaným O<sub>2</sub>-FS a bez něj byl vyhodnocen párovým t-testem poté, co byla testována normalita dat pomocí Shapiro-Wilkova testu; hodnota  $p < 0,05$  byla považována za statisticky významnou. Data byla analyzována v programu Matlab R2021b (Mathworks, Natick, USA).

### 5.3 Výsledky

Prostřednictvím laboratorního experimentu byl hodnocen efekt O<sub>2</sub>-FS na dodávku kyslíku při zvýšení FiO<sub>2</sub> u tří různých novorozeneckých ventilátorů CPAP. Testováno bylo pět kombinací ventilátorů a aplikátorů. Ve všech konfiguracích bylo dosaženo významného zkrácení časového zpoždění dodávky kyslíku při použití O<sub>2</sub>-FS ve srovnání se standardní konfigurací ventilátorů, jak je znázorněno na obrázcích 5.9 a 5.10. Průměrné zkrácení časového zpoždění dodávky kyslíku pacientovi u všech použitých ventilátorů a aplikátorů bylo 8,0 s (3,7–16,3 s) při zvýšení FiO<sub>2</sub> o 10 % a 5,4 s (1,3–15,8 s) při zvýšení FiO<sub>2</sub> o 30 %. Největší rozdíl byl pozorován u ventilátoru MedinCNO, kde zpoždění při distribuci kyslíku pacientovi činilo až 20 s při standardní konfiguraci, ale při použití O<sub>2</sub>-FS se zkrátilo na 5 s. Menší rozdíl byl pozorován u ventilátoru Fabian se třemi různými rozhraními, kde je elektromechanický směšovač se dvěma rychlými proporcionálními ventily. Při ověřování ventilátoru Fabian s aplikátorem IFLP bylo pozorováno kratší zpoždění bez použití O<sub>2</sub>-FS než u jiných konfigurací téhož ventilátoru, a

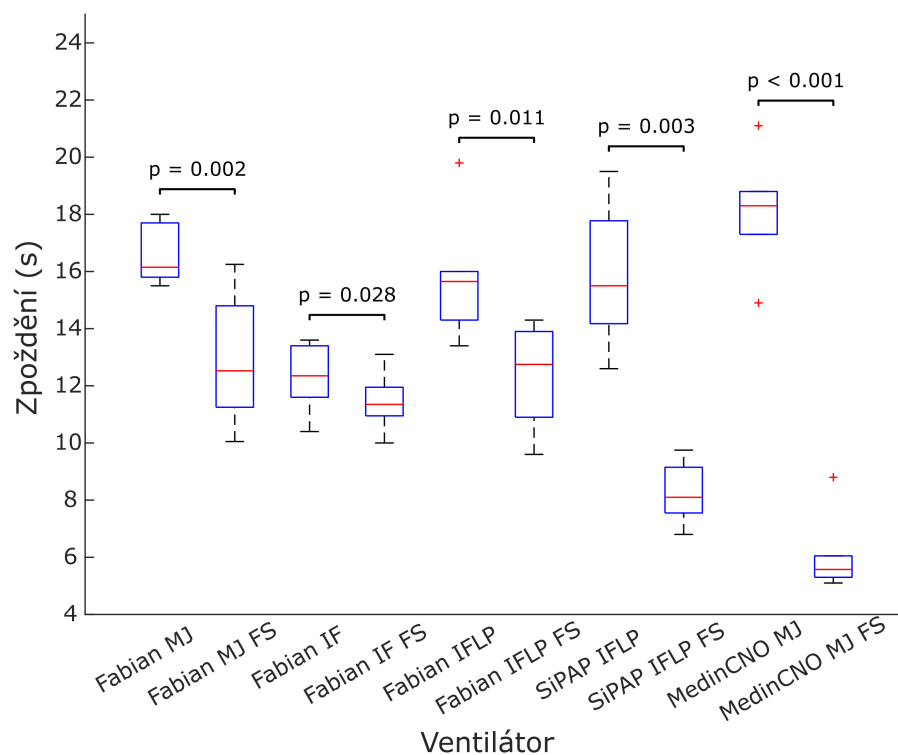


to z důvodu nutného nastavení vyššího průtoku ventilační směsi, který byl u této konfigurace nutný k udržení požadovaného pCPAP tlaku.



Obrázek 5.9: Zpoždění dodávky kyslíku při zvýšení  $\text{FiO}_2$  o 10 % bez  $\text{O}_2$ -FS a s  $\text{O}_2$ -FS. Fabian MJ-Fabian s aplikátorem Medijet, Fabian IF-Fabian s aplikátorem Infant Flow, Fabian IFLP-Fabian s aplikátorem Infant Flow Low Pressure, SiPAP IFLP-Vyaire SiPAP s aplikátorem Infant Flow Low Pressure, Medin MJ-Medin MedinCNO s aplikátorem Medijet. FS označuje konfiguraci s  $\text{O}_2$ -FS. Každý krabicový graf zobrazuje následující informace: medián (červená čára), dolní a horní kvartil (modré obdélníky), odlehle hodnoty (červené křížky) a minimální a maximální hodnoty, které nejsou odlehle (černé čáry).

Zvýšení pCPAP tlaku během aplikace přídatného průtoku kyslíku prostřednictvím  $\text{O}_2$ -FS je shrnuto v tabulce 5.4. Tlak pCPAP byl zvýšený po celou dobu, kdy byl v provozu  $\text{O}_2$ -FS. Medián hodnoty zvýšení pCPAP pro všechna měření byl 3,9  $\text{cmH}_2\text{O}$  s IQR rozmezím 3,0  $\text{cmH}_2\text{O}$  až 4,9  $\text{cmH}_2\text{O}$ .



Obrázek 5.10: Zpoždění dodávky kyslíku při zvýšení  $FiO_2$  o 30 % bez  $O_2$ -FS a s  $O_2$ -FS. Fabian MJ-Fabian s aplikátorem Medijet, Fabian IF-Fabian s aplikátorem Infant Flow, Fabian IFLP-Fabian s aplikátorem Infant Flow Low Pressure, SiPAP IFLP-Vyair SiPAP s aplikátorem Infant Flow Low Pressure, Medin MJ-Medin MedinCNO s aplikátorem Medijet. FS označuje konfiguraci s  $O_2$ -FS. Každý krabicový graf zobrazuje následující informace: medián (červená čára), dolní a horní kvartil (modré obdélníky), odlehle hodnoty (červené křížky) a minimální a maximální hodnoty, které nejsou odlehle (černé čáry).

Tabulka 5.4: Srovnání hodnot pCPAP naměřených ve ventilátoru Fabian, SiPAP a Medin CPAP (s různými aplikátory) bez  $O_2$ -FS (OFF) a s  $O_2$ -FS (ON). MJ-Medijet, IF-Infant Flow, IFLP-Infant Flow Low Pressure,  $\Delta p = pCPAP(O_2\text{-FS ON}) - pCPAP(O_2\text{-FS OFF})$  delta tlaku v okruhu ventilátoru CPAP. Tučně vyznačené hodnoty označují situaci, kdy pCPAP s  $O_2$ -FS ON překročil bezpečnostní limit ventilátoru.

CPAP	pCPAP (cmH <sub>2</sub> O)														
	MJ			Fabian			IFLP			SiPAP			Medin		
	OFF	ON	$\Delta p$	OFF	ON	$\Delta p$	OFF	ON	$\Delta p$	OFF	ON	$\Delta p$	OFF	ON	$\Delta p$
2	1,7	4,0	2,3	1,8	4,8	3,0	1,9	5,7	3,8	1,8	4,8	3,0	1,5	3,9	2,4
4	3,8	7,0	3,2	3,9	7,8	3,9	4,0	7,8	3,8	3,9	7,6	3,7	3,3	6,2	2,9
6	5,9	9,0	3,1	6,0	9,9	3,9	5,9	11,0	5,1	5,9	8,6	2,7	5,6	9,6	4,0
8	7,9	12,0	4,1	8,2	12,4	4,2	7,9	13,0	5,1	8,0	10,8	2,8	7,4	13,2	5,8
10	9,9	<b>15,0</b>	5,1	10,3	<b>15,0</b>	4,7	9,8	14,5	4,7	10,0	<b>11,7</b>	1,7	9,6	<b>15,4</b>	5,8
12	11,9	<b>17,0</b>	5,1	12,5	<b>16,8</b>	4,3	12,0	15,2	3,2	n/a	n/a	n/a	11,7	<b>18,4</b>	6,7

## 5.4 Diskuse O<sub>2</sub> Flush Systému

Tato část disertační práce se zaměřuje na zkrácení časového zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi po změně FiO<sub>2</sub> na ventilační podpoře. Byla dokázána proveditelnost technického řešení prostřednictvím prototypu zařízení O<sub>2</sub>-FS, který eliminuje časové zpoždění distribuce kyslíku. Předchozí studie zjistily významné časové zpoždění mezi změnou nastavené FiO<sub>2</sub> a skutečnou dodávkou kyslíku novorozeneckému pacientovi [60, 83]. V této části práce bylo dokázáno, že systém s řízeným elektromechanickým ventilem, který dodává dodatečný kyslík přímo do místa, kde se aplikátor neinvazivní ventilační podpory připojuje k okruhu ventilátoru, významně snižuje zpoždění distribuce kyslíku novorozeneckému pacientovi. Princip navrženého řešení lze rovnocenně uplatnit i pro případ invazivní ventilace. Zkrácení zpoždění distribuce kyslíku má význam také u manuálních i automatických zpětnovazebních řídicích systémů oxygenace. O<sub>2</sub>-FS by mohl pomoci běžným ventilátorům s manuálním řízením tam, kde není k dispozici automatické řízení. Při použití s manuálně řízeným ventilátorem pomůže udržet pacienta v normoxemickém rozmezí pomocí postupných malých dávek kyslíku, dokud nepřijde obsluhující osoba ventilátoru a nezmění frakci kyslíku. Mnoho studií popisuje rychlejší odezvu automatických systémů ve srovnání s manuálním nastavením [15]. Systém O<sub>2</sub>-FS však může zkrátit prodlevy, aby automatické systémy pracovaly ještě efektivněji. O<sub>2</sub>-FS by mohl pomoci lépe udržet normoxii u předčasně narozených novorozenců.

Dostupné zpětnovazební řídicí systémy upravují FiO<sub>2</sub> v intervalech 1–180 s a celková doba distribuce kyslíku se odhaduje na 50–110 s (jak je znázorněno na obr. 5.1). Zrychlení dodávky kyslíku o 5–15 s, což odpovídá přibližně 5–30% zkrácení celkové doby distribuce kyslíku, může pomoci i automatizovaným systémům lépe řídit oxygenaci předčasně narozených dětí, protože některé epizody desaturace lze zkrátit a zmírnit. Klinický význam používání O<sub>2</sub>-FS se liší podle konkrétního ventilátoru a jeho elektromechanického směšovače. Větší účinek by měl u ventilátoru MedinCNO s elektronicky řízeným směšovačem než u ventilátoru Fabian Therapy Evolution s jeho směšovačem řízeným dvěma proporcionálními ventily.

Prototyp zařízení byl ověřen s využitím celého spektra dostupných neinvazivních ventilátorů (CPAP) s doporučenými aplikátory v celém spektru nastavitelných tlaků (průtoků), včetně nízkého pCPAP, který má malý klinický význam. Naměřené prodlevy bez O<sub>2</sub>-FS odpovídaly prodlevám naměřeným v dřívější studii [60]. Lze konstatovat, že připojení systému ve vypnutém stavu nemá vliv na normální funkci CPAP ventilační podpory. Z technického hlediska je navíc systém O<sub>2</sub>-FS univerzálním modulem, který lze připojit i k invazivní ventilační podpoře, pokud je pacient zaintubován. V každém případě by měl být systém umístěn v blízkosti ventilátoru CPAP (jak bylo uplatněno v průběhu laboratorního ověření prototypu systému) nebo na držáku v blízkosti pacienta, protože každý další mrtvý prostor snižuje účinnost O<sub>2</sub>-FS. V budoucnu lze uvažovat o integraci hardwarové části do ventilátoru. Podobné technické řešení popsal pouze Rodriguez a kol., kde dodával dodatečný kyslík do Y-spojky ventilačního okruhu během invazivní ventilace dospělých pomocí přenosného kyslíkového koncentrátoru [85]. Ve zmíněné práci byla zkoumána nejúčinnější dodávka kyslíku pacientům

v situacích, kdy není k dispozici stlačený medicínální kyslík. Jako nejúčinnější metodu autoři vyhodnotili vstříkávání kyslíku do ventilačního okruhu před Y-spojku pomocí pulzního dávkování s korekcí dechového objemu. Tato studie se však nezabývala rychlostí dodávky kyslíku, ale pouze dosažením co nejvyššího podílu kyslíku pomocí kyslíkového koncentrátoru.

V průběhu experimentu bylo pozorováno zvýšení tlaku v okruhu ventilátoru způsobené vyšším průtokem ventilační směsi při zapnutí O<sub>2</sub>-FS. Zvýšení tlaku během aplikace přidávaného kyslíku se pohybovalo v rozmezí 3–4 cmH<sub>2</sub>O. Tento tlakový nárůst ve ventilačním okruhu může potenciálně přerušit apnoické pauzy, které jsou častou příčinou desaturačních epizod a hrát tak pozitivní roli. Je známo, že taktilní stimulace novorozenců vnějším tlakem je velmi účinná pro přerušování apnoických pauz a obnovení dechové aktivity předčasně narozených dětí [84, 86]. Existují ventilační systémy, které tento účinek využívají, například "ApneaCPAP mode" používaný ve ventilátorech MedinCNO, který automaticky zvyšuje průtok během apnoe a stimuluje dýchání takzvaným APAP (Automatic Positive Airways Pressure) [87]. V našich experimentech záviselo zvýšení tlaku ve ventilačním systému CPAP nejen na nastavené rychlosti průtoku plynu/tlaku, ale také na tlakově-průtokových charakteristikách rozhraní, v nichž se při daném průtoku plynu dosahuje různých tlaků CPAP, jak je popsáno v [88].

Během měření byl také pozorován rozdíl v účinnosti zkrácení časového zpoždění v závislosti na velikosti nastaveného průtoku plynu a tlaku v systému CPAP. Při nižších průtocích plynu byl účinek O<sub>2</sub>-FS výraznější, protože v důsledku působení O<sub>2</sub>-FS dochází ke zvýšení průtoku v prostoru aplikátoru. Bez O<sub>2</sub>-FS trvalo déle, než se k pacientovi dostala ventilační směs požadované frakce.

#### 5.4.1 Limitace

Z etických a bezpečnostních důvodů nebylo možné systém ověřit na předčasně narozených novorozencích. Byl použit plicní simulátor novorozence s nastavenými příslušnými parametry pro předčasně narozené dítě. V průběhu simulací bylo dosaženo požadovaného zkrácení zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi a ověření nového technického řešení ve smyslu ověření prototypu zařízení (proof-of-concept). Nicméně žádný simulátor nenahrazuje realitu zcela věrohodně z důvodu komplexnosti a složitosti všech procesů. Laboratorní ověření neukázalo (a ani to nemělo za cíl), jak navrhovaný systém spolupracuje se skutečným pacientem.

Během experimentu nebyl používán zvlhčovač ventilační směsi, protože simulátor plic nemůže pracovat se směsí plynů s nasycenou vodní párou. Zvlhčovač by zvětšil objem ventilačního okruhu a tím by se prodloužila časová prodleva změny FiO<sub>2</sub> bez O<sub>2</sub>-FS. Z toho vyplývá, že výsledky pro konfiguraci bez použití O<sub>2</sub>-FS prezentují nejrychlejší odezvu ventilátorů CPAP na změnu FiO<sub>2</sub>. Lze očekávat větší rozdíly mezi zpožděním bez použití O<sub>2</sub>-FS a s použitím O<sub>2</sub>-FS ve prospěch O<sub>2</sub>-FS, protože zvlhčovač zvětšující mrtvý prostor by nijak neovlivňoval průběh s použitím O<sub>2</sub>-FS. Objem kyslíku dodávaný O<sub>2</sub>-FS je malý a v klinické praxi by nedošlo k poškození pacienta při používání bez předchozího zvlhčení.

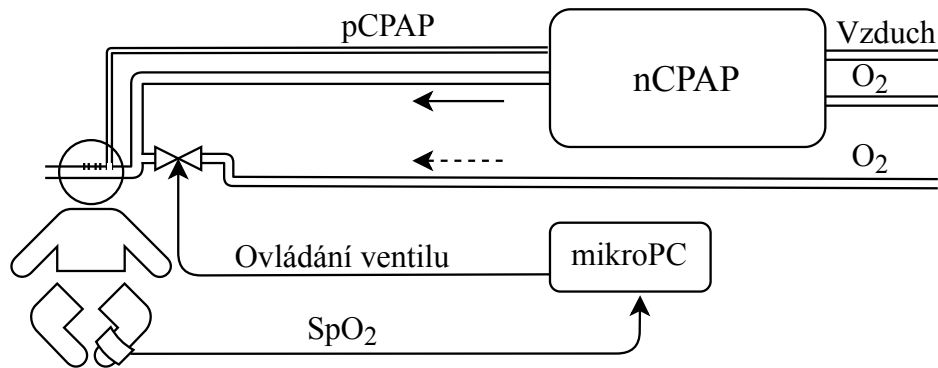
Pro účely testování byly škrtecí ventily nastaveny na optimální provoz při CPAP tlaku 6–8 cm H<sub>2</sub>O, který je nejobvykleji používaný v klinické praxi. Zapnutí O<sub>2</sub>-FS při nejvyšších CPAP tlacích 10–12 cmH<sub>2</sub>O tak v některých případech vedlo k překročení bezpečnostního limitu tlaku a ventilační podpora byla na krátkou dobu automaticky ventilátorem přerušena. V takovém případě účinek O<sub>2</sub>-FS vymizel dříve, než ventilátor obnovil svou funkci a obnovil pozitivní přetlak. Nicméně cílem této části disertační práce bylo navrhnout prototyp funkčního systému pro snížení zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi, nikoli optimalizovat systém pro konkrétní ventilátor a každé jeho možné nastavení. K odstranění tohoto nedostatku by bylo nutné použít elektronické škrtecí ventily a jejich softwarové nastavení pro požadované tlaky (průtoky) s ohledem na konkrétní typ ventilátoru.

Měření při nízkých průtocích/tlacích vedlo k překročení požadované hodnoty frakce kyslíku, jak je znázorněno na obr. 5.8. Změna nastavené hodnoty FiO<sub>2</sub> z 10 % na 31 % při tlaku 2 cmH<sub>2</sub>O vedla k tomu, že měření skutečné frakce kyslíku dosáhlo na velmi krátkou dobu 2–3 s hodnoty 50 % a poté se ustálilo na nastavené hodnotě FiO<sub>2</sub>. Objem kyslíku dodávaného systémem O<sub>2</sub>-FS se obvykle pohyboval mezi 60 a 120 mL, což představuje pouze 20 % celkového objemu dodávaného po dobu 2–4 s. Lze předpokládat, že toto překmitnutí by nemělo žádný nepříznivý klinický účinek vzhledem ke krátké době a velmi malému množství přebytečného kyslíku vzhledem k celkovému množství ventilační směsi dodané pacientovi. Překročení lze lépe popsat funkcí odezvy druhého řádu než exponenciálou. Byl preferován exponenciální popis vzhledem k tomu, že byl použit v předchozích studiích [43, 60, 83], a pro tuto studii byl překmit považován za relativně nedůležitý ve srovnání s dobou nárůstu popsanou časovou konstantou.

#### 5.4.2 Další vývoj

Další vývoj předloženého konceptu lze zvažovat v několika směrech. Zprvce lze systém optimalizovat pro konkrétní ventilátor a aplikátor, aby se předešlo nedostatkům souvisejícím se synchronizací a překročením požadované frakce kyslíku. Prakticky by O<sub>2</sub>-FS využil datovou komunikaci s ventilátorem k získání informací o aktuálním průtoku, tlaku a nastavení FiO<sub>2</sub> nebo by mohl být integrován do automatizovaného systému řízení FiO<sub>2</sub>. Elektronicky řízené škrtecí ventily by mohly upravovat objemový průtok kyslíku prostřednictvím O<sub>2</sub>-FS podle aktuálního průtoku ventilační směsi ve standardním okruhu ventilátoru a průtok kyslíku dodávaný O<sub>2</sub>-FS by se mohl lépe přizpůsobit nastaveným tlakům a průtokům CPAP ventilátoru. Díky tomu by nebyla překročena požadovaná hodnota FiO<sub>2</sub> a nedocházelo by k neadekvátnímu zvýšení tlaku v aplikátoru.

Alternativně lze použít další myšlenku, a to udělat z O<sub>2</sub>-FS plně automatický systém, jako je schematicky popsáno na obrázku 5.11. O<sub>2</sub>-FS by mohl být propojen s pulzním oxymetrem. Na základě údajů SpO<sub>2</sub> by systém vyhodnotil, zda je nutné zvýšit FiO<sub>2</sub>, a v případě potřeby by dávkoval malé množství kyslíku během počáteční desaturace a tím zabránil epizodě hluboké desaturace a případně ukončil apnoickou pauzu. Toto řešení by mohlo být velmi přínosné zejména v rozvojových zemích a v místech, kde nejsou dostatečné prostředky na nákup plně



Obrázek 5.11: Schématické zapojení O<sub>2</sub>-FS s automatickým řízením.

automatických systémů řízení oxygenace a kde nadměrné či nedostatečné řízení oxygenace způsobuje zvýšenou morbiditu a mortalitu. V případě ventilátorů s automatickým řízením se zpětnou vazbou by O<sub>2</sub>-FS mohl pomoci lépe překonat čas do dalšího zásahu regulátoru, který může být až 30 s, a další zpoždění v jejich ventilačním okruhu.

## 5.5 Dílčí závěr

Koncepce O<sub>2</sub>-FS řeší obecný problém zpoždění distribuce kyslíku novorozenci. O<sub>2</sub>-FS je univerzální doplněk k neinvazivní ventilační podpoře, který není na současném trhu k dispozici. Takový modul může rozšířit funkci běžného ventilátoru s manuálním nebo automatickým ovládním a urychlit změnu frakce kyslíku v dýchacích cestách na požadovanou úroveň. V této studii ověřující koncepci prototyp O<sub>2</sub>-FS snížil zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi a zároveň přidal možnost automatické eliminace nebo přerušení apnoických pauz v důsledku krátkodobých změn tlaku. Bylo by však nezbytné tato zjištění ověřit během klinického testování další verze systému. Navržený prototyp O<sub>2</sub>-FS není komerčně dostupný, a proto je zapsán jako užitečný vzor číslo 35063 pro ochranu technického řešení, viz příloha B.

## 6 Matematický popis přeměny HbF na HbA

Fetální hemoglobin je hlavní transportní protein lidského plodu během posledních sedmi měsíců vývoje v matčině děloze a ve větším množství zůstává u novorozenců během prvních dvou až čtyř měsíců života. Funkčně se od dospělého hemoglobinu liší zejména vyšší afinitou kyslíku, díky čemuž má vyvíjející se plod lepší přístup ke kyslíku z krevního řečiště matky [62]. Vysoká afinita kyslíku ve fetální krvi, která má v placentě svůj význam, není výhodná pro postnatální život. Nízká hodnota  $p_{50}$  snižuje rychlost difuze kyslíku do tkání, přičemž novorozenci mají větší nároky na kyslík, než je tomu u plodu, nehledě na aktivitu a podmínky okolního prostředí [89]. Obecně platí, že u předčasně narozených novorozenců s nižší porodní hmotností je nižší počet erytrocytů, nižší  $p_{50}$  a vyšší množství fetálního hemoglobinu [11, 61]. Novorozenec narozený v normálním termínu má 60–80 % HbF. Během prvního roku života klesne množství HbF na cca 1 %, které zůstává v organismu člověka po celý zbytek života.

Sigmoidální charakter OHDC je znázorněn na obrázku 6.1. Původní matematický popis OHDC podal Severinghaus [90], který ve svém článku představil tzv. kalkulátor krevních plynů. Siggaard-Andersen vytvořil algoritmus sestávající z 54 matematických rovnic, který na základě analýzy krevních plynů zjišťuje parametry, jako je 2,3-DPG, respirační kvocient, energetický metabolismus, srdeční výdej,  $p_{50}$  a další [91].

Bard v [92, 93] popsal malý vliv 2,3-DPG a pH na posun OHDC na rozdíl od poměru hemoglobinů v závislosti na gestačním věku u předčasně narozených novorozenců. Studie také popisují, že předčasný porod nebo závislost na ventilační podpoře a kyslíku nehraje roli ve vývoji poměru hemoglobinů [92, 93]. K reaktivaci syntézy HbF však může dojít v případech těžké anémie nedonošených. Kvůli těmto závažným onemocněním jsou často nutné krevní transfuze [94]. Dosud nikdo nepopsal dynamické změny převodního poměru hemoglobinu u nedonošených novorozenců včetně skokových změn po krevní transfuzi matematickým modelem. Žádný matematický model předčasně narozeného novorozence, na kterém by bylo možné založit nebo testovat algoritmy pro systémy zpětnovazebního řízení oxygenace neobsahuje informace o dynamickém vývoji poměru hemoglobinů. Modely obsahují pouze izolované konstantní hodnoty, jako například zdokonalený Morozoffův model [57, 58]. Stejně tak žádný z výrobců ventilátorů zajišťujících automatickou kontrolu oxygenace novorozenců nevyžaduje informace o gestačním věku, hmotnosti nebo krevní transfuzi jako vstupní parametry pro zpřesnění a individualizaci algoritmu, který řídí adekvátní oxygenaci novorozence.

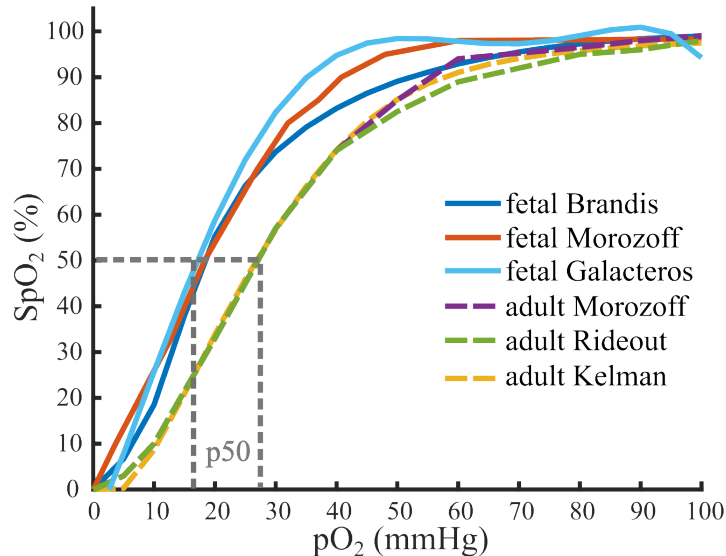
Cílem této části disertační práce bylo popsat, jak se mění poměr fetálního a adultního hemoglobinu v závislosti na věku a hmotnosti novorozence.

### 6.1 OHDC verze v matematických modelech

Parametr dospělého a fetálního hemoglobinu je v matematickém modelu [57, 58] oxygenace předčasně narozeného novorozence uvažován jako konstantní binární hodnota a je popsán pomocí OHDC křivky.

V matematických modelech se používá několik aproximací křivek pro OHDC. V původní Morozoffově verzi [57] je popsán pomocí čtyř sad hodnot  $\text{PaO}_2\text{-SaO}_2$ , které jsou okomentovány jako „neonate dissociation curve“, „pulmed3.m adult dissociation curve“, „original adult dissociation curve“ a „Rideouts adult curve“. Původní křivka vychází z modelu Severinghause [90].

Vzhledem k výpočetní náročnosti se často používají zjednodušené modely nebo vyhledávací tabulky (look-up tabulky) vytvořené z diskrétních hodnot  $\text{pO}_2$  a  $\text{SO}_2$ . Pro adultní hemoglobin se používají křivky popsané Kelmanem [95], Rideoutem [57] a Morozoffem [57]. Křivku OHDC pro fetální hemoglobin popsal Morozoff [57] a zdrojová data pro její konstrukci byla použita ze studie Brandise [96] a Galacterose [97]. Srovnání všech těchto křivek OHDC je uvedeno na obrázku 6.1. Je možné pozorovat velmi podobné OHDC křivky používané pro popis adultního hemoglobinu. U fetálního hemoglobinu se křivky rozcházejí v oblasti největší změny (tzv. knee region), a výsledky simulace tak závisí na tom, která konkrétní křivka je použita. Rozdíl v  $\text{pO}_2$  se při  $\text{p50}$  pohybuje od 17 do 27 mmHg.

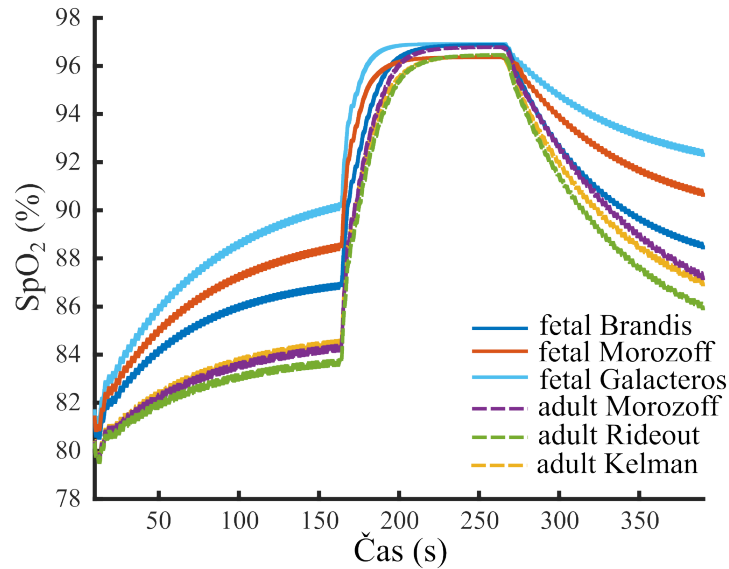


Obrázek 6.1: Porovnání OHDC křivek používaných v matematickém modelu oxygenace předčasně narozeného novorozence s vyznačenými hodnotami  $\text{p50}$ .

Při provádění matematických simulací pomocí modelů založených na [57, 58] bylo zjištěno, že použití různých křivek OHDC významně ovlivňuje výsledné výstupní hodnoty periferní saturace kyslíkem ( $\text{SpO}_2$ ) při zachování ostatních parametrů (viz obrázek 6.2). Rozdíl mezi zobrazenými hodnotami  $\text{SpO}_2$  je až 7 %, což je více než obvyklá přesnost pulzních oxymetrů (2 %). Takový rozdíl by ovlivnil nastavení ventilace a množství podávaného kyslíku při řízení oxygenace předčasně narozeného novorozence, a proto by měl být zohledněn i v modelech oxygenace předčasně narozených novorozenců.

Jak je uvedeno na obrázku 6.1, největší rozdíl v naměřené saturaci kyslíkem při stejném  $\text{pO}_2$  s různými poměry hemoglobinu je v oblasti okolo 80 %  $\text{SpO}_2$ , kde i malý posun v  $\text{pO}_2$  způsobuje





Obrázek 6.2: Porovnání hodnot  $SpO_2$  po provedení simulace s různými parametry pro OHDC křivky (různé zastoupení HbA a HbF). V průběhu simulace bylo navýšeno  $FiO_2$  o 25 % v čase 150 s. Ostatní parametry byly zachovány na původních hodnotách.

poměrně velkou změnu  $SpO_2$ . To naznačuje, že je třeba dále zkoumat a zdokonalovat modely oxygenace předčasně narozených novorozenců, na jejichž základě se vyvíjejí a testují systémy automatického řízení se zpětnou vazbou. Proto byl proveden průzkum dostupné literatury pro získání klinických dat, ze kterých by bylo možné vypracovat dynamický matematický popis změn poměru hemoglobinů u nedonošených novorozenců.

## 6.2 Dostupná klinická data

Byly vyhledány články, které obsahují informace o poměru hemoglobinů u předčasně narozených novorozenců. Byla použita vyhledávací strategie s použitím kombinace klíčových slov uvedených v tabulce 6.1. Celkem bylo vyhledáno 36 článků, které odpovídaly kritériím z hlediska tématu a obsahu. Patnáct článků obsahovalo požadované informace prezentované v tabulkách nebo grafech. Pokud byly odpovídající požadované informace obsaženy v grafech, konkrétní číselné hodnoty byly získány pomocí softwarových nástrojů [98].

Tabulka 6.1: Klíčová slova v originálním znění a s českým překladem použítá při vyhledávací strategii pro získání informací o poměru hemoglobinů u předčasně narozených novorozenců.

Keyword (originál)	Klíčové slovo
preterm infants	předčasně narození novorozenci
fetal hemoglobin	fetální hemoglobin
hemoglobin ratio	poměr hemoglobinů
blood transfusion	krvní transfuze
fetal hemoglobin development	vývoj fetálního hemoglobinu

V Tabulce 6.2 jsou uvedeny hlavní výsledky ze studií zabývajících se množstvím a poměrem fetálního a dospělého hemoglobinu v závislosti na gestačním stáří a hmotnosti novorozence. Jednotlivé studie měly různý primární cíl: Delivoria-Papadopoulos a kol. [99] zkoumali vztah hypoxických epizod u novorozenců vzhledem k HbF a koncentraci DPG. Fagan a kol. [100] se zabývali vztahem zastoupení HbF při narození a rizikem syndromu náhlého úmrtí novorozence (SIDS, Sudden Infant Death Syndrome) a dalšími vlivy jako je kouření matky během těhotenství, rasa, druhé těhotenství, požívání alkoholu a drog. Wilson a kol. [101] se zabývali vývojem matematického modelu, který pomocí parametru HbF a dalších odhadne postnatální gestační věk novorozence. Další studie měly různý cíl včetně porovnání metod měření poměru hemoglobinů. Proto jsou data nekonzistentní, avšak shrnují podstatu vývoje fetálního hemoglobinu u předčasně narozených novorozenců. V tabulce je u každého autora uveden časový harmonogram odběru, či vyhodnocování vzorků a k tomu odpovídající hodnoty procentuálního zastoupení HbF. Ve studii Delivoria-Papad. a kol. [99] byly prezentovány vzorky identických novorozenců v pravidelných časových intervalech. V práci Fagana [100] se jedná o odběry u různých novorozenců ve stejném gestačním stáří. Povaha údajů je velmi nehomogenní vzhledem k rozdílným přístupům v jednotlivých studiích a samotné interpretaci. V této tabulce nejsou uvedeny hodnoty poměru hemoglobinů v závislosti pouze na gestačním věku, nebo hmotnosti, přestože takových studií je nejvíce, všechna data z dostupných článků jsou na přiloženém CD v souboru *Hb\_DostupnaDataLiteratura.txt*.

Při přeměně fetálního hemoglobinu na dospělý hemoglobin hraje významnou roli krevní transfuze. Halleux a Shiao [102, 103] popsali proces přeměny ve svých studiích. Halleux se zabýval vlivem krevní perfuze na křivku OHDC u předčasně narozených novorozenců během prvního týdne života. Výsledky této práce jsou shrnuty v tabulce 6.3, kde je uvedeno procento HbF před a po transfuzi a odpovídající hodnoty p50. Hlavním cílem práce Shiao a kol. bylo prozkoumat přesnost měření HbF pomocí hemoxymetru. Jako standard byla použita vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC).

Tabulka 6.2: Hlavní charakteristiky a výsledky studií zabývajících se HbA a HbF u novorozenců s parametry gestačního stáří a hmotnosti.

Studie	Rok	Hodnoty % HbF v příslušném vývojovém období						
		1–2 (d)	5–8 (d)	2–3 (t)	4–5 (t)	6–9 (t)	9–10 (t)	
Delivoria-Papad. [99]	1971	< 1 kg	-	-	83,0	81,0	87,1	78,1
		1–1,5 kg	86,6	84,4	83,3	85,2	77,2	77,0
			± 3,1	± 3,8	± 5,1	± 2,3	± 1,9	-
		1,5–2 kg	87,2	79,4	80,6	75,8	67,5	-
			± 3,6	± 5,0	± 5,8	± 7,8	± 6,2	-
		2–2,5 kg	76,8	77,7	76,9	-	43	-
		± 5,4	± 6,3	± 4,7	-	-	-	
Fagan [100]	1995		24–25 (t)	26–27 (t)	28–29 (t)	30–31 (t)	32–33 (t)	34–35 (t)
		< 2.5 kg	94,07	90,65	89,33	88,53	85,06	86,39
		2.5–3 kg	-	-	-	-	76,6	85,43
		3–3.5 kg	-	-	-	-	-	81,53
		3.5–více kg	-	-	-	-	-	-
			36–37 (t)	38–39 (t)	40–41 (t)	42–43 (t)	> 44 (t)	
		< 2.5 kg	83,11	79,95	78,89	-	-	
		2.5–3 kg	82,52	79,49	75,54	69,25	76,25	
		3–3.5 kg	81,89	78,47	75,75	73,36	73,88	
3.5–++ kg	81,89	78,51	75,18	72,65	74,67			
Wilson [101]	2016		< 34 (t)	34–37 (t)	> 37 (t)			
		hmotnost (g)	1736	2682	3426			
			92	89	82			

Zkratky: (d) – den, (t) – týden, (m) – měsíc.

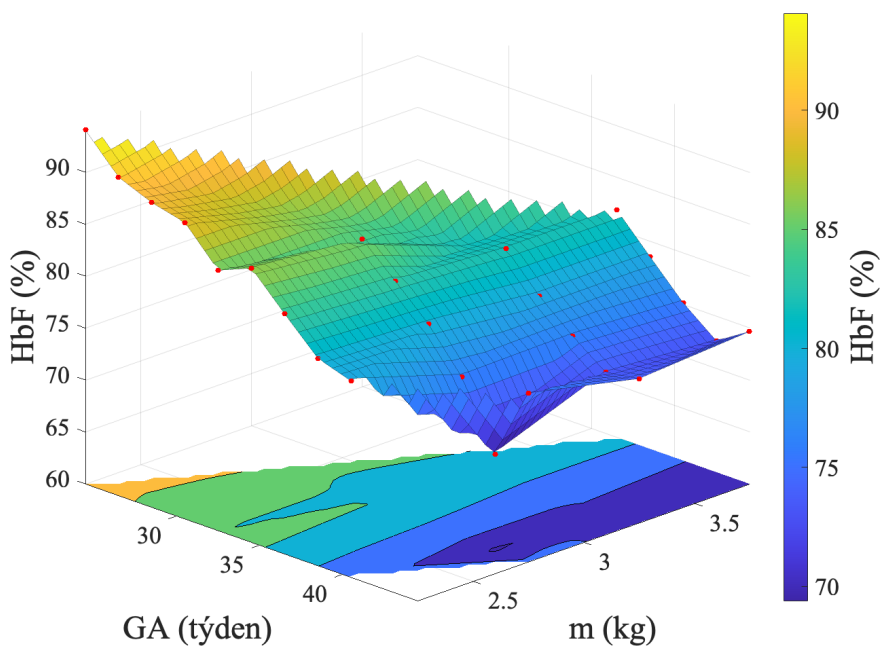
Hodnoty jsou ve formátu střední hodnota ± směrodatná odchylka (pokud studie taková data poskytovala).

Tabulka 6.3: Hodnoty fetálního hemoglobinu a p50 před a po transfuzi u předčasně narozených novorozenců [103]

Informace o pacientech		Před transfuzí		Po transfuzi	
GA (týden)	m (g)	HbF (%)	p50 (mmHg)	HbF (%)	p50 (mmHg)
23	645	-	-	-	19,6
24	605	-	19,0	-	-
24	670	92,9	18,0	50,8	22,0
24	770	92,2	18,7	-	-
25	535	94,6	18,0	36,6	21,0
25	695	-	-	36,0	21,7
25	695	94,2	18,6	-	-
26	900	92,0	17,0	42,4	19,5
26	915	92,1	19,5	43,5	21,5
27	785	-	-	46,1	21,7
27	875	92,1	19,0	-	-

### 6.3 Odhad průběhu HbF jako funkce hmotnosti a gestačního věku

Na obrázku 6.3 je zobrazen 3D plošný graf vytvořený jednotlivými body zastoupení fetálního hemoglobinu v závislosti na hmotnosti a gestačním věku z homogenních dat. Zdrojová data pro tento model byla získána z článku Fagana a kol. [100]. Graf byl vytvořen aproximací (interpolací) jednotlivých bodů v programovém prostředí Matlab R2021b (Mathworks, USA).



Obrázek 6.3: Body (červeně) proložené plochou popisující poměr hemoglobinu plodu k hmotnosti a gestačnímu věku. Zdrojová data z [100].

### 6.4 Diskuse přeměny HbF na HbA

Komplexní modely oxygenace předčasně narozených novorozenců v současnosti předpokládají konstantní poměr hemoglobinů. Matematický model, který popisuje závislost poměru hemoglobinu na gestačním věku a hmotnosti novorozence (jako matematickou 3D funkci) přispěje k optimalizaci a zpřesnění komplexních modelů. Změny v poměru HbF/HbA způsobují posun v OHDC, a tím i afinitu ke kyslíku, což může vyžadovat úpravu kyslíkové terapie. Součástí modelu by měl být také vstupní parametr s informací o podání krevní transfuze, která vede k související skokové změně poměru hemoglobinů.

Tato část disertační práce popisuje nezanedbatelnou změnu posunu OHDC křivky v závislosti na poměru fetálního hemoglobinu, která byla prokázána simulacemi pomocí modelu oxygenace předčasně narozeného novorozence. V návaznosti na toto zjištění byl proveden přehled dostupné literatury a údajů o výsledcích týkajících se poměru hemoglobinů v závislosti na gestačním věku a hmotnosti předčasně narozených novorozenců. Vzhledem k nedostatečným

údajům v dostupných studiích však není zatím možné tento vztah vyjádřit jako matematickou 3D funkci v celém rozsahu hmotností s dostatečnou jistotou, zejména protože chybí hodnoty pro novorozence s porodní hmotností pod 1,5 kg a s gestačním věkem do 28. týdne. Výsledky studií popisující vliv transfuze na poměr HbF a p50 u nezralých novorozenců ukazují změnu HbF z 92,9 % na 42,6 % a p50 z 18,5 mmHg na 21,0 mmHg [103]. Jedná se tedy o klinicky významnou změnu hodnot SpO<sub>2</sub> a p50. Proto by měl model také zároveň dynamicky reagovat na posun OHDC křivky po podání transfuze. S tím souvisí následné adekvátní nastavení oxygenoterapie. Systémy automatického řízení se zpětnou vazbou by měly být vyvíjeny s novou informací o vstupním parametru o podání transfuze, a tedy i o odpovídajícím přepočtu HbF.

## 6.5 Dílčí závěr

Hlavním zjištěním této části disertační práce je nutnost provedení klinické studie, která by shromáždila údaje o poměru hemoglobinu v závislosti na gestačním věku a hmotnosti předčasně narozených dětí. Na základě těchto údajů lze vyvinout a ověřit matematickou 3D funkci, která dynamicky popíše vývoj HbA a HbF u předčasně narozených novorozenců a pomůže zpřesnit modely pro automatické zpětnovazební řídicí systémy. V reakci na tato zjištění byl v lednu 2023 zahájen systematický sběr vybraných parametrů z výsledků analyzátoru krevních plynů u předem definovaných pacientů na Neonatologické oddělení s JIRP, Gynekologicko-porodnické kliniky ve VFN v Praze. Výzkumný návrh je uveden v příloze E.

## 7 Přínos pro biomedicínské inženýrství

Tato disertační práce se zabývá třemi hlavními směry optimalizace oxygenace nedonošených novorozenců. Společným tématem je automatické zpětnovazební řízení oxygenace předčasně narozených dětí. V současné době je stále prostor pro vylepšování automatických systémů zejména v oblasti, kde byly zjištěny nedostatky, jak je popsáno v kapitole zabývající se eliminací časového zpoždění distribuce kyslíku. V případě automatických řídicích systémů na porodní sály není dostupné řešení s uživatelsky předdefinovanými profily, které by bylo možné komerčně získat.

Disertační práce je založena na kombinaci postupů z oblasti biomedicínského inženýrství, zejména návrhu a konstrukci HW a SW prostředků, s přesahem do klinické oblasti. Výsledky mohou mít v budoucnu vliv na zvýšení kvality poskytované péče a snížení nežádoucích účinků souvisejících s aplikací kyslíku u neonatologických pacientů v perinatologických centrech. O aktuálnosti a potřebnosti řešení těchto témat svědčí i například náplň letošní 16. Evropské konference o dětské a novorozenecké ventilaci (EPNV), kde je jeden celý blok věnován automatickým zpětnovazebním řídicím systémům oxygenace a jejich klinickému využití.

- Přínosem automatického zpětnovazebního řídicího systému oxygenace na porodní sály s profilováním  $SpO_2$  je sjednocení přístupu dávkování kyslíku mezi jednotlivými novorozenci, úspora času ošetřujícího personálu a delší doba strávená v normoxémické oblasti v prvních minutách života po porodu, které mají významný vliv na další vývoj zdravotního stavu novorozence.
- Přínosem vytvořeného unikátního  $O_2$ -FS je návrh technického řešení, které umožňuje zkrácení zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi a zároveň možnost automatické eliminace či přerušování apnoických pauz, což oboje přispěje k lepšímu řízení optimální oxygenace novorozence na NICU.
- Přínosem vytvoření modelu popisujícího vztah poměru hemoglobinů vůči gestačnímu stáří a hmotnosti bude optimalizace a zpřesnění komplexního modelu oxygenace předčasně narozeného novorozence. Po implementaci modelu jako základu pro automatický zpětnovazební řídicí systém přibude kromě dynamické hodnoty HbF podle hmotnosti a gestačního stáří také binární parametr s informací o podání transfuze, protože tato skutečnost ovlivní poměr HbF/HbA a následně posun OHDC a afinitu ke kyslíku. Díky tomu bude dosaženo personalizovaného nastavování oxygenoterapie podle potřeb konkrétního novorozence.

## 8 Závěr

Disertační práce se zabývala třemi směry optimalizace oxygenace nedonošených novorozenců.

V první části byl popsán návrh a realizace automatického zpětnovazebního řídicího systému pro porodní sály s uživatelsky definovaným průběhem požadovaných rozmezí  $SpO_2$  a  $FiO_2$ . Systém byl ověřen v několika krocích pomocí SW a HW prostředků a na biomodelu králíka. Výsledky ukazovaly, že se jedná o použitelný experimentální prototyp, jehož výhodou je otevřenost systému, možnost úprav parametrů či příprava a testování nového algoritmu.

V druhé části byl popsán návrh a realizace systému pro zkrácení fyzického zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi. Systém byl ověřen v laboratorních podmínkách a výsledky ukazovaly statisticky významné zkrácení fyzického zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi při použití tohoto systému proti uspořádání bez tohoto systému.

V třetí části byl popsán vztah přeměny fetálního hemoglobinu na dospělý z dostupné literatury. Zároveň zde byla popsána skoková změna poměru hemoglobinů po podání krevní transfuze. Výsledky analýzy sloužily jako podklad pro probíhající sběr klinických dat a plánovanou studii. Matematický popis přeměny hemoglobinů pomůže v individualizaci a optimalizaci oxygenoterapie pro ohroženou skupinu předčasně narozených novorozenců.

## Reference

- [1] DI STEFANO, Lydia Mietta et al. Viability and thresholds for treatment of extremely preterm infants: survey of UK neonatal professionals. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2021, roč. 106, č. 6. DOI: 10.1136/archdischild-2020-321273.
- [2] Obstetric Care Consensus No. 6: Periviable Birth. *Obstetrics & Gynecology*. 2017, roč. 130, č. 4. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002352.
- [3] HOWSON, Christopher P. et al. Born Too Soon: Preterm birth matters. *Reproductive Health*. 2013, roč. 10, č. S1. DOI: 10.1186/1742-4755-10-S1-S1.
- [4] STOLL, Barbara J. et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015, roč. 314, č. 10. DOI: 10.1001/jama.2015.10244.
- [5] GLASS, Hannah C. et al. Outcomes for Extremely Premature Infants. *Anesthesia & Analgesia*. 2015, roč. 120, č. 6. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000705.
- [6] LAMBERSKÁ, T. Resuscitace a stabilizace extrémně nezralých novorozenců, in *Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN*. 2019, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta: Praha.
- [7] KUDRNA, P. Přístrojová technika pro terapii extrémně nezralých novorozenců, in *Fakulta biomedicínského inženýrství*. 2021: Kadno.
- [8] LAMBERSKÁ, Tereza a Jan SMÍŠEK. Základní statistika a výsledky péče o nezralé novorozence v České republice. 2020 [online]. Dostupné z: <https://www.nedoklubko.cz/2020/10/29/zakladni-statistika-a-vysledky-pece-o-nezrale-novorozence-v-ceske-republice/>.
- [9] BELL, Edward F. et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *JAMA*. 2022, roč. 327, č. 3. DOI: 10.1001/jama.2021.23580.
- [10] SHARMA, Alok, Simon FORD a Jennifer CALVERT. Adaptation for life: a review of neonatal physiology. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2014, roč. 15, č. 3. DOI: 10.1016/j.mpaic.2014.01.002.
- [11] POLIN, Richard A., William W. FOX a Steven H. ABMAN, eds. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011.
- [12] MADAR, John et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation*. 2021, roč. 161. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.014.



- [13] DAVIS, Ryan P. a George B. MYCHALISKA. Neonatal pulmonary physiology. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2013, roč. 22, č. 4. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2013.10.005.
- [14] SOLA, Augusto a Sergio GOLOMBEK. Oxygen Saturation Monitoring in Neonatal Period. In: BUONOCORE, Giuseppe, Rodolfo BRACCI a Michael WEINDLING, eds. *Neonatology*. Cham: Springer International Publishing, 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-18159-2\_291-1.
- [15] DANI, Carlo. Automated control of inspired oxygen (FiO<sub>2</sub>) in preterm infants: Literature review. *Pediatric Pulmonology*. 2019, roč. 54, č. 3. DOI: 10.1002/ppul.24238.
- [16] LAKSHMINRUSIMHA, S et al. Oxygen targeting in preterm infants: a physiological interpretation. *Journal of Perinatology*. 2015, roč. 35, č. 1. DOI: 10.1038/jp.2014.199.
- [17] HUIZING, Maurice J. et al. Pulse oximeter saturation target limits for preterm infants: a survey among European neonatal intensive care units. *European Journal of Pediatrics*. 2017, roč. 176, č. 1. DOI: 10.1007/s00431-016-2804-9.
- [18] KAPADIA, Vishal a Ju Lee OEI. Optimizing oxygen therapy for preterm infants at birth: Are we there yet? *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2020, roč. 25, č. 2. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101081.
- [19] ZOBAN, Petr a Jiří BIOLEK. Léčba kyslíkem. Česká neonatologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně: Doporučené postupy v neonatologii. 2007.
- [20] SOLA, Augusto et al. Safe oxygen saturation targeting and monitoring in preterm infants: can we avoid hypoxia and hyperoxia? *Acta Paediatrica*. 2014, roč. 103, č. 10. DOI: 10.1111/apa.12692.
- [21] MILNER, Q. J. W. a G. R. MATHEWS. An assessment of the accuracy of pulse oximeters: Accuracy of pulse oximeters. *Anaesthesia*. 2012, roč. 67, č. 4. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2011.07021.x.
- [22] PICHLER, Gerhard et al. Cerebral regional tissue Oxygen Saturation to Guide Oxygen Delivery in preterm neonates during immediate transition after birth (COSGOD III): multicentre randomised phase 3 clinical trial. *BMJ*. 2023. DOI: 10.1136/bmj-2022-072313.
- [23] GÜLCAN KERSIN, Sinem et al. Regional pulmonary oxygen saturations immediately after birth. *Early Human Development*. 2022, roč. 166. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2022.105552.
- [24] POETS, Christian F et al. The Relationship between Bradycardia, Apnea, and Hypoxemia in Preterm Infants. *Pediatric Research*. 1993, roč. 34, č. 2. DOI: 10.1203/00006450-199308000-00007.

- [25] PICONE, Simonetta, Roberto AUFIERI a Piermichele PAOLILLO. Apnea of prematurity: challenges and solutions. *Research and Reports in Neonatology*. 2014. DOI: 10.2147/RRN.S44810.
- [26] LIEW, Zheyi et al. Physiological effects of high-flow nasal cannula therapy in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2020, roč. 105, č. 1. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316773.
- [27] ANNE, Rajendra Prasad a Srinivas MURKI. Noninvasive Respiratory Support in Neonates: A Review of Current Evidence and Practices. *Indian Journal of Pediatrics*. 2021, roč. 88, č. 7. DOI: 10.1007/s12098-021-03755-z.
- [28] NUMA, Andrew et al. Admission Hyperoxia Is a Risk Factor for Mortality in Pediatric Intensive Care: *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018, roč. 19, č. 8. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001630.
- [29] CLAURE, Nelson a Eduardo BANCALARI. Closed-loop control of inspired oxygen in premature infants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015, roč. 20, č. 3. DOI: 10.1016/j.siny.2015.02.003.
- [30] URSCHITZ, Michael S. 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, roč. 170, č. 10. DOI: 10.1164/rccm.200407-929OC.
- [31] CLAURE, Nelson a Eduardo BANCALARI. Automated Closed Loop Control of Inspired Oxygen Concentration. *Respiratory Care*. 2013, roč. 58, č. 1. DOI: 10.4187/respcare.01955.
- [32] VAN ZANTEN, H A et al. The effect of implementing an automated oxygen control on oxygen saturation in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2017, roč. 102, č. 5. DOI: 10.1136/archdischild-2016-312172.
- [33] STURROCK, Sarah et al. Closed loop automated oxygen control in neonates—A review. *Acta Paediatrica*. 2020, roč. 109, č. 5. DOI: 10.1111/apa.15089.
- [34] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03168516.
- [35] DARGAVILLE, Peter A. et al. Automation of oxygen titration in preterm infants: Current evidence and future challenges. *Early Human Development*. 2021, roč. 162. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105462.
- [36] STEWART, Lyndsey a Sonya MACVICAR. Narrative review of closed loop automated oxygen systems. *Journal of Neonatal Nursing*. 2023, roč. 29, č. 2. DOI: 10.1016/j.jnn.2022.05.005.

- [37] VAN DEN HEUVEL, Maria Elisabeth Nicoletta et al. Optimal Target Range of Closed-Loop Inspired Oxygen Support in Preterm Infants: A Randomized Cross-Over Study. *The Journal of Pediatrics*. 2018, roč. 197. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.077.
- [38] PLOTTIER, Gemma K et al. Clinical evaluation of a novel adaptive algorithm for automated control of oxygen therapy in preterm infants on non-invasive respiratory support. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2017, roč. 102, č. 1. DOI: 10.1136/archdischild-2016-310647.
- [39] DARGAVILLE, Peter A et al. Development and preclinical testing of an adaptive algorithm for automated control of inspired oxygen in the preterm infant. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2017, roč. 102, č. 1. DOI: 10.1136/archdischild-2016-310650.
- [40] CUMMINGS, James J. et al. Oxygen Targeting in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2016, roč. 138, č. 2. DOI: 10.1542/peds.2016-1576.
- [41] SALVERDA, Hylke H et al. Comparison of two devices for automated oxygen control in preterm infants: a randomised crossover trial. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2022, roč. 107, č. 1. DOI: 10.1136/archdischild-2020-321387.
- [42] SALVERDA, Hylke H et al. 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, roč. 106, č. 2. DOI: 10.1136/archdischild-2020-318918.
- [43] FATHABADI, Omid Sadeghi et al. Automated control of inspired oxygen for preterm infants: What we have and what we need. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2016, roč. 28. DOI: 10.1016/j.bspc.2016.03.002.
- [44] FAQEEH, Akram et al. Engineering Evaluation of the Performance of an Automatic Peripheral Oxygen Controller Using a Neonatal Respiratory Model. *Journal of Medical Devices*. 2018, roč. 12, č. 3. DOI: 10.1115/1.4040188.
- [45] SCHWARZ, Christoph E et al. Is faster better? A randomised crossover study comparing algorithms for closed-loop automatic oxygen control. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2020, roč. 105, č. 4. DOI: 10.1136/archdischild-2019-317029.
- [46] SEYFANG, Andreas et al. Using time-oriented data abstraction methods to optimize oxygen supply for neonates. In: QUAGLINI, Silvana, Pedro BARAHONA a Steen ANDREASSEN, eds. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2101. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2001. DOI: 10.1007/3-540-48229-6\_31.
- [47] HALLENBERGER, Antonietta et al. Closed-Loop Automatic Oxygen Control (CLAC) in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2014, roč. 133, č. 2. DOI: 10.1542/peds.2013-1834.

- [48] CLAURE, Nelson et al. Closed-Loop Controlled Inspired Oxygen Concentration for Mechanically Ventilated Very Low Birth Weight Infants With Frequent Episodes of Hypoxemia. *Pediatrics*. 2001, roč. 107, č. 5. DOI: 10.1542/peds.107.5.1120.
- [49] HÜTTEN, Matthias C. et al. Fully automated predictive intelligent control of oxygenation (PRICO) in resuscitation and ventilation of preterm lambs. *Pediatric Research*. 2015, roč. 78, č. 6. DOI: 10.1038/pr.2015.158.
- [50] GAJDOS, Marek et al. Effects of a new device for automated closed loop control of inspired oxygen concentration on fluctuations of arterial and different regional organ tissue oxygen saturations in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2018. DOI: 10.1136/archdischild-2018-314769.
- [51] REYNOLDS, Peter R et al. Randomised cross-over study of automated oxygen control for preterm infants receiving nasal high flow. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2018. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315342.
- [52] LÓPEZ, Jesús A., Robinson ARAQUE CAMPO a Alejandro MATIZ RUBIO. Automixer: equipment for the reduction of risks associated with inadequate oxygen supply: Automixer: equipo para disminuir los riesgos por el inadecuado suministro de oxígeno. *Ingeniería e Investigación*. 2014, roč. 34, č. 1. DOI: 10.15446/ing.investig.v34n1.42767.
- [53] INTELLiVENT®-ASV®: The world's first Ventilation Autopilot. Bonaduz, Švýcarsko: Hamilton Medical.
- [54] MORRISON, Tina M. et al. Advancing Regulatory Science With Computational Modeling for Medical Devices at the FDA's Office of Science and Engineering Laboratories. *Frontiers in Medicine*. 2018, roč. 5. DOI: 10.3389/fmed.2018.00241.
- [55] MOROZOFF, Edmund, John A. SMYTH a Mehrdad SAIF. Applying Computer Models to Realize Closed-Loop Neonatal Oxygen Therapy: *Anesthesia & Analgesia*. 2017, roč. 124, č. 1. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001367.
- [56] MOROZOFF, Edmund P. a M. SAIF. Oxygen Therapy Control Of Neonates – Part I: A Model Of Oxygen Transport. *Control and Intelligent Systems*. 2008, roč. 36, č. 3. DOI: 10.2316/Journal.201.2008.3.201-1650.
- [57] MOROZOFF, Edmund P. Modelling and fuzzy logic control of neonatal oxygen therapy. Kanada, 1996. Disertační práce. Burnaby: Simon Fraser University, Department of Engineering Science; 1996.
- [58] 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.

- [59] 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.
- [60] TEJKL, Leoš, Jakub RÁFL a Petr KUDRNA. The time delay of air/oxygen mixture delivery after the change of set FiO<sub>2</sub>: An improvement of a neonatal mathematical model. *Lékař a technika - Clinician and Technology*. 2020, roč. 49, č. 3. DOI: 10.14311/CTJ.2019.3.01.
- [61] STEINBERG, Martin H., ed. Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management. New York: Cambridge University Press, 2009.
- [62] RIVIERE, Daniel, Christopher J.D. MCKINLAY a Frank H. BLOOMFIELD. Adaptation for life after birth: a review of neonatal physiology. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2017, roč. 18, č. 2. DOI: 10.1016/j.mpaic.2016.11.008.
- [63] SHARMA, Deepak. Golden hour of neonatal life: Need of the hour. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*. 2017, roč. 3, č. 1. DOI: 10.1186/s40748-017-0057-x.
- [64] WALSH, Brian K a Craig D SMALLWOOD. Pediatric Oxygen Therapy: A Review and Update. *Respiratory Care*. 2017, roč. 62, č. 6. DOI: 10.4187/respcare.05245.
- [65] ALI, Sanoj KM et al. Preliminary study of automated oxygen titration at birth for preterm infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2022, roč. 107, č. 5. DOI: 10.1136/archdischild-2021-323486.
- [66] DORT, Jiří a Eva DORTOVÁ. Aplikace kyslíku v resuscitaci na porodním sále. Česká neonatologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně: Doporučené postupy v neonatologii. 2007.
- [67] OEI, Ju Lee et al. Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilization of preterm infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2018, roč. 103, č. 5. DOI: 10.1136/archdischild-2016-312366.
- [68] SARDELLITTI, I et al. Proportional mechanical ventilation through PWM driven on/off solenoid valve. Buenos Aires: IEEE, 2010. DOI: 10.1109/IEMBS.2010.5626443.
- [69] Corovent a device for emergency mechanical lung ventilation of the patients with respiratory failure in the period of lack of ventilators due to the Covid-19 pandemic. Instructions for Use. 2021.
- [70] BINDER-HESCHL, Corinna et al. Oxygen Saturation Targeting During Delivery Room Stabilization: What Does This Mean for Regional Cerebral Oxygenation? *Frontiers in Pediatrics*. 2019, roč. 7. DOI: 10.3389/fped.2019.00274.

- [71] USLU, Sinan et al. Percentiles of Oxygen Saturations (SpO<sub>2</sub>) and Heart Rates (HR) in Premature Infants in the Delivery Room. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2017, roč. 27, č. 6. DOI: 10.5812/ijp.11650.
- [72] ANDRESEN, Jannicke H. a Ola Didrik SAUGSTAD. Oxygen metabolism and oxygenation of the newborn. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2020, roč. 25, č. 2. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101078.
- [73] SAUGSTAD, Ola Didrik, Vishal KAPADIA a Ju Lee OEI. Oxygen in the First Minutes of Life in Very Preterm Infants. *Neonatology*. 2021, roč. 118, č. 2. DOI: 10.1159/000516261.
- [74] VENTO, Maximo a Ola Didrik SAUGSTAD. Targeting Oxygen in Term and Preterm Infants Starting at Birth. *Clinics in Perinatology*. 2019, roč. 46, č. 3. DOI: 10.1016/j.clp.2019.05.013.
- [75] DAWSON, J A et al. Pulse oximetry for monitoring infants in the delivery room: a review. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2007, roč. 92, č. 1. DOI: 10.1136/adc.2006.102749.
- [76] MCCLURE, C., S. Young JANG a K. FAIRCHILD. Alarms, oxygen saturations, and SpO<sub>2</sub> averaging time in the NICU. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2016, roč. 9, č. 4. DOI: 10.3233/NPM-16162.
- [77] LARA-CANTÓN, Inmaculada et al. Oxygen saturation and heart rate in healthy term and late preterm infants with delayed cord clamping. *Pediatric Research*. 2022. DOI: 10.1038/s41390-021-01805-y.
- [78] ROOK, Denise et al. Resuscitation of Preterm Infants with Different Inspired Oxygen Fractions. *The Journal of Pediatrics*. 2014, roč. 164, č. 6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.02.019.
- [79] SADEGHI FATHABADI, Omid et al. Characterisation of the Oxygenation Response to Inspired Oxygen Adjustments in Preterm Infants. *Neonatology*. 2016, roč. 109, č. 1. DOI: 10.1159/000440642.
- [80] KRONE, Bradley. Modeling and control of arterial oxygen saturation in premature infants. Diplomová práce. Columbia 2011. University of Missouri.
- [81] Masimo, Operator's manual. Radical 7, Pulse CO-Oximeter. Masimo Corporation, 2020.
- [82] WILIŃSKA, Maria et al. Quicker response results in better SpO<sub>2</sub> control – a comparison of 3 FiO<sub>2</sub>-titration strategies in ventilated preterm infants. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2015, roč. 22, č. 4. DOI: 10.5604/12321966.1185781.

- [83] SCHWARZ, Christoph E. et al. In vitro evaluation of delays in the adjustment of the fraction of inspired oxygen during CPAP: effect of flow and volume. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2021, roč. 106, č. 2. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319058.
- [84] CRAMER, Sophie J. E. et al. Effect of Tactile Stimulation on Termination and Prevention of Apnea of Prematurity: A Systematic Review. *Frontiers in Pediatrics*. 2018, roč. 6. DOI: 10.3389/fped.2018.00045.
- [85] RODRIQUEZ, Dario et al. Maximizing Oxygen Delivery During Mechanical Ventilation With a Portable Oxygen Concentrator. *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care*. 2010, roč. 69, č. 1. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181e44b27.
- [86] DEKKER, Janneke et al. Repetitive versus standard tactile stimulation of pre-term infants at birth – A randomized controlled trial. *Resuscitation*. 2018, roč. 127. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.03.030.
- [87] medinCNO nCPAP device | medin Medical Innovations. <https://www.medin-medical.com/en/Products/nCPAP-devices-and-blender/medinCNO.html>.
- [88] FALK, Markus et al. Return of neonatal CPAP resistance - the Medijet device family examined using in vitro flow simulations. *Acta Paediatrica*. 2017, roč. 106, č. 11. DOI: 10.1111/apa.13994.
- [89] OIGUR, Nihal et al. Turkish Neonatal Society national guideline for the delivery room management. *Türk Pediatri Arşivi*. 2019, roč. 53, č. supl. DOI: 10.5152/TurkPediatri-Ars.2018.01803.
- [90] SEVERINGHAUS, J W. Blood gas calculator. *Journal of Applied Physiology*. 1966, roč. 21, č. 3. DOI: 10.1152/jappl.1966.21.3.1108.
- [91] SIGGAARD-ANDERSEN, O. et al. Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: Calculation algorithms with 54 equations. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1988, roč. 48, č. sup189. DOI: 10.1080/00365518809168181
- [92] BARD, H a J PROSMANNE. Postnatal fetal and adult hemoglobin synthesis in preterm infants whose birth weight was less than 1,000 grams. *Journal of Clinical Investigation*. 1982, roč. 70, č. 1. DOI: 10.1172/JCI110602.
- [93] BARD, Harry. Postnatal Fetal and Adult Hemoglobin Synthesis in Early Pre-term Newborn Infants. *Journal of Clinical Investigation*. 1973, roč. 52, č. 8. DOI: 10.1172/JCI107360.

- [94] BARD, Harry et al. The Reactivation of Fetal Hemoglobin Synthesis during Anemia of Prematurity. *Pediatric Research*. 1994, roč. 36, č. 2. DOI: 10.1203/00006450-199408000-00018.
- [95] KELMAN, G R. Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation. *Journal of Applied Physiology*. 1966, roč. 21, č. 4. DOI: 10.1152/jappl.1966.21.4.1375.
- [96] BRANDIS, Kerry. *The physiology viva: Questions & Answers*. Rev. ed. Willowvale, Yld: Alderbury House, 1997.
- [97] GALACTEROS, F, M GUILLOUD-BATAILLE a J FEINGOLD. Sex, gestational age, and weight dependency of adult hemoglobin concentration in normal newborns. *Blood*. 1991, roč. 78, č. 4. DOI: 10.1182/blood.V78.4.1121.1121.
- [98] WebPlotDigitizer v4.5. Web based tool to extract numerical data from plots and graph images. [cited 2022 January 20]. Available from: <https://apps.automeris.io/wpd/>.
- [99] DELIVORIA-PAPADOPOULOS, Maria, Nevenka P RONCEVIC a Frank A OSKI. Postnatal Changes in Oxygen Transport of Term, Premature, and Sick Infants: The Role of Red Cell 2,3-Diphosphoglycerate and Adult Hemoglobin. *Pediatric Research*. 1971, roč. 5, č. 6. DOI: 10.1203/00006450-197106000-00001.
- [100] FAGAN, D. G. et al. Determinants of fetal haemoglobin in newborn infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 1995, roč. 72, č. 2. DOI: 10.1136/fn.72.2.F111.
- [101] WILSON, Kumanan et al. Postnatal Prediction of Gestational Age Using Newborn Fetal Hemoglobin Levels. *EBioMedicine*. 2017, roč. 15. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.11.032.
- [102] SHIAO, Shyang-Yun Pamela K. a Ching-Nan OU. Validation of Oxygen Saturation Monitoring in Neonates. *American Journal of Critical Care*. 2007, roč. 16, č. 2. DOI: 10.4037/ajcc2007.16.2.168.
- [103] HALLEUX, Virginie De et al. The effect of blood transfusion on the hemoglobin oxygen dissociation curve of very early preterm infants during the first week of life. *Seminars in Perinatology*. 2002, roč. 26, č. 6. DOI: 10.1053/sper.2002.37313.



## Příloha A: Seznam publikací autora k tématu disertační práce

1. 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 22/2018. Praha: Czech Technical University in Prague, 2018. ISBN 978-80-01-06428-3.
2. RAFL, Jakub et al. Design and Demonstration of a Complex Neonatal Physiological Model for Testing of Novel Closed-Loop Inspired Oxygen Fraction Controllers. 2019. DOI: 10.1007/978-981-10-9035-6\_134.
3. RAFL, Jakub et al. Computer model of oxygenation in neonates. Current Directions in Biomedical Engineering. 2019, roč. 5. DOI: 10.1515/cdbme-2019-0019.
4. TEJKL, Leos, Jakub RAFL a Petr KUDRNA. The Time Delay of Air/Oxygen Mixture Delivery after the Change of Set FiO<sub>2</sub>: An Improvement of a Neonatal Mathematical Model. Lékař a technika - Clinician and Technology. 2020, roč. 49, č. 3. DOI: 10.14311/CTJ.2019.3.01.
5. TEJKL, Leos a Petr KUDRNA. O<sub>2</sub> Flush systém - Systém pro zkrácení času distribuce kyslíku k pacientovi a jeho stimulaci. Czechia. Utility Model CZ 35063. 2021-05-18.
6. TEJKL, Leos, Petr KUDRNA a Jakub RAFL. Hemoglobin ratio as a forgotten parameter for automatic feedback control systems in preterm neonates: Summary of current knowledge. Current Directions in Biomedical Engineering. 2022, roč. 8, č. 2. DOI: 10.1515/cdbme-2022-1126.
7. TEJKL, Leos et al. Reducing the time delay of oxygen transport to the neonate on Continuous Positive Airway Pressure support: a bench study. In Press. Frontiers in Pediatrics, section Neonatology. 2023.

Pozn.: (1) je citována v časopise s IF (5,5): SCHWARZ, Christoph E et al. In vitro evaluation of delays in the adjustment of the fraction of inspired oxygen during CPAP: effect of flow and volume. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319058.

## Seznam publikací autora mimo téma disertační práce

1. KUDRNA, Petr, Leos TEJKL a Martin ROZANEK. Electronic hand grip dynamometer. Sinaia, Romania: IEEE, 2017. DOI: 10.1109/EHB.2017.7995408.
2. TEJKL, Leos et al. Patient Simulators in Medical Education: New Enhancements. Iasi, Romania: IEEE, 2019. DOI: 10.1109/EHB47216.2019.8970044.
3. POPKOVA, Michaela et al. Increasing Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Flow Reduces Electrical Impedance of the Lung Regions in Porcine Acute Heart Failure. *Physiological research*. 2020, roč. 69. DOI: 10.33549/physiolres.934429.
4. TEJKL, Leos et al. Patient Simulators in Medical Education: New Enhancements II. Iasi, Romania: IEEE, 2021. DOI: 10.1109/EHB52898.2021.9657644.
5. MLCEK, Mikulas et al. Targeted lateral positioning decreases lung collapse and overdistension in COVID-19-associated ARDS. *BMC Pulmonary Medicine*. 2021, roč. 21. DOI: 10.1186/s12890-021-01501-x.
6. TEJKL, Leos et al. System for Automatic Pressure Control as an Alternative to the Inflation Pressure Cuff. Iasi, Romania: IEEE, 2022. DOI: 10.1109/EHB55594.2022.9991297.
7. OTAHAL, Michal et al. Prone positioning may increase lung overdistension in COVID-19-induced ARDS. *Scientific Reports*. 2022, roč. 12, č. 1. DOI: 10.1038/s41598-022-20881-6.
8. MLCEK, Mikulas et al. Real-time effects of lateral positioning on regional ventilation and perfusion in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *Front. Physiol*. 2023. DOI: 10.3389/fphys.2023.1113568

## Příloha B: Užitný vzor

Úřad průmyslového vlastnictví  
zapsal podle § 11 odst. 1 zákona č. 478/1992 Sb., v platném znění, do rejstříku

# UŽITNÝ VZOR

číslo

# 35063

na technické řešení uvedené v příloženém popisu.



V Praze dne 18.5.2021

Za správnost:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Mrva".

Ing. Jan Mrva  
vedoucí oddělení rejstříků

Číslo zápisu: **35063**

Datum zápisu: 18.05.2021

Číslo přihlášky: **2020-38066**

Datum přihlášení: 06.10.2020

MPT: *A 61 M 16/20* (2006.01)

Název: O2 Flush systém - Systém pro zkrácení času distribuce kyslíku k pacientovi a jeho stimulaci

Majitel: Ing. Leoš Tejkl, Třešť  
Ing. Petr Kudrna, Ph.D., Benešov

Původce: Ing. Leoš Tejkl, Třešť  
Ing. Petr Kudrna, Ph.D., Benešov

Úřad průmyslového vlastnictví v zápisném řízení nezjišťuje, zda předmět užitného vzoru splňuje podmínky způsobilosti k ochraně podle § 1 zák. č. 478/1992 Sb.

## **Příloha C: Dokumentace k projektu pokusů**

Přiložená dokumentace k animálním experimentům se skládá z částí:

1. Projekt pokusů.

Žádost vyplňujte na počítači; kolonky se zvětší automaticky podle množství textu. --- Vyplňujte jen bílé kolonky.

<b>ŽÁDOST O SCHVÁLENÍ PROJEKTU POKUSŮ</b> podle § 16a zákona č. 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání, ve znění pozdějších předpisů	
<b>1. Název projektu pokusů, úkolu studie, případně označení grantu (případně též evidenční číslo)</b>	Ověření nového systému automatického zpětnovazebního řízení oxygenace na králičím biomodelu.
<b>2. Identifikační údaje žadatele - uživatele pokusných zvířat</b>	Název nebo obchodní firma u právnické osoby, nebo jméno, popřípadě jména, a příjmení, popřípadě dodatek odlišující osobu podnikatele nebo druh podnikání, u podnikající fyzické osoby
	Univerzita Karlova
	Adresa sídla u právnické osoby, nebo místa podnikání u podnikající fyzické osoby (včetně PSČ a okresu)
	Ovocný trh 3/5, 116 36 Praha 1
	IČO, pokud bylo přiděleno
	00216208
	Datum narození u podnikající fyzické osoby
	Kontaktní telefon
	+420 224 491 111
	E-mail
	uk@cuni.cz
	Datová schránka
	pij9b4
	Registrační číslo hospodářství <sup>1)</sup>
	CZ 11760229
	<b>Statutární orgán žadatele, pokud je žadatelem právnická osoba (titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení)</b>
	Prof. MUDr. Milena Králičková, Ph.D., rektorka UK
	<b>Adresa pro doručování (pokud je odlišná od adresy sídla)</b>
	I. lékařská fakulta, Kateřinská 32, 121 08 Praha 2
	<b>Osoba zmocněná k zastupování žadatele ve správním řízení<sup>2)</sup> (titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení)</b>
	Martin Just
	Adresa pro doručování
	I. lékařská fakulta, Kateřinská 32, 121 08 Praha 2
	Kontaktní telefon
	224 964 160
	E-mail
	<a href="mailto:mjust@lf1.cuni.cz">mjust@lf1.cuni.cz</a>
	Datová schránka
	pij9b4
<b>3. Rozhodnutí o udělení oprávnění k používání pokusných zvířat podle zákona č. 246/1992 Sb. (číslo jednací, spisová značka rozhodnutí a doba jeho platnosti)</b>	Č.j.: 40775/2020-MZE-18134, Spisová značka: 16OZ2674/2020-18134 ze dne 10.8.2020, platnost 3 roky
<b>4. Adresa místa, kde hodlá uživatel pokusných zvířat vykonávat svoji činnost, včetně přesného umístění, názvu, případně jiného označení jednotlivých prostor, kde má být činnost prováděna; pokud má být na základě žádosti v rozhodnutí stanoveno, že je možno využívat pokusná zvířata i mimo zařízení, uvede žadatel specifikaci místa, kde bude činnost prováděna, zejména zda bude činnost prováděna ve volné přírodě a na jakém území</b>	Univerzita Karlova, I. lékařská fakulta Adresa zařízení: <ul style="list-style-type: none"> <li>Centrum experimentálních biomodelů, Pracoviště Fyziologický ústav, Albertov 5, uzavřený komplex místností v suterénu akreditované v rámci rozhodnutí 16OZ2674/2020-18134; ustájení: -0.330, -0.340, -0.360, zákroky: -0.320, -0.460</li> </ul>
<b>5. Seznam osob, které se na projektu pokusů podílejí, a čísla jejich osvědčení podle § 15d odst. 3 a 4, nebo § 15e odst. 1 a 2 zákona č. 246/1992 Sb. [§ 16a odst. 1 písm. d) bod 12 zákona č. 246/1992 Sb.]</b>	<b>Vedoucí projektu pokusů (titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení a číslo osvědčení podle § 15d odst. 3, nebo § 15e odst. 1 zákona č. 246/1992 Sb.)</b>
	MUDr. Mikuláš Mlček, Ph.D., CZ 02649
	<b>Zástupce vedoucího projektu pokusů, je-li ustanoven (titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení a číslo osvědčení podle § 15d odst. 3, nebo § 15e odst. 1 zákona č. 246/1992 Sb.)</b>
	MVDr. Michaela Popková, Ph.D., CZ 01246
	<b>Osoba odpovědná za péči o pokusná zvířata (titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení a číslo osvědčení podle § 15d odst. 3, nebo § 15e odst. 1 zákona č. 246/1992 Sb.)</b>
	Prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc., osvědčení č.: CZ 02654
	<b>Určený veterinární lékař nebo patřičně kvalifikovaný odborník, který je pověřen poskytováním poradenství ohledně dobrých životních podmínek pokusných zvířat a zacházení s nimi (titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení, číslo osvědčení podle § 15d odst. 3, nebo § 15e odst. 1 zákona č. 246/1992 Sb. u určeného veterinárního lékaře nebo u kvalifikovaného odborníka, nebo číslo dokladu prokazujícího získání příslušného veterinárního vysokoškolského vzdělání podle zákona o vysokých školách u určeného veterinárního lékaře)</b>
	MVDr. Alena Černá č.: CZ 02619


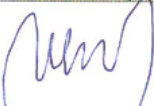
<b>Osoba, která řídí činnost odborné komise pro zajišťování dobrých životních podmínek pokusných zvířat (titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení a číslo osvědčení podle § 15d odst. 3, nebo § 15e odst. 1 zákona č. 246/1992 Sb.)</b>	
Mgr. Viktor Sýkora, osvědčení č.: CZ 02663	
<b>Ostatní osoby - držitelé osvědčení podle § 15d odst. 3, nebo § 15e odst. 1 nebo § 15d odst. 4, nebo § 15e odst. 2 zákona č. 246/1992 Sb.</b>	
CZ-s 00450 Jana Mottlová	
CZ-s 00456 Tereza Vavříková	
CZ 02617 Ing. Jana Bortelová	
<b>Zadatel prohlašuje, že všechny osoby podílející se na tomto projektu pokusů jsou odborně způsobilé podle zákona č. 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání, ve znění pozdějších předpisů, k příslušné činnosti s pokusnými zvířaty [označte (x) do prázdného políčka správnou možnost]</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	ano
<input type="checkbox"/>	ne
<b>NÁVRH PROJEKTU POKUSŮ</b>	
<b>6. Účel plánovaných pokusů podle § 18 zákona č. 246/1992 Sb. (odpovídající zařazení zaškrtněte (x) do prázdného políčka)</b>	
<input type="checkbox"/>	a) základní výzkum
<input checked="" type="checkbox"/>	b1) translační nebo aplikovaný výzkum s cílem zabránit a předejít onemocnění, špatnému zdravotnímu stavu nebo jiným anomáliím nebo jejich následkům u lidí, zvířat nebo rostlin a diagnostikovat je nebo léčit
<input type="checkbox"/>	b2) translační nebo aplikovaný výzkum s cílem posoudit, zjistit, regulovat nebo upravit fyziologické předpoklady lidí, zvířat nebo rostlin
<input type="checkbox"/>	b3) translační nebo aplikovaný výzkum s cílem zlepšit životní podmínky a podmínky produkce zvířat chovaných k zemědělským účelům
<input type="checkbox"/>	c) jakýkoli z cílů uvedených v písmenu b) při vývoji, výrobě nebo zkoušení kvality, účinnosti a nezávadnosti léčiv, potravin, krmiv a jiných látek nebo výrobků
<input type="checkbox"/>	d) ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví nebo dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat
<input type="checkbox"/>	e) výzkum zaměřený na zachování druhů
<input type="checkbox"/>	f) vyšší vzdělávání nebo odborná příprava za účelem získání, udržení nebo zlepšení odborných znalostí
<input type="checkbox"/>	g) trestní řízení a jiné soudní řízení
<b>7. Činnost s pokusnými zvířaty</b>	
<b>Podrobný popis pokusů a činností s pokusnými zvířaty</b>	
Zvířata jsou 14 dní před pokusem dovezena od dodavatele do chovných prostor experimentálního pracoviště, aby se adaptovala na nové prostředí. Zde jsou chována standardním způsobem s nepřetržitým přístupem ke krmivu a pitné vodě. Zvířata jsou postupně navykána na manipulaci a ošetřování zkušeným personálem tak, aby pro ně manipulace před zákrokem byla minimálně stresující. V den pokusu jsou přemístěna na operační sál.	
<u>Celková anestezie:</u> Po úvodní premedikaci (ketamin, xylazin IM) a kanylaci v. <i>auricularis lateralis</i> bude celková anestezie vedena směsí Isofluranu s kyslíkem (inhalační maska nebo endotracheální kanyla) v kombinaci s lokální (mesocain) a celkovou opiátovou (např. buprenorfin, fentanyl, sufentanil, IM nebo IV) analgezií. V průběhu výkonu bude monitorována hloubka anestezie (reflexní odpovědi) a sledovány vitální funkce (teplota, respirační frekvence, EKG).	
<u>Výkon:</u> Zahrnuje přípravu zvířete, jeho umístění na stole a výběr vhodné masky pro zajištění umělé plicní ventilace. Během výkonu budou odebrány vzorky krve (cca 1 ml) pro stanovení informací o krevních plynech a množství hemoglobinu v krvi. Celkem bude 6 odběrů, první tzv. baseline, před startem protokolu a poté během výkonu při každé změně. Odběry budou provedeny z v. <i>saphena lateralis</i> nebo a. <i>auricularis centralis</i> nebo z v. <i>jugularis externa</i> . Odhadované trvání výkonu je 3 hodiny.	
<b>Hlavní operační vybavení, operační postupy a způsoby pooperační péče minimalizující bolest a stres zvířete, včetně uvedení aplikovaných látek</b>	
Zvířata budou v předoperačním období navykána na pravidelnou manipulaci a ošetřování. Během výkonu nebude docházet k žádnému invazivnímu zásahu mimo zavedení cévních vstupů. Zvíře bude během protokolu v celkové anestezii. Pomocí hypoxické směsi (CO <sub>2</sub> + vzduch) či pomocí anestetik bude tlumeno tak, aby jeho saturace dosahovala nefyziologických (hypoxických) hodnot. Pomocí testovaného systému bude zvíře z hypoxie vráceno do fyziologických hodnot. Testovaný systém se skládá z ventilátoru CPAP (continuous positive airway pressure = kontinuální pozitivní tlak v dýchacích cestách) s elektromechanickým směšovačem, modulem pulzního oxymetru, řídicí jednotkou a ovládacím rozhraním. Pokusné zvíře bude během celého experimentálního protokolu v celkové anestezii. Pro zajištění tepelného komfortu bude použita elektrická vyhřevná podložka. Na konci experimentu bude provedena euthanazie a nepředpokládá se tedy žádné utrpení.	

<b>Časový plán jednotlivých fází pokusů na pokusných zvířatech</b>			
Série experimentů proběhne v jedné fázi v období od schválení projektu do června 2023. Jedná se o ověření nového systému na biomodelu králíka.			
Předpokládaný rozvrh:			
Březen 2022: zahájení projektu pokusů, přípravné práce, kontrola materiálového zabezpečení experimentů, plánování pilotních experimentů.			
Květen 2022: zahájení experimentů.			
Červen 2022-červen 2023: hlavní série experimentů			
Data předpokládaného zahájení a ukončení projektu pokusů			
zahájení:	1.3.2022	ukončení:	30.6.2023
<b>8. Význam a zdůvodnění používání pokusných zvířat, včetně jejich původu, odhadovaného počtu, druhů a stadií vývoje; význam a zdůvodnění pokusů [§ 16a odst. 1 písm. d) bod 1 zákona č. 246/1992 Sb. - podrobná charakteristika cílů studie s uvedením konkrétního očekávaného přínosu, včetně charakteristiky aplikovaných látek, nebo zařazení látek do indikačních skupin]</b>			
Význam a zdůvodnění používání pokusných zvířat			
Projekt se zabývá ověřením správné funkčnosti nového systému automatického zpětnovazebního řízení oxygenace na porodních sálech při stabilizaci nezralých novorozenců. Projekt představuje poslední fázi vývoje, tedy ověření na živém organismu. V předchozích krocích bylo provedeno ověření v softwarovém modelu a také na fyzickém simulátoru plic na předem naprogramovaných scénářích.			
Pro studii je zvolen jako biomodel králík domácí (samice 4-8 měsíců, 1,5-3 kg). Hmotnost zvířat je volena vzhledem k porodní váze předčasně narozených novorozenců a podobnosti z hlediska anatomické velikosti, zejména plicních objemů. Odhadovaný počet zvířat je maximálně 10 ks. Z toho jsou 2 jedinci plánováni na pilotní experimenty a případné doplnění pokusné skupiny a současně počítá se zvýšeným rizikem anesteziologických komplikací u zvoleného biomodelu (králík).			
Původ pokusných zvířat [uveďte všechny předpokládané zdroje; u pokusných zvířat z volné přírody uveďte co nejpřesnější lokalitu (lokality) jejich odchytu]			
Komerční akreditovaná chovná zařízení v EU. Např. AnLab, s.r.o., Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4 Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, CEB, U nemocnice 5, Praha 2			
Odhadovaný počet, druhy a stadia vývoje (uveďte maximální odhadovaný počet zvířat použitých za celou dobu trvání projektu pokusů, včetně zdůvodnění použití druhů a vývojových stadií zvířat)			
Pokusná zvířata budou v jedné skupině. Bude se jednat o dospívající jedince králíka domácího. Maximální počet je 10 zvířat, včetně předpokladu 2 zvířat pro účely pilotního experimentu.			
Význam a zdůvodnění pokusů			
Předčasně narození novorozenci jsou citliví na hyperoxii. Již během porodu i v následujícím období se relativně často může začít rozvíjet život ohrožující hypoxie. Pro její zvládnání bývá používána podpora dýchání včetně podávání kyslíku - jak pomocí ventilátoru, tak manuálně použitím samorozpínacího vaku nebo resuscitačního systému. V obvyklém stresu při zvládnání všech potřebných úkonů pro zajištění životních funkcí pacientů může snadno docházet k předávkování kyslíkem. Hyperoxie způsobuje ROP (retinopatie nedonošených dětí) a BPD (bronchopulmonální dysplazie). Proto jsme zkonstruovali nový systém, který sleduje uživatelem definovaný profil pro cílové pásmo saturace krve kyslíkem v několika cílových rozmezích SpO <sub>2</sub> a změny mezi hladinami probíhají po definovaném časovém intervalu automaticky. Tím bude zajištěno adekvátní dávkování kyslíku pro správnou adaptaci z nitroděložního prostředí v prvních minutách po narození, kdy správně vedená terapie výrazně přispívá k dalšímu vývoji novorozence bez komplikací a invazivních zásahů (zejména potřeba intubace a vedení umělé plicní ventilace). Zároveň bude ušetřeno pracovní úsilí personálu a bude docházet pouze ke kontrole automatického systému a případné reakci na alarmové stavy.			
Celý systém byl ověřen <i>in vitro</i> prostřednictvím plicního simulátoru s předem naprogramovanými průběhy vývoje saturací po narození, včetně poruch respirace a tím způsobených desaturačních epizod. Softwarová část byla navíc ověřena pomocí matematického modelu. K finálnímu ověření bude využito biologického modelu (králíka).			
Pro biologický model budou použity anestetické látky tak, aby vykazoval vlastnosti předčasně narozeného novorozence, který mlučí, ale spontánně dýchá s občasnými apnoickými pauzami. Model bude připojen na nový systém, tzn. bude na neinvazivní tlakové podpoře (CPAP) s uzpůsobenou maskou. Zároveň bude monitorována hodnota saturace periferní krve kyslíkem, podle které bude nastavována aktuální frakce kyslíkem v inspirační směsi. Zároveň bude probíhat monitorace EKG a dýchací frekvence impedanční metodou. Během měření na jednom zvířeti bude ověřeno několik algoritmů při rozdílných scénářích (jiné iniciační hodnoty saturace periferní krve kyslíkem).			
Cílem projektu bude ověření nového systému automatického zpětnovazebního řízení oxygenace pro porodní sály. Ověřením bude potvrzena stabilita systému i při použití na biologickém modelu a zároveň jeho přínos v kontrolovaném dávkování kyslíku pro dodržení normoxémie v prvních minutách života novorozence při hyposaturaci (po porodu). Neočekáváme poškození respiračního systému či nadměrnou dodávku kyslíku a následnou hyperoxii. V případě naplnění našeho očekávání na biomodelu předpokládáme přenesení ověřovaného systému do klinického výzkumu.			
Prohlášení žadatele o průkazu nezbytnosti pokusů nebo uvedení právního předpisu, který provedení pokusů ukládá, včetně odůvodnění, proč nelze pokus na pokusném zvířeti nahradit alternativními metodami; uveďte, jaké databáze a k jakému datu byly prohledány.			
Pokusům na zvířatech předcházely testy <i>in vitro</i> , které sledovaly softwarové i hardwarové vlastnosti systému. Nicméně pro ověření stability a odpovědi systému je nutné ověření na živém modelu, jelikož žádný dnes dostupný model nedokáže spolehlivě replikovat chování komplexního biologického systému			



	<p>V dostupné literatuře nebyl dosud veřejně publikován srovnatelný systém s tímto účelem použití. Vyhledávání bylo provedeno v listopadu 2021 v databázi PubMed za použití klíčových slov: „premature infant“, „oxygenation“, „delivery room“, „childbirth“ a „respiratory support“. Chybí tak poznatky o ověření tohoto systému na živém modelu. Srovnatelný model nebyl nalezen ani v databázi alternativních modelů ECVAM. Vyhledávání z listopadu 2021 za použití klíčových slov: „premature infant“, „delivery room“, „respiratory support“ a „animal model“. Není možné sestavit jiný model, který by dostatečně věrně napodoboval velmi složité interakce a fyziologické procesy včetně udržení vnitřního prostředí a dalších orgánových systémů. Pro ověření stability a správné funkce systému není jiná alternativa.</p>
<b>9.</b>	<p><b>Uplatnění metod v zájmu nahrazení a omezení používání pokusných zvířat a šetrného zacházení s nimi (3R) [§ 16a odst. 1 písm. d) bod 2 zákona č. 246/1992 Sb.]</b></p> <p><b>Nahrazení zvířat (replacement)</b></p> <p>Ověření systému na živých modelech předcházela testování systému <i>in vitro</i> prostřednictvím matematického modelu pro zjištění softwarové stability a dále prostřednictvím plicního simulátoru pro ověření celého systému. Zmíněný systém vychází ze systému, které se již běžně používají v klinické praxi. Nicméně tato jeho modifikace pro porodní sály s postupným vývojem cílové hodnoty saturace po prvních 15 minut po narození zatím nemá srovnatelnou náhradu. Softwarová část systému včetně jednotlivých modalit algoritmů zpětnovazebního řízení byla ověřena prostřednictvím matematického modelu v programovém prostředí Simulink. V matematickém modelu předčasně narozeného novorozence byl nasimulován stav, který se podobá realitě po narození, tzn. ustavování plicních objemů a další fyziologické změny po narození. Dále byl systém (jako komplet – hardwarová i softwarová část) otestován na plicním simulátoru, kde byly v programovém prostředí připraveny scénáře, které vycházejí z událostí odehrávajících se po narození dítěte. Přístroj byl navržen a sestaven v souladu s ČSN EN 60601-1-10 Zdravotnické elektrické přístroje – Část 1-10: Všeobecné požadavky na základní bezpečnost a nezbytnou funkčnost – Skupinová norma: Požadavky na vývoj fyziologických ovladačů s uzavřenou smyčkou.</p> <p><b>Omezení počtu zvířat (reduction)</b></p> <p>Velikost pokusné skupiny odpovídá počtu minimálnímu možnému, aby bylo dosaženo prokázání ověření správné funkce systému z technického pohledu. Podrobná teoretická příprava včetně matematického modelování s předchozím <i>in vitro</i> testováním v technické laboratoři zamezují nadbytečnému použití pokusných zvířat. Zvířata budou použita v minimálním počtu tak, aby byla prokázána očekávaná funkce nového systému.</p> <p><b>Šetrné zacházení se zvířaty (refinement)</b></p> <p>Refinement bude zajištěn především díky anesteziologickému perioperačnímu přístupu analogickému jako ve veterinární a lidské medicíně. Veškeré výkony budou prováděny v celkové anestezii. Výkony i sledování zdravotního stavu budou prováděny zkušeným personálem. Pro zachování tepelného komfortu po celou dobu experimentu bude využito elektrické vyhřívání podloží pod pokusným zvířetem. V případě neuspokojivého zdravotního stavu zvířete bude pokus předčasně ukončen euthanází.</p>
<b>10.</b>	<p><b>Plánované použití anestezie, analgezie nebo jiných metod tlumících bolest [§ 16a odst. 1 písm. d) bod 3 zákona č. 246/1992 Sb.]</b></p> <p>V období aklimatizace bude zvíře postupně navykáno na manipulaci a ošetřování tak, aby mu během pobytu i úvodu do celkové anestezie vznikala co nejnižší úroveň stresu.</p> <p>Výkon vyžaduje celkovou anestezii. Premedikace bude intramuskulárně podanou směsí sedativ a analgetik, typicky: Bupaq 0,1 ml/kg (buprenorfin 0,3 mg/ml); Cepetor 0,04 ml/kg (medetomidin 1 mg/ml); Ketamin 0,05 ml/kg (100 mg/ml); Midazolam 0,08 ml/kg (5 mg/ml). Pro výkon bude využito inhalační anestezie – směs kyslíku s Isofluranem. Anestezie bude kombinována s opiatovou analgezií. Dávka anestetika bude titrována tak, aby zvíře bylo udržováno ve stádiu mělké anestezie po celou dobu zákroku. Anestezie bude vedena zkušeným experimentátorem se vzděláním ve veterinární nebo lidské medicíně. Průběžně bude monitorována dýchací činnost, reakce na bolestivý podnět a svalový tonus.</p>
<b>11.</b>	<p><b>Případné omezení a zmírnění všech forem utrpení pokusných zvířat od narození po smrt a zabránění tomuto utrpení [§ 16a odst. 1 písm. d) bod 4 zákona č. 246/1992 Sb.]</b></p> <p>Pokusné zvíře bude z akreditovaného chovného zařízení a přibližně 14 dnů před plánovaným experimentem bude transportováno do prostor Centra experimentálních biomodelů, Pracoviště Fyziologický ústav, Albertov 5. Nepředpokládá se žádná forma utrpení. Po transportu na operační sál bude pokusné zvíře pod vlivem anestetik a analgetik až po ukončení experimentu euthanázováno.</p>
<b>12.</b>	<p><b>Používání hledisek humánního zacházení s pokusnými zvířaty [§ 16a odst. 1 písm. d) bod 5 zákona č. 246/1992 Sb.]</b></p> <p>Pokusná zvířata budou během svého života v moderních akreditovaných prostorech, kde je automaticky udržováno potřebné mikroklima. Nepředpokládá se žádný přesun nebo změna těchto prostor. Ošetřovatelé mají dostatek zkušeností pro nakládání s biomodely zvoleného druhu. Po ukončení experimentu budou zvířata usmrcena v souladu s příslušnými předpisy.</p>
<b>13.</b>	<p><b>Pokusné nebo pozorovací strategie a statistický plán pro minimalizaci počtu pokusných zvířat, jejich bolesti, utrpení a strachu a případného dopadu na životní prostředí [§ 16a odst. 1 písm. d) bod 6 zákona č. 246/1992 Sb.]</b></p> <p>Experiment je plánován s minimálními počty zvířat pro tuto fázi experimentálního výzkumu. Počet byl stanoven podle obvyklých postupů. Projekt nemá charakter srovnávacího výzkumu a vzhledem k inovativnímu charakteru ani neexistují žádná veřejně dostupná data, podle kterých by bylo možno kalkulovat power analýzu (viz ARRIVE guidelines). Pokusné zvíře může být během experimentu použito několikrát, předpokládá se provedení až 4 hyposaturačních epizod a poté</p>

	<p>návrat do normálních fyziologických hodnot za pomoci nového systému. Díky tomu bude dostatečný počet měření pro ověření nového systému.</p> <p>Experimenty budou probíhat na univerzitním pracovišti, zkušený tým má více než desetiletou erudici v oblasti a laboratoř má zavedené standardní postupy.</p> <p>Nadto budou z každého experimentu zaznamenávána a archivována měřená data i nad rámec primárních cílů studie, a to i během přípravy. Tyto výsledky jednak dovolují zpětně ověřit podmínky měření, poskytují odpovědi na dotazy recenzentů, ale především umožňují provádění post hoc analýz bez potřeby experimenty opakovat. Po usmrcení zvířete dojde k odběru mozku a jeho fixaci v roztoku formolu pro případné další hodnocení hypoxického poškození tkáně v dalších studiích. Tyto postupy přispívají k redukci počtu experimentálních zvířat a maximální výtěžnosti proběhlých studií.</p> <p>Pokud se zvíře ocitne v závažném a jinak neléčitelném zdravotním stavu bude předčasně utraceno, aby se zabránilo jeho utrpení.</p>													
14.	<p><b>Opětovné použití pokusných zvířat a jeho kumulativní dopad na daná pokusná zvířata</b> [§ 16a odst. 1 písm. d) bod 7 zákona č. 246/1992 Sb.]</p> <p>Pokusná zvířata nebudou opětovně využita a budou usmrcena, jak je popsáno v bodě 20, osobou odborně způsobilou.</p>													
15.	<p><b>Navrhovaná klasifikace závažnosti pokusů</b> {odpovídající zařazení zaškrtněte (x) do prázdného políčka; v pravé části návrh zdůvodněte [§ 16a odst. 1 písm. d) bod 8 zákona č. 246/1992 Sb.]}</p> <table border="1"> <tr> <td>x</td> <td>zvíře nenabude vědomí</td> <td>Zvíře bude po provedeném experimentálním zákroku usmrceno, jak je popsáno v bodě 20.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>mírný</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>střední</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>závažný</td> <td></td> </tr> </table>		x	zvíře nenabude vědomí	Zvíře bude po provedeném experimentálním zákroku usmrceno, jak je popsáno v bodě 20.		mírný			střední			závažný	
x	zvíře nenabude vědomí	Zvíře bude po provedeném experimentálním zákroku usmrceno, jak je popsáno v bodě 20.												
	mírný													
	střední													
	závažný													
16.	<p><b>Zabránění případnému neodůvodněnému opakování pokusů</b> {uveďte, zda byl tento pokus na zvířatech již někdy v minulosti proveden. Pokud ano, odůvodněte, proč je nutné opakování; pokud ne, uveďte způsob, který jste použili pro ověření, že tento pokus nebyl dosud proveden [§ 16a odst. 1 písm. d) bod 9 zákona č. 246/1992 Sb.]}. Uveďte, jaké databáze a k jakému datu byly prohledány.</p> <p>Použití automatického zpětnovazebního řídicího systému na porodní sály je inovativní a zatím neprozkoumané. Výsledky předchozích animálních experimentů s automatickými zpětnovazebními řídicími systémy [1], ovšem na jednotky intenzivní péče prokazují uspokojivé výsledky jednak z hlediska ověření systému a také lepší výkon oproti manuálnímu nastavování frakce kyslíku pro udržení optimální hladiny saturace periferní krve kyslíkem. Nicméně systém na porodní sály nebyl v dostupné literatuře (PubMed Central, Web of Science, Scopus) zatím publikován, proto nejsou dostupné ani výsledky tohoto testování. Chybí tak poznatky o jeho chování při použití s živým organismem, které jsou ovšem nezbytné před úvahami o klinickém využití.</p> <p>[1] (Hütten MC, Goos TG, Ophelders D, Nikiforou M, Kuypers E, Willems M, Nicmarkt HJ, Dankelman J, Andriessen P, Mohns T, Reiss IK, Kramer BW. Fully automated predictive intelligent control of oxygenation (PRICO) in resuscitation and ventilation of preterm lambs. <i>Pediatr Res.</i> 2015 Dec;78(6):657-63. doi: 10.1038/pr.2015.158. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26322409.)</p>													
17.	<p><b>Podmínky umístění a chovu pokusných zvířat a péče o ně</b> [§ 16a odst. 1 písm. d) bod 10 zákona č. 246/1992 Sb.]</p> <p>Zvířata budou umístěna v akreditovaných prostorách Univerzity Karlovy. Podmínky umístění a chovu pokusných zvířat jsou zajištěny dle zákona č. 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání, ve znění pozdějších předpisů. Před začátkem experimentu budou pokusná zvířata po dobu minimálně 14 dnů umístěna ve zvířetníku pro aklimatizaci. Zvířata budou mít ad libitní přístup k potravě a vodě.</p>													
18.	<p><b>Způsob značení pokusných zvířat v pokusu</b></p> <p>Zvířata budou umístěna v chovných klecích, které budou unikátně značeny vč. informací o trvání pokusu a základním pozorováním. Každé zvíře bude navíc individuálně identifikováno – ušním tetováním anebo netoxickým veterinárním barevným sprejem na hřbetě.</p>													
19.	<p><b>Uvedení zdravotního rizika pro další pokusná zvířata a pro zaměstnance žadatele, opatření k omezení rizik</b></p> <p>Pro další pokusná zvířata ani pro zaměstnance nepředstavuje tento experiment rizika.</p>													
20.	<p><b>Způsob naložení s pokusnými zvířaty po ukončení pokusu</b> (uveďte, zda bude zvíře usmrceno, ponecháno naživu, umístěno do jiného typu chovu, nebo vráceno do vhodného přírodního stanoviště či chovu odpovídajícího danému druhu pokusných zvířat, nebo opětovně použito)</p> <p>Experimenty budou humánně ukončeny předávkováním zvířat anestetikem (např. pentobarbital, thiopental) osobou odborně způsobilou. Po usmrcení zvířete bude odbornou osobou šetrně vyjmut mozek k dalšímu zkoumání. Kadávery budou odvezeny k likvidaci odbornou firmou dle smlouvy a standardních postupů.</p>													
21.	<p><b>Pokus bude proveden za podmínek správné laboratorní praxe</b> (je-li to požadováno jinými právními předpisy - např. zákon o léčivech, zákon o chemických látkách a chemických přípravcích) - správnou variantu zaškrtněte (x) do prázdného políčka</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>ano</td> </tr> <tr> <td>x</td> <td>ne</td> </tr> </table>			ano	x	ne								
	ano													
x	ne													
22.	<p><b>Metody usmrcování pokusných zvířat</b> {odpovídající metody zaškrtněte (x) do prázdného políčka [§ 16a odst. 1 písm. d) bod 11 a § 18g odst. 3 zákona č. 246/1992 Sb.]}</p> <table border="1"> <tr> <td>x</td> <td>předávkování anestetikem</td> </tr> <tr> <td></td> <td>upoutaný projektil</td> </tr> </table>		x	předávkování anestetikem		upoutaný projektil								
x	předávkování anestetikem													
	upoutaný projektil													

	oxid uhličitý
	zlomení vazy
	tupý úder do hlavy
	oddělení hlavy od trupu
	omráčení elektrickým proudem
	inertní plyny (Ar, N <sub>2</sub> )
	zastřelení volným projektilem odpovídající stříelnou zbraní a střelivem
	jiná metoda - v případě označení této možnosti vyplňte bod 23
23.	<b>Žádost o udělení výjimky z požadavků stanovených v § 18g odst. 3 až 5 zákona č. 246/1992 Sb. (§ 18g odst. 6 zákona č. 246/1992 Sb.)</b>
	Název a podrobný popis jiné metody usmrcování pokusných zvířat, která není uvedena v § 18g odst. 3 zákona č. 246/1992 Sb.
	-
	Uvedení požadavku stanoveného v § 18g odst. 3 až 5 zákona č. 246/1992 Sb., ze kterého má být udělena výjimka
	-
	Žadatel žádá státní orgán příslušný ke schvalování projektů pokusů o udělení výjimky z požadavků uvedených v § 18g odst. 3 až 5 zákona č. 246/1992 Sb. [zaškrtněte (x) do prázdného políčka]
	<input type="checkbox"/> s cílem povolit použití jiné metody za předpokladu, že je tato metoda na základě vědeckých poznatků považována za alespoň stejně humánní
	<input type="checkbox"/> předkládá doklady o tom, že je vědecky doloženo a dostatečně odůvodněno, že účelu pokusu nelze dosáhnout za použití metody usmrcování uvedené v § 18g odstavci 3 nebo 4
	Podrobné odůvodnění žádosti o udělení výjimky
	-
24.	<b>Odůvodnění a vědecké doložení nutnosti provedení konkrétního pokusu mimo schválené zařízení uživatele pokusných zvířat, pokud má být na základě žádosti v rozhodnutí stanoveno, že je možno využívat pokusná zvířata i mimo toto zařízení [§ 16a odst. 1 písm. i) zákona č. 246/1992 Sb.]</b>
	-
25.	<b>Žádost o udělení výjimky ze zákazu používat k pokusům zvířata odchycená ve volné přírodě podle § 17d odst. 2 zákona č. 246/1992 Sb.</b>
	Odůvodnění žádosti
	-
	Druhy a maximální denní stavy pokusných zvířat odchycených ve volné přírodě
	-
	Vědecké doložení, že účelu pokusu nelze dosáhnout za použití pokusného zvířete, které je pro použití k pokusům chováno
	-
26.	<b>Datum</b>
	<b>Razítko a podpis žadatele</b>
	
	<b>Podpis vedoucího projektu pokusů</b>
	

Tento vzor formuláře je závazný (§ 16a odst. 1 zákona č. 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání).

#### Přílohy žádosti:

- 1) netechnické shrnutí projektu pokusů,
- 2) plná moc osoby zmocněné k zastupování ve správním řízení,
- 3) v případě použití jedinců druhů volně žijících zvířat vyjádření místně příslušného orgánu ochrany přírody,
- 4) veterinární podmínky pro provádění pokusů na pokusných zvířatech stanovené příslušnou krajskou veterinární správou v případech uvedených v zákoně č. 166/1999 Sb., o veterinární péči a o změně některých souvisejících zákonů (veterinární zákon).

*Uživatel pokusných zvířat je povinen požádat o stanovení veterinárních podmínek pro provádění pokusů pro zvířata, která*

*a) hodlá použít k pokusu*

1. mimo schválené zařízení uživatele pokusných zvířat, nebo
2. ve schváleném zařízení uživatele pokusných zvířat, v případě, že charakter použitých biologických materiálů, zvířat nebo jejich produkty nebo biologické materiály mají nebo lze předpokládat, že budou mít vysoce rizikový charakter, nebo

*b) mají být po ukončení pokusu*

1. umístěna do chovu odpovídajícího danému druhu pokusných zvířat, nebo
2. dodána na jatky.

*Tuto tabulku vyplňuje odborná komise pro zajišťování dobrých životních podmínek pokusných zvířat před odesláním žádosti státnímu orgánu příslušnému ke schvalování projektů pokusů*

**STANOVISKO ODBORNÉ KOMISE PRO ZAJIŠŤOVÁNÍ DOBRÝCH ŽIVOTNÍCH PODMÍNEK POKUSNÝCH ZVÍŘAT K ŽÁDOSTI A PŘEDLOŽENÉMU PROJEKTU POKUSŮ**  
podle § 15g odst. 5 písm. a) zákona č. 246/1992 Sb.

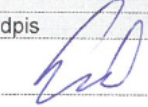


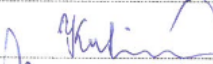

**Název projektu pokusů, úkolu studie, případně označení grantu (případně též evidenční číslo)**

Ověření nového systému automatického zpětnovazebního řízení oxygenace na králičím biomodelu.

**Stanovisko s odůvodněním**

Odborná komise I. lékařské fakulty Univerzity Karlovy doporučuje schválení předkládaného projektu pokusů.

**Členové odborné komise**

Titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení	Podpis	Datum
Mgr. Viktor Sýkora		18-02-2022
Ing. Jana Bortelová		18-02-2022
MVDr. Alena Černá		
doc. Ing. Karel Holada, Ph.D.		18-02-2022
MUDr. Nikolína Kutinová – Canová, Ph.D		18-02-2022
prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc.		18-02-2022

*Tuto tabulku vyplňuje státní orgán příslušný ke schvalování projektů pokusů*

**Název státního orgánu příslušného ke schvalování projektů pokusů**

MŠMT

**Název projektu pokusů, úkolu studie, případně označení grantu (případně též evidenční číslo)**

Ověření nového systému automatizovaného zpětnovazebního řízení oxygenace na králičím biomodelu.

Státní orgán příslušný ke schvalování projektů pokusů potvrzuje, že tento projekt pokusů byl schválen rozhodnutím – číslo jednací, spisová značka, ze dne

MŠMT-5940/2022-4

Razítko a podpis státního orgánu příslušného ke schvalování projektů pokusů



22.4.22



<i>Tuto tabulku vyplňuje odborná komise pro zajišťování dobrých životních podmínek pokusných zvířat až po schválení projektu pokusů státním orgánem příslušným ke schvalování projektů pokusů</i>		
<b>SOUHLAS ODBORNÉ KOMISE PRO ZAJIŠŤOVÁNÍ DOBRÝCH ŽIVOTNÍCH PODMÍNEK POKUSNÝCH ZVÍŘAT K ZAHÁJENÍ PROJEKTU POKUSŮ</b> podle § 15g odst. 5 písm. b) zákona č. 246/1992 Sb.		
Název projektu pokusů, úkolu studie, případně označení grantu (případně též evidenční číslo)		
Ověření nového systému automatického zpětnovazebního řízení oxygenace na králičím biomodelu.		
Odborná komise pro zajišťování dobrých životních podmínek pokusných zvířat souhlas k zahájení projektu pokusu [správnou variantu zaškrtněte (x) do prázdného políčka]		
<input type="checkbox"/> uděluje		
<input type="checkbox"/> neuděluje		
<b>Členové odborné komise</b>		
Titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení	Podpis	Datum
Mgr. Viktor Sýkora		
Ing. Jana Bortelová		
MVDr. Alena Černá		
doc. Ing. Karel Holada, Ph.D.		
MUDr. Nikolina Kutinová – Canová, Ph.D		
prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc.		

2. Souhlasné stanovisko k projektu pokusů.



## MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Karmelitská 529/5, 118 12 Praha 1

Č. j.: MSMT-5940/2022-4

V Praze dne 22.04.2022

### ROZHODNUTÍ

Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy (dále jen „MŠMT“) jako státní orgán příslušný ke schvalování projektů pokusů podle § 23 odst. 1 zákona č. 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon na ochranu zvířat“), v řízení zahájeném podle § 44 odst. 1 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů, na základě žádosti podané Univerzitou Karlovou, zastoupenou ve správním řízení Martinem Justem, rozhodlo v souladu s ustanovením § 23a odst. 1 písm. a) zákona na ochranu zvířat a § 67 a násl. správního řádu takto:

#### **s c h v a l u j e**

projekt pokusů

**Ověření nového systému automatického zpětnovazebního řízení oxygenace na králičím bi modelu,**

**podaný Univerzitou Karlovou**

**Ovocný trh 3/5, 166 36 Praha 1 – Staré Město, IČ: 00216208 (dále jen „žadatel“),**

**na dobu od nabytí právní moci tohoto rozhodnutí do 26. 8. 2023**

Vedoucím projektu pokusů je MUDr. Mikuláš Mlček, Ph.D., evidenční číslo osvědčení o odborné způsobilosti k navrhování pokusů a projektů pokusů podle § 15d odst. 3 zákona na ochranu zvířat: CZ 02649. Zástupkyní vedoucího projektu pokusů je MVDr. Michaela Popková, Ph.D., evidenční číslo osvědčení o odborné způsobilosti k navrhování pokusů a projektů pokusů podle § 15d odst. 3 zákona na ochranu zvířat: CZ 01246.

Projekt pokusů bude prováděn ve schváleném zařízení uživatele pokusných zvířat na pracovišti Fyziologického ústavu, Centrum experimentálních biodelů, ustájení: -0.330, -0.340, -0.360, zákroky: -0.320 a -0.460, na adrese: Albertov 2029/5, 128 00 Praha 2.

Ostatní podmínky pro projekt pokusů jsou obsaženy ve schváleném návrhu projektu pokusů v příloze tohoto rozhodnutí, která je jeho nedílnou součástí.

Na projekt pokusů se podle § 16c odst. 3 zákona na ochranu zvířat nevztahuje povinnost zpětného posouzení.

## ODŮVODNĚNÍ

Žádost o schválení projektu pokusů s názvem: Ověření nového systému automatického zpětnovazebního řízení oxygenace na králičím biomodelu, podaná Univerzitou Karlovou, Ovocný trh 3/5, 116 36 Praha - Staré Město, IČ 00216208 obsahuje veškeré náležitosti stanovené v § 16a zákona na ochranu zvířat.

MŠMT provedlo hodnocení projektu pokusů podle § 16b zákona na ochranu zvířat, ve kterém projekt pokusů získal příznivé hodnocení. Tím byla splněna podmínka podle § 16d odst. 1 zákona na ochranu zvířat pro schválení žádosti projektu pokusů.

Na projekt pokusů se podle § 16c odst. 3 zákona na ochranu zvířat nevztahuje povinnost zpětného posouzení.

Rozhodnutí o schválení projektu pokusů se v souladu s ustanovením § 16d odst. 3 zákona na ochranu zvířat vydává na dobu do 26. srpna 2023, která není delší než je platnost rozhodnutí o udělení oprávnění k používání pokusných zvířat č. j. 40775/2020-MZE-18134.

Správní poplatek za vydání rozhodnutí o schválení projektu pokusů, který podle položky 75 písm. b) sazebníku poplatků v příloze k zákonu č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů, činí 1 000 Kč, byl uhrazen dne 20. 4. 2022 bankovním převodem.

## POUČENÍ

Proti tomuto rozhodnutí může účastník řízení podat rozklad podle § 152 odst. 1 správního řádu, ve kterém uvede, v jakém rozsahu rozhodnutí napadá, namítaný rozpor s právními předpisy nebo nesprávnost rozhodnutí nebo řízení, jež mu předcházelo, a to ve lhůtě do 15 dnů ode dne jeho oznámení. Rozklad se podává k Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy a rozhoduje o něm ministr. Rozkladem lze napadnout výrokovou část rozhodnutí, jednotlivý výrok nebo jeho vedlejší ustanovení. Podání rozkladu pouze proti odůvodnění rozhodnutí je nepřipustné. Rozklad má odkladný účinek (§ 85 odst. 1 správního řádu).

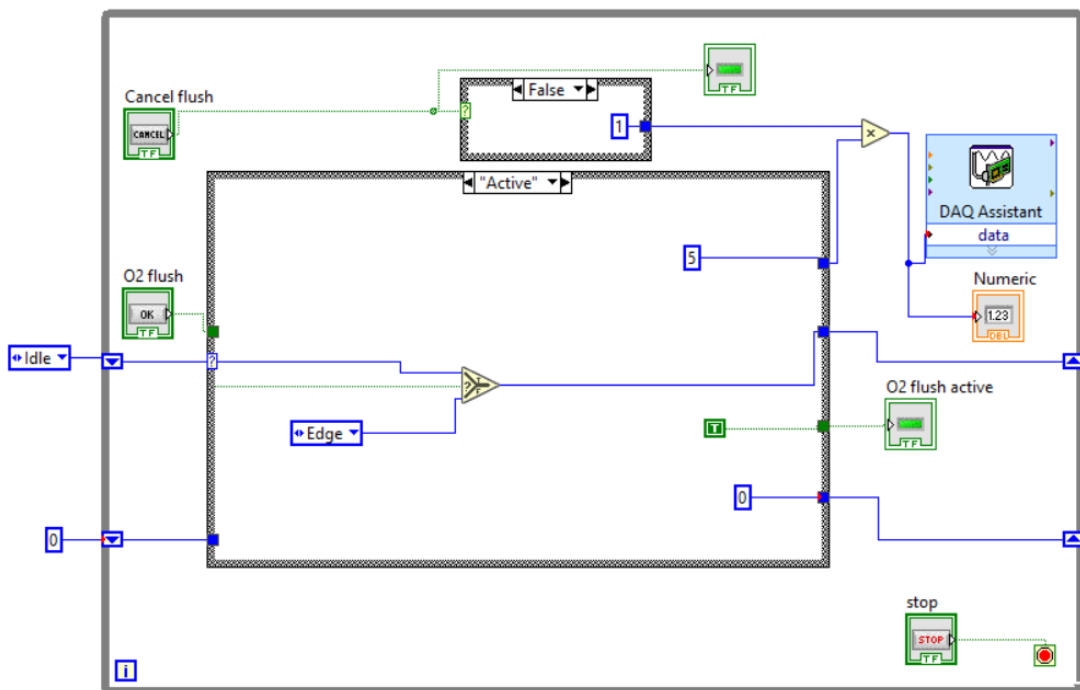
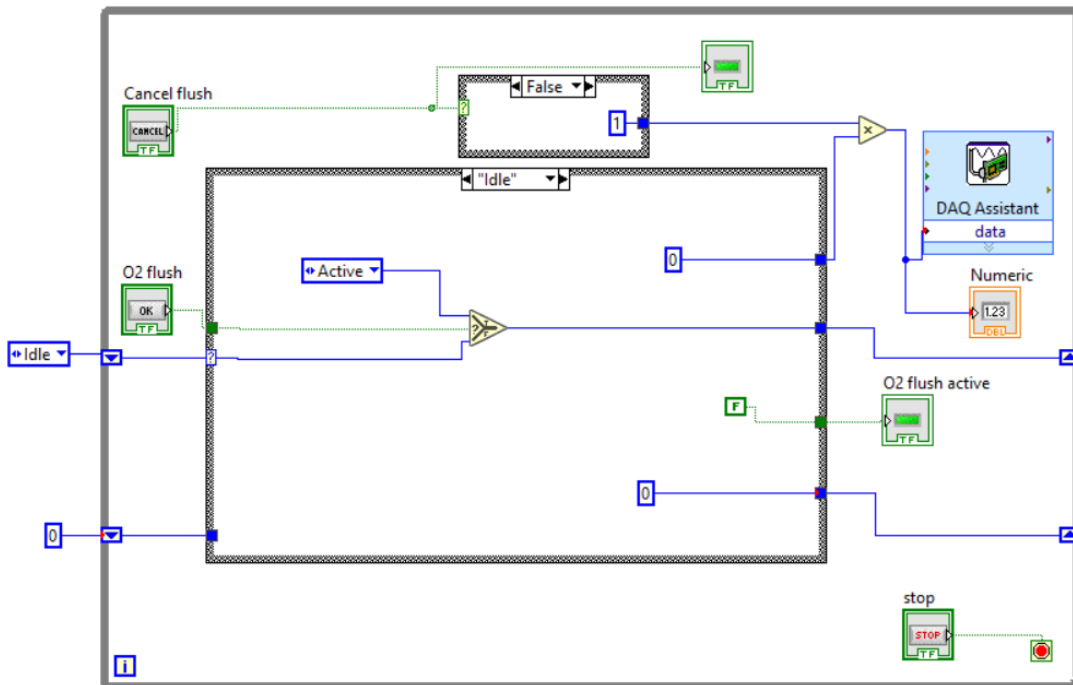
Osoby, které chtějí provádět úkony uvedené v § 15d odst. 2 zákona na ochranu zvířat, musí před uplynutím doby platnosti uvedeného osvědčení, nejdříve však 1 rok před uplynutím doby jeho platnosti, absolvovat kurz odborné přípravy k prodloužení doby platnosti osvědčení o odborné způsobilosti k navrhování pokusů a projektů pokusů.

v zastoupení: RNDr. Miloslav Frýzek Digitálně podepsal RNDr. Miloslav Frýzek  
Datum: 2022.04.22 08:53:21 +0200  
Ing. Jana Říhová  
ředitelka odboru  
podpory vysokých škol a výzkumu

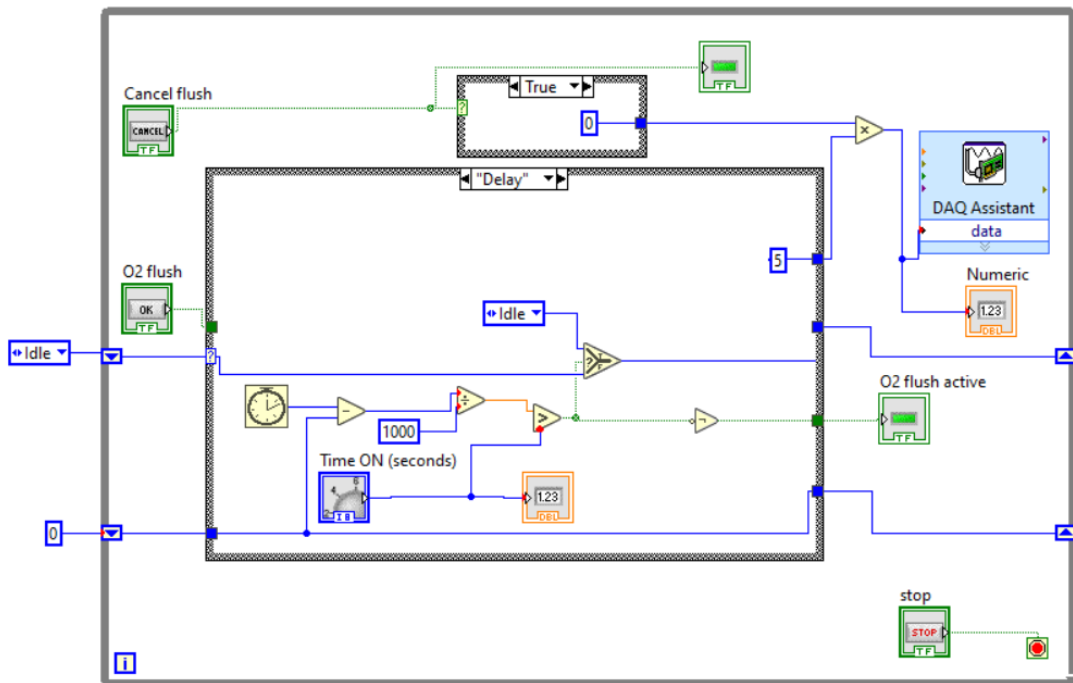
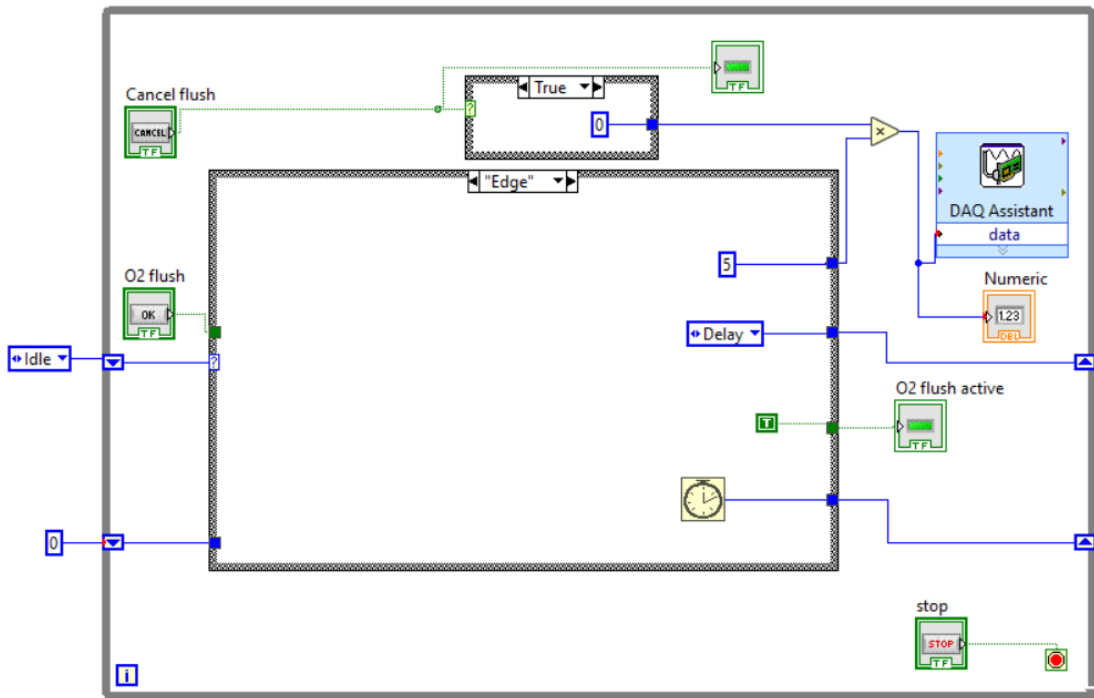
**Příloha:** Žádost o schválení projektu pokusů

## Příloha D: Schéma řídicího SW pro O<sub>2</sub>-FS

Blokové schéma SW vytvořeného v programovém prostředí LabView. Na obrázcích jsou všechny 4 stavy, které mohou během chodu programu nastat.







## Příloha E: Výzkumný návrh

### Určení poměru hemoglobinů u předčasně narozených novorozenců

Předčasně narozené děti často trpí hypoxémickými stavy, které mohou vést ke špatnému vývoji orgánů a v krajním případě dokonce k úmrtí novorozence [1]. Léčba je prováděna podáním suplementárního kyslíku v takovém množství, aby byla nastavena normoxémie [1, 2]. Monitorace množství kyslíku v organismu se provádí pomocí pulzních oxymetrů měřením  $SpO_2$  [1, 3]. V případě nesprávně vedené léčby dochází k hyperoxémickým stavům, které vedou k retinopatiím a zvyšování oxidačního stresu pacienta [1]. Nastavování může být prováděno manuálně ošetřujícím personálem nebo pomocí systémů s automatickými zpětnovazebními algoritmy. Automatický systém je personálem pouze kontrolován, pracuje na základě řídicího algoritmu, který vyhodnocuje aktuální hodnoty  $SpO_2$  a nastavuje podávanou frakci kyslíku. [3, 4, 5]. Automatické zpětnovazební řídicí systémy stále trpí nedostatky z důvodu variability vztahu mezi požadovaným  $PaO_2$ , měřeným  $SpO_2$  a nastavovaným  $FiO_2$  [3]. Proto se k vývoji, testování a validaci využívají matematické modely, jaký vytvořil Morozoff [5].

Matematický model transportu kyslíku předčasně narozeného novorozence, který vychází z Morozoffova modelu uvažuje poměr hemoglobinů jako binární hodnotu a neuvažuje jeho dynamickou změnu vyvíjející se s vývojem novorozence nebo se skokovou změnou po podání transfuze. Hemoglobin je transportní protein červených krvinek pro transport kyslíku a části oxidu uhličitého [1]. Fetální hemoglobin je hlavní složkou hemoglobinu během života plodu a při narození. HbF začíná být produkován během prvního trimestru, kdy začíná nahrazovat embryonální Hb. Po porodu klesá syntéza HbF a postupně je nahrazován dospělým hemoglobinem. Během prvního roku života klesne množství HbF na cca 1 %. HbF má vyšší afinitu kyslíku, díky tomu je usnadněn přesun kyslíku mezi matkou a plodem. Disociační křivka hemoglobinu (OHDC), pomocí které je popsán vztah mezi saturací krve kyslíkem a parciálním tlakem kyslíku je pro HbF posunutá směrem doleva [1], což znamená, že při stejném parciálním tlaku je saturace krve s HbF vyšší než při saturaci krve s převahou HbA.

Cílem této práce je vylepšení matematického modelu transportu kyslíku předčasně narozeného novorozence. Výstupem bude matematický model popisující posun OHDC v závislosti na podání transfuze, gestačním věku a hmotnosti novorozence popsáný matematickou 3D funkcí.

Studie [6-8] a další popisují vývoj přeměny fetálního hemoglobinu na dospělý, z kterých plyne závislost na gestačním stáří a váze novorozence. Nicméně tyto studie vztahují poměr hemoglobinů k hmotnosti nebo gestačnímu stáří. Jsou dostupné i studie [9-11], které se zabývají poměrem fetálního a adultního hemoglobinu v závislosti na gestačním stáří a hmotnosti novorozence. Nicméně charakter a množství těchto dat není dostačující pro vytvoření požadovaného modelu. Proto vzniká požadavek na sběr dat v klinické praxi.

Zjišťované parametry: poměr HbF a HbA, aktuální gestační věk, gestační věk při porodu, aktuální hmotnost, závislost na ventilační podpoře, informace o apnoických pauzách a informace o podání krevní transfúze (množství a termín). V případě, že budou naměřené hodnoty odpovídat matematickému modelu, bude považován za validní. Sběr klinických dat bude pro-

bíhat formou prospektivní observační studie ve stanovených termínech, zejména z prvního odběru po porodu a dále při odběrech arteriální krve pro biochemické vyšetření v rámci prvních 10 týdnů života.

Z nasbíraných dat bude vytvořena funkční závislost popisující poměr hemoglobinů vzhledem ke gestačnímu stáří a hmotnosti. Z poměru hemoglobinů bude možné nastavit aktuální posun OHDC a tím zvýšit přesnost mezi parametry parciálního tlaku kyslíku a saturací krve kyslíkem pro věrohodnější vyhodnocení informace o aktuálním  $SpO_2$ , který hraje v automatických zpětnovazebních systémech zásadní roli pro řízení  $FiO_2$ . Z informace o poskytnutí transfuze (skoková změna poměru hemoglobinů) bude na základě matematického modelu vytvořen nový vstupní parametr s informací o transfuzi pro automatické zpětnovazební řídicí algoritmy oxygenace. Data budou náhodně rozdělena: jedna sada dat bude sloužit pro účely tvorby 3D matematické funkce a druhá sada dat bude sloužit pro její ověření.

## Reference

- [1] POLIN, Richard A., William W. FOX a Steven H. ABMAN. Fetal and neonatal physiology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, c2011. ISBN 14-160-3479-X.
- [2] LAKSHMINRUSIMHA, Satyan et al. Oxygen targeting in preterm infants: a physiological interpretation. *Journal of Perinatology*. 2014, 35(1), 8-15. DOI: 10.1038/jp.2014.199.
- [3] FATHABADI, Omid Sadeghi et al. 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.
- [4] ZAPATA, James et al. 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.
- [5] MOROZOFF, Edmund P. a Mehrdad 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.
- [6] BARD, Harry. Postnatal Fetal and Adult Hemoglobin Synthesis in Early Preterm Newborn Infants. *Journal of Clinical Investigation*. 1973, 52(8), 1789- 1795. DOI: 10.1172/JCI107360.
- [7] GALACTEROS, Frederic, Monique GUILLOUD-BATAILLE a Jay FEINGOLD. Sex, gestational age, and weight dependancy of adult hemoglobin concentration in normal newborns. 1991, 78(4), 1121-1124. DOI: 10.1182/blood.V78.4.1121.bloodjournal7841121.
- [8] ANDREWS, Billy F. a Gloria P. WILLET. Fetal hemoglobin concentration in the newborn: Index of maturity and as supportive evidence for maternal fetal transfusion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1965, 91(1), 85-88.
- [9] DELIVORIA-PAPADOPOULOS, Maria, Nevenka P RONCEVIC a Frank A OSKI. Postnatal Changes in Oxygen Transport of Term, Premature, and Sick Infants: The Role of Red Cell 2,3-Diphosphoglycerate and Adult Hemoglobin. *Pediatric Research*. 1971, 5(6), 235-245. DOI: 10.1203/00006450-197106000-00001.
- [10] FAGAN, David et al. Determinants of fetal haemoglobin in newborn infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 1995, 72(2), F111-F114. DOI: 10.1136/fn.72.2.F111.
- [11] WILSON, Kumanan et al. Postnatal Prediction of Gestational Age Using Newborn Fetal Hemoglobin Levels. *EBioMedicine*. 2017, 15, 203-209. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.11.032.