



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

**Analýza hypoxických epizod při automatickém řízení oxygenace
nezralých novorozenců**

**Analysis of hypoxic episodes in automatic oxygenation control of
preterm neonates**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínské inženýrství

Vedoucí práce: Ing. Jakub Ráfl, Ph.D.

Bc. Vít Hlaváč OLY

Kladno 2023

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Hlaváč** Jméno: **Vít** Osobní číslo: **487480**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Biomedicínské inženýrství**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Analýza hypoxických epizod při automatickém řízení oxygenace nezralých novorozenců

Název diplomové práce anglicky:

Analysis of hypoxic episodes in automatic oxygenation control of preterm neonates

Pokyny pro vypracování:

Zjistěte, zda existuje souvislost mezi nastaveným průměrováním signálu pulsní oxymetrie (SpO₂), výpadky automatického řízení oxygenace nezralých novorozenců a hypoxickými epizodami u novorozence. Navrhněte a implementujte algoritmus pro identifikaci hypoxických epizod v záznamech z ventilátoru Fabian při automatickém řízení oxygenace nezralých novorozenců. Analyzujte nalezené hypoxické epizody; stanovte jejich četnost, délku trvání a další charakteristiky. Stanovte četnost a délku trvání výpadků automatického řízení oxygenace a analyzujte jejich vliv na signály SpO₂ a inspirační frakce kyslíku (FI_{O2}). Zjistěte, zda má nastavené průměrování SpO₂ vliv na výpadky automatického řízení.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Bachman, T., et al., Frequency and duration of extreme hypoxemic and hyperoxemic episodes during manual and automatic oxygen control in preterm infants: a retrospective cohort analysis from randomized studies, *BMC Pediatrics*, ročník 22, číslo 350, 2022, <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03407-x>
- [2] Dani C., Automated control of inspired oxygen (FI_{O2}) in preterm infants: Literature review, *Pediatric Pulmonology*, ročník 54, číslo 3, 2019
- [3] Bachman, T. and K. Roubik, Frequency and duration of oximeter drop-outs in the NICU: An observational study, *Lekar a technika - Clinician and Technology*, ročník 50, číslo 1, 2020

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Jakub Ráfl, Ph.D.

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Ing. Veronika Ráfl Huttová

Datum zadání diplomové práce: **14.02.2023**

Platnost zadání diplomové práce: **20.09.2024**

doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.
vedoucí katedry

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA
děkan

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Analýza hypoxických epizod při automatickém řízení oxygenace nezralých novorozenců“ vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

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

V Kladně dne 18.5.2023

.....

Bc. Vít Hlaváč OLY

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval vedoucímu práce doktoru Jakubu Ráflovi za skvělé vedení, dále konzultantům Thomasi E. Bachmanovi, M.Sc. a inženýrce Veronice Ráfl Huttové za jejich odborné poznatky, a v neposlední řadě týmu Novorozeneckého oddělení Fakultní nemocnice v Motole pod vedením docenta Jana Janoty za poskytnutí nejen klinických dat, ale i lékařského vhledu do problematiky novorozenecké ventilace.

ABSTRAKT

Název práce: Analýza hypoxických epizod při automatickém řízení oxygenace nezralých novorozenců

Automatické řízení oxygenace je v současnosti přijímáno jako možná součást péče o nezralé novorozence, nicméně s řadou nevyjasněných otázek. Doposud není prozkoumán vliv nastaveného průměrovacího času pulsního oxymetru ve zpětné vazbě řídicího systému na oxygenaci novorozence. Cílem práce bylo analyzovat klinická data patientského ventilátoru a ověřit vliv průměrovacího času na hypoxické a hyperoxické epizody, na výpadky automatického řízení oxygenace a na saturaci novorozence.

V práci byl navržen a implementován algoritmus identifikace těchto epizod. Vliv průměrování na četnost klinicky závažných hypoxických a hyperoxických epizody nebyl prokázán. Četnost výpadků automatického řízení oxygenace se významně snižuje s prodlužováním průměrovacího času, ačkoli nebyl prokázán vliv průměrovacího času na celkový čas výpadků. Zavedený vyčkávací režim není adekvátní náhradou automatického řízení FiO_2 a významně zvyšuje pravděpodobnost hypoxie. Krátké průměrování má významně kratší reakční čas.

Klíčová slova

Pulsní oxymetrie, průměrovací čas, automatické řízení FiO_2 , nezralí novorozenci, hypoxické a hyperoxické epizody, vyčkávací režim, PRICO

ABSTRACT

The title of the Thesis: Analysis of hypoxic episodes in automatic oxygenation control of preterm neonates

Automated control of inspired oxygen concentration is now accepted as a method in preterm neonatal oxygenotherapy, but with a number of unresolved issues. The effect of the set averaging time of the pulse oximeter in the feedback of the control system on neonatal oxygenation has not yet been investigated. The aim of this work was to analyze clinical data from patient ventilator and describe the relationship between the set averaging time on hypoxic and hyperoxic episodes, automated control system drop-outs and oxygen saturation of the neonatal patient.

In this work an algorithm for identification of hypoxic, hyperoxic and drop-outs episodes was designed and implemented. No significant effect of the averaging time on frequency and duration of clinically serious hypoxic and hyperoxic episodes was found. Frequency of automated control dropouts was significantly increased with shorter averaging time, although overall ratio of drop-out time did not significantly differ across averaging times. The implemented fallback function is not an adequate substitute for automated control system and it significantly increases probability of hypoxia. The shorter averaging time seems to reduce reaction time of automated control system.

Keywords

Pulse oxymetry, averaging time, automated control of FiO_2 , preterm infants, intermittent hypoxia and hyperoxia, fallback function, PRICO

Obsah

Seznam symbolů a zkratk.....	9
1 Úvod	10
2 Přehled současného stavu.....	11
2.1 Pulsní oxymetrie.....	11
2.1.1 Limitace měření SpO ₂	12
2.1.2 Průměrovací čas.....	13
2.2 Cílové rozmezí SpO ₂	15
2.3 Automatický systém řízení FiO ₂	17
2.3.1 Princip automatického řízení FiO ₂	18
2.3.2 Automatické vs. manuální řízení FiO ₂	20
3 Cíle práce.....	22
4 Klinická data	23
4.1 Použitá zařízení	23
4.2 Protokol studie.....	24
4.2.1 Standardní parametry ventilace novorozeneckého JIP Motol	24
4.3 Charakteristika studované skupiny.....	25
5 Předzpracování dat.....	27
5.1 Řazení dat.....	27
5.2 Epochy průměrovacího času	28
5.3 Obecná charakteristika dat	29
6 Hypoxické a hyperoxické epizody	30
6.1 Algoritmus záznamu hypoxických epizod „HYP“	30
6.1.1 Popis funkce skriptu	31
6.2 Četnost epizod v epochách dle délky a průměrovacího času	33
6.2.1 Epizody hypoxie – HYP	34
6.2.2 Epizody extrémní hypoxie – HYP extreme.....	36
6.2.3 Epizody hyperoxie – HYPER.....	38
6.2.4 Epizody extrémní hyperoxie – HYPER extreme.....	40
7 Epizody výpadku automatického systému nastavení FiO₂.....	42
7.1 Četnost epizod výpadků automatického řízení FiO ₂	44

7.2	Trend SpO ₂ a FiO ₂ po výpadcích PRICO	45
7.3	Čas návratu do cílového rozmezí saturace	47
7.4	Poměr času v cílových rozmezích saturace po epizodách PRICO.....	48
7.5	Poměr trvání epizod PRICO.....	51
8	Diskuse	52
9	Závěr	56
	Seznam použité literatury	57
	Příloha A: Tabulky p-hodnot párového porovnání skupin četností epizod	60
	Příloha B: Obsah přiložených souborů datového nosiče.....	65

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
SpO_2	%	Hodnota saturace krve měřená pulsní oxymetrií
FiO_2	%	Frakce kyslíku v inspirační směsi
SaO_2	%	Skutečná hodnota saturace hemoglobinu kyslíkem
PaO_2	mmHg	Parciální tlak kyslíku

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
COHb	Karboxyhemoglobin
MetHb	Methemoglobin
PRICO	Predictive Intelligent Control of Oxygenation – automatický systém řízení FiO_2
TR	Target range – cílová rozmezí (saturace)

1 Úvod

Pulsní oxymetrie je v současné době široce využívaným nástrojem pro poměrně přesné, rychlé a neinvazivní měření saturace krve kyslíkem (SpO_2) napříč obory intenzivní medicíny. Je masivně využíván pro časné varování nastávající hypoxie, čímž zvyšuje kvalitu a bezpečnost poskytované intenzivní péče [1].

Zvláštní pozornost získala pulsni oxymetrie při použití u nedonošených novorozenců, kteří vyžadují ventilační podporu. Dlouhodobá expozice nedonošenců vysoké saturaci krve kyslíkem je totiž spojována s výskytem komplikací, jakými jsou retinopatie nedonošených (*angl. Retinopathy of prematurity*) či bronchopulmonární displazie. Udržování krevní saturace novorozenců ve stanovených intervalech se ukázalo být zásadní pro minimalizaci těchto známých komplikací, avšak nadále přetrvávají odborné debaty ohledně zvolených hladin cílového rozmezí saturace [2, 3].

V posledních dvou dekadách došlo k implementaci nové metody řízení frakce inspirovaného kyslíku (FiO_2), kdy se namísto manuálního řízení začalo využívat řízení automatické. To využívá zpětnovazebného nastavování FiO_2 dle měřeného SpO_2 pulsním oxymetrem. Automatické řízení oxygenace se mnoha studii ukázalo být jako významně efektivnější při udržení cílového rozmezí saturace za současného snižování zátěže personálu nežli dříve využívané řízení manuální [4–6]. Ve svých závěrech studie však často uvádějí, že čas strávený v cílovém rozmezí saturace stále není ideální a je zde prostor pro zvýšení efektivity automatického řízení. Nalezení limitujících faktorů či hledání optimálního nastavení automatického řízení je přímou cestou ke zkvalitnění klinické péče, minimalizace komplikací a šance na přežití nedonošených novorozenců. Jednou z možných limitací jsou případy, kdy automatické řízení oxygenace zcela vypadne a řídicí systém přejde do záložního režimu, ve kterém je FiO_2 zpravidla konstantní nebo manuálně nastavovaný. Tato práce se zabývá zejména vlivy těchto výpadků na efektivitu ventilace ve spojitosti s nastaveným průměrováním pulsního oxymetru.

2 Přehled současného stavu

Nezralí novorozenci (narození před 30. týdnem gestačního stáří) v drtivé většině případů vyžadují ventilační podporu spojenou s oxygenoterapií klíčovou k jejich přežití. Využití oxygenoterapie u nezralých novorozenců bývá však spojeno s častým výskytem komplikací – zejména retinopatii z nedonošenosti (*angl. retinopathy of prematurity*), nekrotická enterokolitida (*angl. necrotizing enterocolitis*) či bronchopulmonální dysplasií [4, 7]. V polovině 20. století proběhla vlna nedonošeneckých retinopatií u nezralých novorozenců, kteří obdrželi neomezené či nadměrné dávky frakce inspirovaného kyslíku během administrované oxygenoterapie. V následujících dekáдах ji vystřídala naopak vlna zvýšené smrtnosti a výskytu mozkových obrn, kterou byla způsobena přílišným omezením oxygenace ve snaze předejít hyperoxiím [8]. Ukázalo se tak, že vznik retinopatií a bronchopulmonální dysplazie bývá asociován právě s hyperoxickými stavy při vysoké administraci kyslíku, zatímco nízká administrace kyslíku a hypoxické stavy mají za následek zvýšení smrtnosti a výskytu neurodegenerativních poruch. Negativní vliv na prognózu má také fluktuace krevní saturace a prudké střídání hypoxie a hyperoxie [9]. Tato fluktuace je u nedonošenců částečně dána nezralostí plic a dalších orgánů, jakožto i nízkou tělesnou hmotností a nízkou kapacitou tělních regulačních mechanismů.

Vznikl zde tedy požadavek na kontinuální monitoraci krevní saturace a zároveň titrace nastavované frakce kyslíku ve ventilované směsi. V oblasti monitorace krevní saturace se mezi 80. a 90. lety stala standardem metoda pulsní oxymetrie [7].

2.1 Pulsní oxymetrie

Pulsní oxymetrie přinesla revoluci v moderní medicíně díky své schopnosti kontinuálního neinvazivního měření odhadované saturace krve (SpO_2). Získala si tak své pevné místo v akutní i lůžkové péči, někdy je též označována jako pátá životní funkce [10]. Přes své dnešní široké uplatnění a modernizaci se neustále potýká s limitacemi vycházející z principu fungování, který přetrvává od představení prvního pulsního oxymetru na začátku sedmdesátých let minulého století:

Pulsní oxymetrie je spektrofotometrickou metodou, která využívá rozdílné absorpce světla oxyhemoglobinem a deoxyhemoglobinem na dvou vlnových délkách – červeného (660 nm) a infračerveného (940 nm) světla. Poměr těchto absorbancí u pulsující a statické složky je kalibrován proti skutečnému laboratornímu měření saturace krve kyslíkem (SaO_2). Pulsní oxymetr dle určené kalibrační křivky poskytuje hodnotu SpO_2 , která je odhadem skutečné hodnoty SaO_2 . Měřený signál poměru absorbancí tvoří pletysmografickou křivku, která zobrazuje amplitudu snímaného signálu pulsující složky [1, 10].

Samotné měření probíhá pomocí malé sondy, která obsahuje zdroje záření a fotosenzor. V závislosti na umístění senzoru rozlišujeme sondy transmisní, (senzor a zdroj světla umístěny na opačné straně tkáně, detekuje záření procházející skrz tkáň) či sondy reflexní (senzor i zdroj umístěn paralelně na povrchu tkáně, detekuje odražené záření). Velikost, druh senzoru a jeho umístění se liší dle použití u konkrétního pacienta. Pro umístění sondy jsou vhodné tkáně s hustou vaskularizací, jakými jsou prsty, nos, ušní lalůček či čelo. Dva nejčastější typy senzorů jsou opakovatelně použitelné klipové senzory pro prst nebo ušní lalůček a plošné nalepovací senzory, které bývají určeny pro použití u jednoho pacienta a umísťují se nejčastěji na čelo či ruku. Výhoda opakovatelně použitelných prstových klipů je jednoduchost a rychlost použití, mohou však být limitovány v případě hypotenze, pohybu pacienta nebo vazokonstrikce, kdy dojde ke snížení amplitudy pulsující složky (viz 2.1.1 – Limitace měření SpO₂). Pro kontinuální dlouhodobé monitorování se tak někdy upřednostňují nalepovací senzory, které nejsou tolik náchylné na pohyb. Byly popsány i rozdíly v prodlevě detekce hypoxie v závislosti na umístění i typu použité sondy. [1, 10]

2.1.1 Limitace měření SpO₂

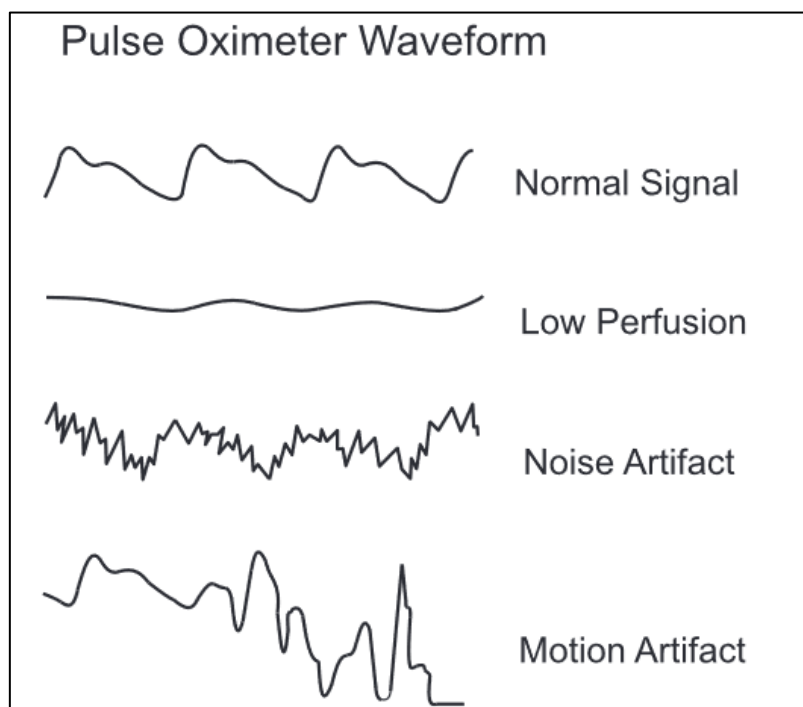
Pulsní oxymetry prošly během téměř padesáti let své existence výrazným vývojem, přesto však přetrvávají některé limitace této metody, které mohou způsobit nepravdivá či zavádějící měření:

Kvůli sigmoidnímu tvaru disociační křivky oxyhemoglobinu může dojít k nerozpoznání hypoxie u pacientů s vysokým parciálním tlakem kyslíku (PaO₂) v arteriální krvi. Konvenční pulsni oxymetry obvykle rozpoznávají pouze dva hlavní druhy hemoglobinu – oxygenovanou a deoxygenovanou formu. Pokud jsou ale v krvi přítomny dyshemoglobiny, jako karboxyhemoglobin (COHb) nebo methemoglobin (MetHb), může dojít ke snížení přesnosti měření. Tuto limitaci již eliminují pulsni oxymetry využívající více vlnových délek záření (*angl. multiwavelength oxymetry*), které jsou schopné detekovat hladiny COHb a MetHb a oddělit tato měření od hodnot SpO₂. Jedním z takových pulsni oxymetrů je přístroj Masimo Rainbow-SET Rad-57 Pulse COoximeter (Masimo Corporation, Irvine, CA, USA). [1]

Snímaný signál, který vychází z měřené absorpance a je znázorněn pletysmografickou křivkou, může být rušen či ovlivněn několika faktory: Nízká perfuse ve snímané tkáni, zejména u pacientů s nízkým srdečním výdejem, silnou vazokonstrikcí či hypotermií, způsobuje nízkou amplitudu snímaného signálu, čímž se snižuje poměr signálu k exponovanému šumu (*angl. signal to noise ratio*) a může vést k nepravdivému měření. Vhodné umístění a zvolený druh měřicí sondy může vést ke zkvalitnění měřených hodnot, avšak závisí zejména na zkušenostech obsluhujícího personálu. Naopak nesprávně zvolené umístění sondy může snižovat kvalitu signálu a přispět k nepravdivým měřením, čímž se řadí mezi možné limitace. Dalšími z popsanych limitací jsou silná pigmentace, anémie, lakované nehty, nebo zdroje interferujícího světelného záření.

Například studie Hinkelbein et al uvádí, že šíře intervalu spolehlivosti měřené SpO_2 od skutečné hodnoty SaO_2 se u kriticky nemocných pacientů pohybuje na úrovni od 6 % u nelakovaných nehtů až do 14,4 % u tmavě modré barva laku. [1, 10]

Pohybové artefakty jsou považovány za významný zdroj falešných alarmů (spuštění výstrahy pulsního oxymetru při překročení nastaveného rozmezí SpO_2) a nepravdivého měření. Obrázek 2.1 znázorňuje pletysmografickou křivku a vliv různých faktorů na její tvar. V současné době implementují pulsní oxymetry technologie, které minimalizují efekt artefaktů a šumu, jako například analýzu pletysmografické křivky za účelem filtrování šumu. Jedním ze základních principů, jak snížit expozici šumu v signálu, však stále zůstává průměrování signálu SpO_2 přes delší časový úsek. [11]



Obrázek 2.1 - Pletysmografická křivka – normální signál (normal signal), nízká perfuse (low perfusion), šum (noise artifact), pohybový artefakt (Motion artifact). Převzato z [1]

2.1.2 Průměrovací čas

Průměrování signálu SpO_2 po stanovený čas je používáno u pulsních oxymetrů jako způsob, jakým snížit množství exponovaného šumu v signálu SpO_2 . Průměrováním se vliv artefaktů, který můžeme považovat za náhodný jev, rozkládá do signálu po delší časový interval a tím se výrazně snižuje. Zároveň ale dochází ke snížení schopnosti pulsního oxymetru reagovat na rychlé změny skutečné saturace.

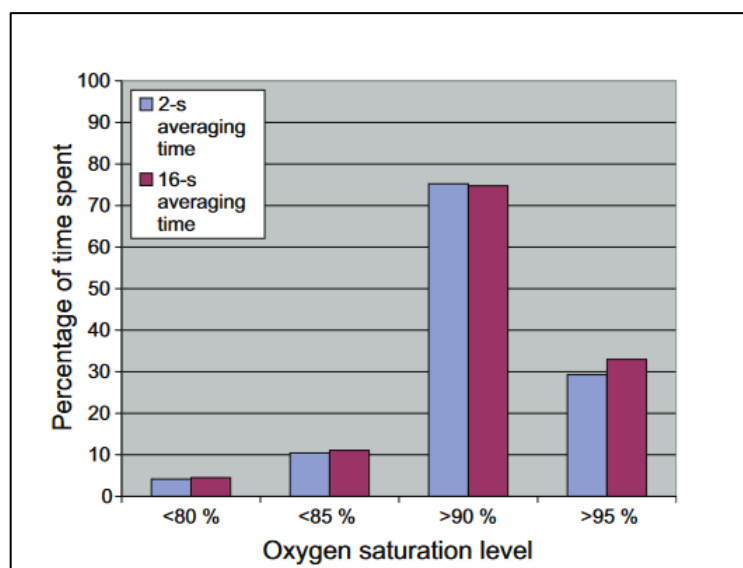
Nejvyššího rozlišení měřeného signálu dosáhneme vypočtením hodnoty SpO_2 pro jednotlivé srdeční cykly. Tento přístup by byl žádoucí například právě v neonatologické péči, kdy u pacientů často dochází k prudkým změnám hladiny saturace. Vysoká citlivost ke změnám by se ale projevila na úkor vysokého až kontinuálního výskytu falešných

alarmů a zároveň vysokému zatížení obsluhujícího personálu, který by potenciálně přestal být na často hlášené alarmy senzitivní. Z toho důvodu se běžně využívá průměrování signálu přes více srdečních úderů. Moderní pulsní oxymetry umožňují individuální nastavení průměrovacího času v závislosti na konkrétních požadavcích na přesnost měření. Přístroj Massimo Radial-7 (Masimo Corporation, Irvine, CA, USA) umožňuje nastavení průměrovacích časů (2–4), (4–6), 8, 10, 12, 14 a 16 sekund. Výrobce využívá u průměrovacích časů <8 s pohyblivý průměrovací čas (2–4 resp. 4–6 s), který závisí na snímané kvalitě signálu. Pokud je signál kvalitní, systém využívá kratšího průměrování (2 resp. 4 s) a tím zvyšuje schopnost reakce na změny skutečné saturace. Pokud však detekuje sníženou kvalitu signálu, využije delší průměrování (4 resp. 6 s) čímž snižuje poměr šumu v signálu. [11, 12]

Použití delších průměrovacích časů snižuje schopnost detekovat krátké a rychlé desaturace, což vyplývá z principu fungování této metody. Pokud např. průměrujeme signál na úrovni 16 s, velmi pravděpodobně nedojde k detekování desaturací o délce několika jednotek sekund. V minulosti proběhly studie, které se zabývaly četností a délkou desaturačních epizod v závislosti na nastaveném průměrovacím čase a celkový vliv na úroveň oxygenace u nezralých novorozenců.

Studie Vagedes J, et al. prokázala signifikantní rozdíl v četnosti desaturací mezi krátkým (2–4 s) a dlouhým (16 s) průměrováním (1958 vs. 339 desaturací <80 % SpO₂). U kratšího průměrování bylo 96 % všech desaturací kratších 20 s, u delšího průměrování pouze 69 %. Signifikantní rozdíl byl také mezi minimální měřenou hodnotou SpO₂. Celkový čas strávený v saturačním rozmezí <80 %, 80–85 %, 85–90 %, 90–95 % a 95–100 % však nebyl signifikantně ovlivněn nastaveným průměrováním. Studie dále ukázala lineární trend mezi dekadickým logaritmem četnosti desaturačních epizod a průměrovacím časem. [12]

Efekt průměrovacího času na oxymetrie u nedonošených novorozenců zkoumala také studie Ahmed et al. Za simultánního použití dvou pulsních oxymetrů u stejného pacienta s nastaveným průměrováním 2 vs. 16 sekund porovnávali čas strávený v saturačním rozmezí, četnost, trvání a závažnost desaturačních epizod. Přesto, že autoři pozorovali vyšší četnost klinicky významných desaturací (<80 % SpO₂, >20 s trvání) během krátkého průměrování (22,3 vs. 19,4 desaturačních epizod), nedosáhl rozdíl v četnosti statistické významnosti ($p=0,1$). Dále autoři pozorovali trend rozpoznání méně krátkých desaturací (<30 s) během nastaveného dlouhého průměrování (16 vs. 41 epizod). Opačný trend byl pozorován u dlouhých epizod (>300 s), kterých bylo zaznamenáno více u dlouhého průměrování (40 vs. 20 epizod). Průměrovací čas však statisticky neměl vliv na celkový čas strávený v saturačních rozmezích ($p> 0,05$) viz Obrázek 2.2. [13]



Obrázek 2.2 – Procenta času (percentage of time spent) stráveného v daném saturačním rozmezí (oxygen saturation level) v závislosti na použitém průměrovacím čase 2 vs.16 s (averaging time). Převzato z [12]

Obě výše zmíněné studie tak shodně potvrzují trend, kdy je při delším průměrování detekováno méně krátkých desaturačních epizod, naopak na krátkém průměrování dochází k detekci méně velmi dlouhých epizod. Lze však předpokládat, že delší průměrování zaznamená více krátkých desaturací jako jedinou spojitou epizodu, která by byla krátkým průměrováním detekována jako více kratších epizod. Opačný trend lze očekávat u velmi dlouhých desaturačních epizod. Tento trend potvrzuje i prokázaný lineární vztah mezi logaritmem počtu desaturací a délkou průměrování, avšak celkový strávený čas v definovaných intervalech SpO₂ zůstává průměrováním neovlivněn [11–13]. Čas, příp. poměr času stráveného v definovaných saturačních intervalech (saturačním rozmezí, *angl. Saturation levels*, nebo *saturation ranges*) se tak jeví jako vhodný prostředek k porovnání efektivity oxygenace, což potvrzuje i jeho široké využití ve studiích zabývajících se oxygenací u nezralých novorozenců.

2.2 Cílové rozmezí SpO₂

Pulsní oxymetrie se stala mezi 80. a 90. lety minulého století standardem pro sledování oxygenace na novorozeneckých JIP, zejména pro svou schopnost kontinuálního a neinvazivního měření saturace krve. Zároveň bylo dokázáno, že příliš vysoká oxygenace novorozenců je spojena s komplikacemi, jako zejména Retinopatie z nedonošenosti, zatímco hypoxické stavy mají vliv na smrtnost a neurodegenerativní onemocnění. Je tedy patrné, že oxygenace nezralých novorozenců je nutno udržovat v určitém rozmezí tak, aby byl minimalizován negativní vliv jak hypoxických, tak hyperoxických stavů. Otázka ideálního cílového rozmezí saturace (*angl. target range*) však přetrvává do současnosti.

Po uvedení pulsni oxymetrie jako standardní měřicí metody pro sledování oxygenace nezralých novorozenců bylo navrženo cílové rozmezí saturace mezi 85–95 % SpO₂. Tím

došlo ke snížení korespondujícího rozmezí parciálního tlaku kyslíku v krvi (PaO_2) z na 29–67 mm Hg (3,8–8,9 kPa) z předchozí doporučené hodnoty 50–80 mm Hg (6,7–10,7 kPa). Dle komentáře Saugstad et. al. však stále chyběly odpovídající studie zkoumající tento vývoj v klinické praxi. [7]

Klinická doporučení v období kolem přelomu tisíciletí byla vydána zejména na základě observačních studií, která poukazovala na silný protektivní vztah nižšího cílového rozmezí saturace před retinopatií nedonošených bez signifikantního vlivu na mortalitu. Následovaly však dvě randomizované studie, které testovaly, zda vyšší cílová rozmezí saturace mají vliv na progresi retinopatie: [7]

STOP-ROP (Supplemental Therapeutic Oxygen for Pretreshold Retinopathy of Prematurity) studie randomizovala nedonošence s diagnostikovaným prvním nebo druhým stadiem retinopatie do dvou skupin cílového rozmezí saturace: 89–94 % vs. 96–99 %. Žádný vliv na progresi retinopatie však nebyl prokázán, avšak vyšší rozmezí saturace bylo asociováno s více plicními komplikacemi. [7, 14]

BOOST (Benefits of Oxygen Saturation Targeting) studie randomizovala novorozence (<30 týdnů gest. stáří) dva týdny po porodu do skupiny nízkého (91–94 %) a vysokého (95–98 %) cílového rozmezí saturace. Také tato studie neprokázala žádný vliv cílového rozmezí na retinopatii, růst či vývoj, avšak vyšší cílové rozmezí bylo spojeno s vyšším požadavkem na domácí kyslík (podávání kyslíku po propuštění do domácí péče z novorozeneckého JIP). [7]

Poznatky z těchto studií ukázaly nutnost hlubšího výzkumu v oblasti zavedených cílových rozmezí oxygenace. Následkem tohoto zjištění vznikl projekt **NeOProm** (Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis) – soubor pěti souběžných klinických studií konaných v různých částech světa se stejným protokolem, jejichž data byla hodnocena soubornou meta analýzou. Během všech pěti studií byli novorozenci s narozením <28 týdnů gestačního stáří (celkem 4 965 jedinců) randomizováni do dvou skupin cílového rozmezí saturace: 85–89 % (2 480 j.) a 91–95 % (2 485 j.). Během testování byla data zobrazovaná na pulsních oxymetrech směrem k obsluhujícímu personálu zaslepena – byl použit offset uváděných hodnot o 3 % SpO_2 výše u nižšího cílového rozmezí saturace, resp. níže u vyššího cílového rozmezí. [7]

U obou skupin byl ve dvou z pěti studií zjištěn vyšší medián hodnot SpO_2 , nežli bylo stanovené cílové rozmezí. Dle Ali et al. i Claire & Banclari to ukazuje trend, kdy obsluhující personál inklinuje k vyšší toleranci vůči hyperoxickým stavům nežli hypoxickým, respektive že ve snaze předejít závažným hypoxiím obsluhující personál nastaví hodnotu FiO_2 přesahující míru odpovídající cílovému rozmezí SpO_2 [8, 15]. Ve skupině s nižším cílovým rozmezím saturace bylo identifikováno statisticky významné zvýšení relativního rizika mortality (1,16 s 95% int. spol. 1,03–1,31 vs. 1,18 s 95% int. spol. 1,03–1,36) a nekrotizující enterokolitidy (zvýšení rel. rizika o 25 %). Statisticky na každých 31 nedonošenců v nízkém cílovém rozmezí dojde k úmrtí o jednoho více nežli

ve vyšším rozmezí. Zároveň bylo nižším cílovém rozmezí prokázáno snížení relativního rizika výskytu retinopatie o 25 %. Nebyl ale prokázán významný rozdíl ve výskytu závažných zrakových postižení mezi skupinami, stejně jako výskytu patent ductus arteriosus, těžké intraventikulární hemoragie, či hluchosti. Tendence k nižšímu výskytu bronchopulmonární displazie se ukázala ve skupině s nižším cílovým rozmezím, avšak nebyla statisticky významná. Ukázalo se také, že přechodné hypoxie a rychlá fluktace v saturaci je silným prekurzorem pro rozvoj retinopatie s vyšším rizikem vzniku neurodegenerativních poruch. [3, 7, 8, 16]

Projekt NeOProm ukázal, že saturační rozmezí 85–89 % je příliš nízké a negovala tak dřívější trend snižování saturačního rozmezí. Review studie Askie et. al (Cochrane Database Syst. Rev.) došla k závěrům, že na každých 31–40 nedonošenců <28 týdnů gestačního stáří v nízkém cílovém rozmezí dojde k 1 smrti více, 1 případu nekrotizující enterokolitidy více, ale s 1 případem vážné retinopatie méně a s oxygenoterapií zkrácenou o průměrně 8 dní na pacienta. Tato zjištění ilustrují tzv. „oxygen dilemma“, kdy obě cílové skupiny saturací vedou k vážným komplikacím, i když se jejich složení mění. Vzhledem k nižší smrtnosti je současný trend upřednostňovat vyšší cílová rozmezí saturace. Na základě výsledků z proběhlých výzkumů tak byla pro nedonošené novorozence vyžadující oxygenoterapii vydána evropská doporučení s ideálním cílovým rozmezím 90–94 % SpO₂. Přesto je dle Saugstad et al. mnoho aspektů nedonošenecké oxygenoterapie neprobádaných. Není jasné, zda by se měla lišit saturační rozmezí u různě starých či různě vyvinutých novorozenců a co způsobuje vyšší mortalitu ve skupině nízkého rozmezí saturace. Není ani rozhodnuto, zda by mělo být saturační rozmezí fixní po celou dobu oxygenoterapie, či by mělo být měněno s dospíváním nedonošence. Ačkoliv meta analýzy neprokázaly rozdíl ve výskytu slepoty přes vyšší výskyt retinopatie ve vyšším cílovém rozmezí, některé studie poukazují na zvýšenou incidenci slepoty po změně doporučených cílových rozmezí. Ačkoliv limity alarmového hlášení a jejich vliv na saturaci nebyly přesně zkoumány, Evropská doporučení nyní vybízejí nastavovat hodnoty ohraničující cílové rozmezí těsně – o 1 %. [7]

2.3 Automatický systém řízení FiO₂

Problém oxygenoterapie u nedonošených novorozenců nesestává čistě z určení vhodného cílového rozmezí SpO₂, nýbrž i ze schopnosti toto rozmezí efektivně udržet. Tento úkol spočívá v případě manuálního nastavování FiO₂ čistě na obsluhujícím personálu. Udržet tato rozmezí je ale velmi náročné vzhledem k nestabilitě nezralého respiračního a oběhového systému, výskytu idiopatické apnoe, a dalším faktorům [4, 16–18]. Mnohé studie upozorňují na nedostatečnou edukaci a povědomí obsluhujícího personálu ohledně nastavených parametrů oxygenoterapie, jakými jsou průměrovací čas pulsní oxymetrie, cílové rozmezí, či limity alarmů, které ještě více přispívají k nízké efektivitě [15, 19]. Vysoké zatížení personálu může vést k pomalým či zpožděným reakcím na změny v saturaci, stejně jako nedostatečné či naopak přehnané zásahy do

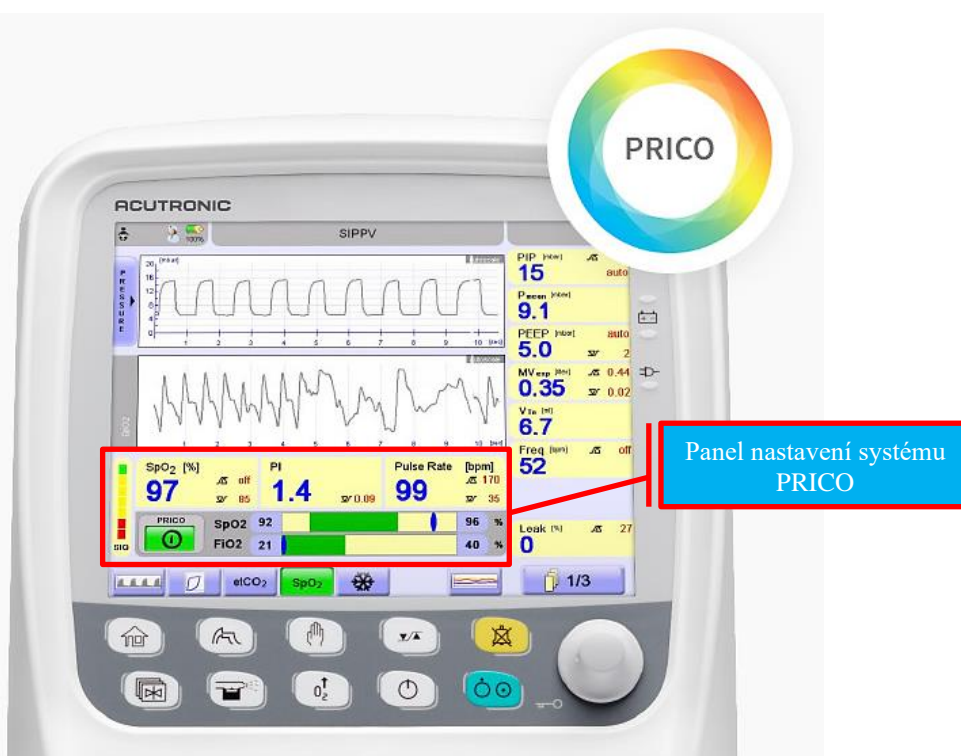
nastavené hodnoty FiO_2 [4]. Rešerše Dani zjistila z několika randomizovaných klinických studií, že čas strávený mimo cílové rozmezí se pohybuje od 9,1 do 27,4 % u $SpO_2 < 85\%$ a od 11,1 do 33 % u $SpO_2 > 95\%$ [4]. Claire a Banclari popisují výsledky dat ze 14 center, která ukazují, že pouze 48 % celkového času strávili oxygenovaní nedonošenci uvnitř cílového rozmezí saturace. Nad cílovým rozmezím bylo stráveno 36 % času a pod cílovým rozmezím 16 % [15]. Obdobné výsledky popisují i další studie, kde se pohybuje poměr času stráveném v cílovém rozmezí SpO_2 mezi 16–64 % s 20–73 % času nad cílovým rozmezím saturace [16].

Vzhledem k faktům uvedeným v předcházejícím odstavci vznikl požadavek na vytvoření nové metody řízení oxygenace, která by snižovala nároky na obsluhující personál. Během posledních dekád tak byl představen a implementován systém automatického řízení oxygenace, který funguje na principu zpětnovazebného řízení nastavované frakce kyslíku v inspirační směsi dle snímaných hodnot krevní saturace z pulsního oxymetru. Systém tak snižuje nároky na časté a správné intervence obsluhujícího personálu.

2.3.1 Princip automatického řízení FiO_2

Sestava zpětnovazebného systému řízení oxygenace sestává z přístroje pro monitoraci saturace (pulsní oxymetr), ventilačního přístroje a počítačovému algoritmu regulující nastavené hodnoty FiO_2 dle sledovaného SpO_2 . Vztah mezi nastaveným FiO_2 a SpO_2 však není lineární a algoritmy pro jeho řízení jsou tak komplexní a liší se napříč jednotlivými přístroji. Obecný princip zůstává ale obdobný: Systém upravuje nastavenou hodnotu FiO_2 na základě odchylky SpO_2 od nastaveného požadovaného cílového rozmezí saturace za sledování rychlosti a dynamiky změn SpO_2 . Mezi momentálně dostupné algoritmy automatického řízení FiO_2 patří: CLiO₂TM integrovaný do ventilátoru Avea® (Vyair Medical, Mettawa, USA), CLAC (Closed Loop Automatic Oxygen Control) využívaný ventilátorem Leoni (Heinen + Löwenstein, Bad Ems, Německo), Intello2TM používaný pomocným kyslíkovým modulem ve ventilátoru Vapotherm Precision Flow (Vapotherm Inc., Exeter, USA), OxyGenie u ventilátoru SLE6000 (SLE Limited, Surrey, UK), systém PRICO (Predictive Intelligent Control of Oxygenation) ventilátoru Fabian acutronic (Acutronic Medical Systems AG, Hirzel, Švýcarsko) (viz Obrázek 2.3) a SPOC ventilátoru Sophie neonatal ventilator (MEDACX, Hampshire, UK) [15, 19]. Systém PRICO využívá porovnání aktuální hodnoty i trendu SpO_2 k upravení kroku FiO_2 . Tím rozpoznává amplitudu, prudkost změny saturace a korekci provádí s ohledem na minimalizaci nedostatečných nebo naopak přehnaných změn FiO_2 . Kromě toho před změnou nastaveného FiO_2 provede kontrolu ventilačních parametrů (např. dechový objem a procentuální úniky), správné spojení mezi přístroji a správnost měřených parametrů [4].

System je tedy přímo závislý na vstupních hodnotách z pulsního oxymetru. Tento však může v některých případech vypadnout, nastane tzv. „drop-out“. Studie Bachman a Roubík se zabývala frekvencí a trváním výpadků signálu pulsních oxymetrů v jednotkách



Obrázek 2.3 - Ventilátor Acutronic fabian se systémem automatického řízení frakce kyslíku PRICO (Predictive Intelligent Control of Oxygenation), převzato z [19] a upraveno

intenzivní péče. Identifikovali 1 396 výpadků během 116 dní záznamu (průměrně 12 denně) s mediánem délky trvání 22 s (mezikvartilové rozpětí 15–37). Zhruba polovinu výpadků identifikovali jako významné pro vliv na manuální kontrolu oxygenace (>1 min trvání). Ačkoliv hodnotí celkový čas výpadku signálu jako minimální (medián 2,79 min/den) a tedy nejspíše bez vlivu na manuální kontrolu FiO₂, diskutují možný významný vliv na automatické řízení FiO₂. Dále identifikují nutnost evaluovat efektivitu zástupných strategií automatického řízení během výpadku signálu SpO₂ (tzv. fallback function, česky vyčkávací režim) [2].

Fallback function neboli vyčkávací režim automatického řízení FiO₂ zastupuje automatické řízení v případě, kdy není přítomen zpětnovazební signál SpO₂, nebo v některých systémech pokud detekuje špatnou kvalitu tohoto signálu. Nejčastěji bývají výpadky způsobeny artefakty jako pohyb, nízká perfuse či výpadek sondy [15]. Možnosti nastaveného vyčkávacího režimu se liší v závislosti na použitém algoritmu. Obvyklé možnosti jsou pokračovat v oxygenaci dle posledních nastavených hodnot, nebo použít pevně stanovenou hodnotu lékařem [21]. Při nastavení alarmu výpadku automatického systému řízení může být přivolán obslužný personál a následně provést manuální korekce.

2.3.2 Automatické vs. manuální řízení FiO₂

Srovnání efektivity automatického a manuálního řízení oxygenace nezralých novorozenců se stalo v posledních dvou dekadách předmětem intenzivního výzkumu a bylo publikováno mnoho klinických studií. Pro zjednodušení interpretace zde použijí několik přehledových studií, které shrnují výsledky mnoha jednotlivých studií:

Dani ve své přehledové studii z roku 2019 hodnotil výsledky z celkem 16 studií týkající se efektivity řízení manuálního vs. automatického řízení FiO₂ u nezralých novorozenců. Ve všech studiích pacienti strávili více času v cílovém rozmezí saturace u automatického řízení nežli u manuálního, čili hodnotí automatické řízení jako signifikantně efektivnější. Tento čas se ale výrazně lišil napříč studiemi s rozpětím času 40–91 % u automatického řízení a 32–82 % u manuálního řízení. Automatické řízení také bylo asociováno s významně nižším časem stráveným nad cílovým rozmezím SpO₂ (v hyperoxii) v porovnání s manuálním. Jiný trend byl pozorován u času stráveného pod cílovým rozmezím SpO₂ (hypoxii), kdy se výsledky napříč studiemi lišily. Z toho důvodu Dani prohlašuje, že se automatické řízení proti manuálnímu zdá být efektivnější v prevenci hyperoxie než hypoxie. Také podotýká, že je náročné hodnotit efektivitu napříč studiemi, pokud se mění cílové rozmezí SpO₂ a jeho šířka. Pokud byla šířka cílového rozpětí SpO₂ >6 %, čas strávený v cílovém rozpětí se pohyboval od 58 do 91 %. Pokud ale byla šířka cílového rozpětí <6 %, pacienti strávili v cílovém rozpětí od 40 do 78 % času. [4]

Mitra et al. v přehledové studii z roku 2018 srovnával 10 studií porovnávajících efektivitu automatického řízení FiO₂. I zde bylo automatické řízení signifikantně efektivnější v čase stráveném v cílovém rozmezí SpO₂ než řízení manuální. Průměr času stráveného v cílovém rozmezí navíc u automatického řízení oproti manuálnímu byl 12,8 % (95% interval spolehlivosti 6,5–19,2 %). Zároveň automatické řízení signifikantně snížilo procentuální zastoupení epizod hyperoxie (průměrný rozdíl –8,8 %, 95% int. spol. –15 až –2,7 %), snížilo množství závažných hypoxií <80 % SpO₂ (průměrný rozdíl –0,9 %, 95 % int. spol. –1,5 až –0,4 %) a počet hypoxických epizod (průměrný rozdíl –5,6 %, 95 % int. spol. –9,1 až –2,1 %). Nicméně ani zde nebyl pozorován rozdíl v čase stráveném pod cílovým rozmezím SpO₂, či průměrné hodnotě administrované hladiny FiO₂. Mitra tedy potvrzuje pozorovanou vyšší efektivitu automatického řízení FiO₂ oproti manuálnímu, ačkoliv kvalita důkazů je dle jejich interpretace velmi nízká až střední (GRADE approach¹). [6]

Obdobné výsledky prezentují i další studie [5, 15, 16]. Souhrnně můžeme prohlásit, že automatické řízení se zdá být svou efektivitou nadřazené manuálnímu řízení a zároveň snižuje zatížení obsluhujícího personálu. Studie ale uvádějí, že doposud nebyl zkoumán

¹ GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) je metoda hodnocení kvality klinických důkazů a síly doporučení ve zdravotní péči, dostupné online: <https://www.gradeworkinggroup.org/>

a popsán dlouhodobý efekt této zvýšené efektivity ventilace na známé komplikace, jakými jsou neurodegenerativní onemocnění, progresse retinopatie z nedonošenosti, mortalitu a další [5, 6, 16]. Přesto, že automatické řízení FiO_2 je signifikantně efektivnější, Sturrock et al. prohlašuje, že celkový čas strávený v cílovém rozmezí saturace „stále není zdaleka uspokojivý a je zde prostor pro zlepšení“ [5].

Bylo dokázáno, že nastavení průměrovacího času pulsního oxymetru má vliv na výstupní hodnoty SpO_2 (viz odst. 2.1.2) a může tedy mít vliv i na efektivitu automatického řízení FiO_2 . Přesto, dle našich vědomostí, do dnešního dne nebyla zkoumána souvislost mezi nastaveným průměrovacím časem a efektivitou automatického řízení, nebo vlivem na epizody hypoxie a hyperoxie. Bachman a Roubík ve své studii zabývající se výpadky signálu SpO_2 diskutovali možný vliv na automatické řízení FiO_2 (viz odst. 2.3.1) a chybějící výzkum v této oblasti [2]. Zda výpadky automatického řízení při chybějícím signálu zpětné vazby z pulsního oxymetru mají vliv na výslednou oxygenaci a zda se liší v závislosti na nastaveném průměrovacím čase však doposud také nebylo zkoumáno.

3 Cíle práce

Tato práce měla za cíl ověřit možný vztah mezi nastavením průměrování signálu pulsního oxymetru novorozeneckého ventilátoru, hypoxickými a hyperoxickými epizodami u nezralých novorozenců a epizodami s výpadkem automatického řízení FiO_2 u těchto pacientů. K tomuto cíli využívá naměřená kontinuální data z klinické studie, která proběhla ve spolupráci Fakulty biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze a Fakultní nemocnice v Motole v průběhu roku 2022.

Prvním dílčím cílem práce bylo navrhnout a implementovat algoritmus pro identifikaci hypoxických a hyperoxických epizod, a také epizod výpadků automatického řízení FiO_2 v kontinuálních dlouhodobých záznamech z patientského ventilátoru Fabian se systémem PRICO za použití zpětné vazby z pulsního oxymetru Massimo SET.

U detekovaných hypoxických a hyperoxických epizod bylo následně cílem určit jejich četnost, délku trvání a zda jsou závislé na nastaveném průměrovacím čase. U výpadků automatického řízení FiO_2 bylo cílem určit, zda má nastavené průměrování vliv na jejich četnost a trvání. A konečně práce zjišťovala, zda mají výpadky automatického řízení a aktivace záložního režimu řízení vliv na saturaci novorozence.

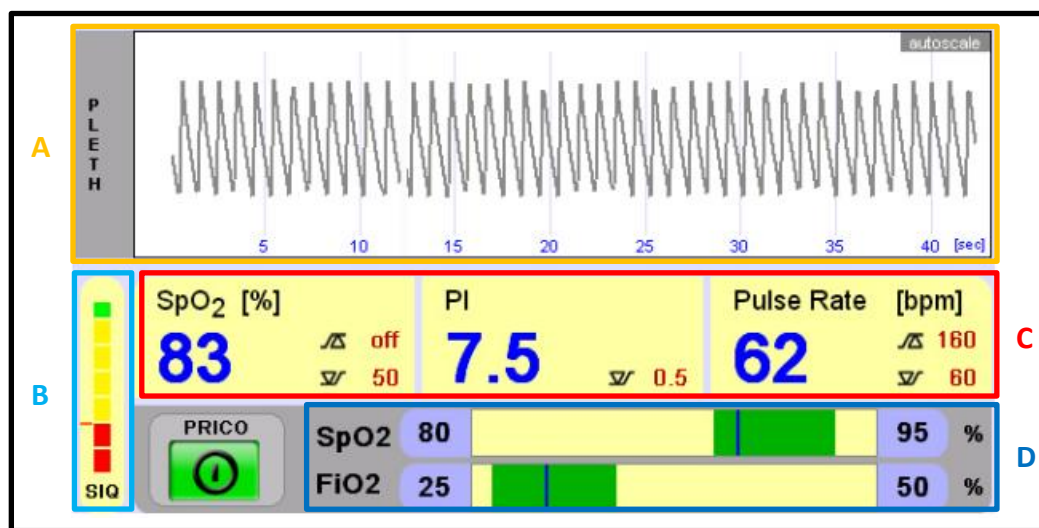
4 Klinická data

Tato práce se zabývala retrospektivní analýzou dat získaných při klinické intervenční randomizované studii s názvem „Evaluation of the Impact of SpO₂ Averaging Time on Performance of an Automatic FiO₂ Control System: a Randomized Study“ [22].

Sběr dat pro výše zmíněnou intervenční studii probíhal od února do listopadu roku 2022 na novorozeneckém JIP Fakultní nemocnice v Motole. Tato studie měla za primární cíl evaluovat efektivitu automatického řízení FiO₂ formou poměru času stráveného v cílovém rozmezí SpO₂ v závislosti na nastaveném průměrování pulsního oxymetru.

4.1 Použitá zařízení

Jednotka intenzivní a resuscitační péče Novorozeneckého oddělení FN v Motole Praha rutinně využívá 15 ventilátorů Fabian (Acutronic Medical Systems AG, Hirzel, Švýcarsko) se systémem automatického řízení frakce kyslíku PRICO. Ten spadá do kategorie rule-based non-fuzzy algoritmů řízení FiO₂ [4]. Hlavními ovládacími prvky modulu řízení PRICO je požadované cílové rozmezí SpO₂ a limity nastaveného FiO₂ (viz Obrázek 4.1). Typický box oddělení novorozenecké JIP je vidět na Obrázek 4.2.



Obrázek 4.1 - ovládací panel systému PRICO, převzato z [22], upraveno
A – Pletysmografická křivka; B – kvalita signálu SIQ; C – SpO₂, PI, Srdeční tep s nastavením alarmových hodnot; D – Rozmezí cílových hodnot SpO₂ a rozmezí možného FiO₂

Zpětnovazební smyčku systému tvoří senzor pulsního oxymetru firmy Massimo s technologií SET, který umožňují nastavení až 7 průměrovacích časů 2–4, 4–6, 8, 10, 12, 14 nebo 16 sekund [20, 23]. Integrovaný pulsní oxymetr poskytuje následující parametry: saturaci (SpO₂, [%]), perfuzní index (PI, [-]), pletysmografickou křivku, srdeční frekvenci [bpm] a kvalitu signálu (SIQ, [0–100 %]). Pokud dojde k výpadku signálu SpO₂, nebo se udávaná kvalita signálu SIQ sníží pod uživatelem nastavený alarm, dojde k výpadku systému PRICO a přechodu na přednastavenou pevnou hodnotu FiO₂.

4.2 Protokol studie

Studie „Evaluation of the Impact of SpO₂ Averaging Time on Performance of an Automatic FiO₂ Control System: a Randomized Study“ měla za cíl naměřit dlouhodobé kontinuální záznamy z patientského ventilátoru u nezralých novorozenců s velmi nízkou porodní váhou během zapnutého systému automatického řízení FiO₂ PRICO. Do studie byli zařazeni probandi podstupující respirační podporu, starších 2 týdnů, bez rozdílu pohlaví a po získání informovaného souhlasu zákonných zástupců. Cílový počet probandů studie byl stanoven na 10 s maximální délkou intervence 30 dní. Vybraní pacienti byli připojeni k automatickému systému řízení FiO₂ s rutinním nastavením používaném na tomto oddělení. Plánovanou intervencí bylo měnit průměrovací čas pulsního oxymetru každých 12 hodin na jedno ze tří stanovených průměrování: Krátké (4–6 s), střední (10 s) nebo dlouhé (16 s) průměrování. Každá změna nastavení byla zaznamenána, ostatní péče probíhala rutinně. Kritéria pro vyřazení ze studie byla



Obrázek 4.2 - Box novorozeneckého JIP s přístroji, dostupné online z:

[<https://www.fnmotol.cz/kliniky-a-ambulance/kliniky-detska-cast/novorozenecke-oddeleni/#fotogalerie>]

stanovena následovně: dosažení plné délky intervence 30 dní, ukončení administrované oxygenoterapie, přesun do jiného centra, odebrání informovaného souhlasu apod.

4.2.1 Standardní parametry ventilace novorozeneckého JIP Motol

Důležitost nastaveného cílového rozmezí SpO₂ a vlivu na známé komplikace oxygenoterapie u nezralých novorozenců byla probrána v části Přehled současného stavu (viz kapitola 2.2 – Cílové rozmezí SpO₂, str. 15). Ačkoliv Evropské směrnice momentálně doporučují použití cílového rozmezí 90–94 % SpO₂, tato doporučení nejsou v České

republiky závazná. Novorozenecké oddělení Motol využívá cílová rozmezí a limity SpO₂ odstupňované dle gestačního stáří pacientů, což je zobrazeno v Tabulka 4.1. Vyčkávací režim v případě výpadku systému automatického řízení FiO₂ PRICO je standardně nastaven na pevnou hodnotu 21 % FiO₂.

Tabulka 4.1 – nastavené limity SpO₂ dle aktuálního gestačního stáří novorozeneckého JIP FN Motol

Gestační stáří	SpO ₂ (%)	
	Cílové rozmezí SpO ₂ – PRICO	Limity alarmů SpO ₂
24+0 – 28+6	88–92	87–93
29+0 – 33+6	90–94	89–95
34+0 – 37+6	92–96	91–97
38+0 a více	95–98	Indiv.

4.3 Charakteristika studované skupiny

Do studie bylo zařazeno celkem 10 pacientů – nedonošených novorozenců splňující kritéria pro zařazení do studie – narozených během roku 2022. Muži byli v populaci zastoupeni 6 jedinci, ženy 4. Průměrná porodní váha byla 893±220 gramů. Průměrné gestační stáří během narození bylo 27+0² ± 10 dní. Průměrné stáří při vstupu do studie bylo 17,6 ± 3,7 dne. Celkem 6 probandů ukončilo studii z důvodu naplnění maxima 30 dnů intervence, 3 probandi ukončili studii předčasně (pozbyli potřebu oxygenoterapie) a 1 proband byl v průběhu studie převezen do jiného zařízení. Charakteristika jednotlivých pacientů studované skupiny je zobrazuje Tabulka 4.2.

² Gestační stáří v neonatologii se běžně uvádí ve formátu TT+D (týden + den)

Tabulka 4.2 - Charakteristika studované skupiny pacientů

Pacient ID	Charakteristika souboru pacientů									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Neinvazivní dechová podpora před zařazením do studie (dny)	14	11,5	14	5	19	19	18	14	17	14
Invazivní dechová podpora před zařazením do studie (dny)	0	2,5	0	12	5	1	0	0	1	8
Vysokofrekvenční ventilace před zařazením do studie (dny)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
Min FIO2 po dobu zařazení Novoroz. JIP (%)	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Max FIO2 po dobu zařazení Novoroz. JIP (%)	35	40	35	35	35	35	25	40	30	100
Min FIO2 24 hodin před zařazením do studie (%)	21	21	21	25	21	21	21	21	21	21
Max FIO2 24 hodin před zařazením do studie (%)	35	40	35	29	35	35	25	30	30	25
Typ ventilace při zařazení do studie	nCPAP, PEEP=7.5	nCPAP, PEEP=6.5	nCPAP, PEEP=7.0	nCPAP, PEEP=7.0	nCPAP, PEEP=6.0	nCPAP, PEEP=6.5	nCPAP, PEEP=5.0	nCPAP, PEEP=5.5	nCPAP, PEEP=5.5	nCPAP, PEEP=5.5
Datum vstupu do studie	17.02.2022	08.04.2022	08.04.2022	27.07.2022	31.07.2022	06.10.2022	11.10.2022	14.10.2022	26.11.2022	29.11.2022
Pohlaví	M	Ž	Ž	M	M	M	Ž	M	M	Ž
Porodní váha (g)	970	840	810	580	690	700	1150	1300	995	900
Váha při vstupu do studie (g)	985	840	800	630	985	820	1180	1330	1110	1005
Velikost při vstupu do studie (cm)	35	33	33	28	34	31,5	39	38	34	37
Gestační staří porodu (týdny-dny)	26+3	25+5	25+5	25+1	27+2	29+1	27+1	28+6	26+3	29+0
Staří při vstupu do studie (dny)	14	14	14	17	24	20	18	14	18	23
Dnů od přijetí na novor. JIP (dnů)	14	14	14	17	24	20	18	14	18	23
Ukončení studie	Pozbyl potřeby oxygenoterapie a PRICO	Dosáhl konce studie (30 dní)	Dosáhl konce studie (30 dní)	Dosáhl konce studie (30 dní)	Dosáhl konce studie (30 dní)	Přeložen do jiného zařízení	Pozbyl potřeby oxygenoterapie a PRICO	Pozbyl potřeby oxygenoterapie a PRICO	Dosáhl konce studie (30 dní)	Dosáhl konce studie (30 dní)

5 Předzpracování dat

Kontinuální dlouhodobé záznamy z patientského ventilátoru Fabian byly zaznamenány pomocí softwaru acuLink (ACUTRONIC Medical Systems AG – Hirzel, Švýcarsko). Data byla obdržena ve formě *.mat souborů obsahující časovou tabulku hodnot s periodou záznamu 2 sekundy. První sloupec tabulky je parametr DateTime označující čas záznamu, další sloupce obsahují měřené veličiny (celkem 189 parametrů). K orientaci v měřených parametrech slouží dokument Communication Protocol acuLink [24]. Jedna tabulka dat obsahuje záznamy jedné hodiny pozorování. Formát pojmenování tabulek s daty je následující: *n_PPP_DD_Mon_YYYY_HH_MM_SS_trend.mat*, kde *n* stojí za pořadové číslo záznamu daného pacienta, *PPP* značí pořadové číslo pacienta a *DD_Mon_YYYY_HH_MM_SS* označuje datum začátku záznamu (den, měsíc, rok, hodina, minuta a sekunda; anglicky), následuje přípona *_trend.mat* označující trendová data a typ souboru. Příkladem uvádím pojmenování první datové tabulky pacienta 001, začínající 17. února 2022 v 9 hodin, 36 minut a 47 sekund: *1_001_17_Feb_2022_09_36_47_trend.mat*.

Zpracování dat i statistické hodnocení proběhlo v programovém prostředí MATLAB (MATLAB version: 9.13.0 (R2022b), Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.) [25].

5.1 Řazení dat

Jednotlivé hodinové záznamy byly pro každého pacienta nejprve seřazeny do jediné časové tabulky **T** označené *T_PatientPPP*, kde *PPP* označuje číslo pacienta. Během seřazení také došlo k výběru parametrů z výchozí tabulky pro použití při další analýze. Vybrané parametry, jejich formát, rozsah a jednotky zobrazuje Tabulka 5.1.

Tabulka 5.1 – tabulka proměnných T

Parametry časové tabulky T				
Název proměnné	popis	formát	rozsah / rozlišení	jednotky
<i>DateTime</i>	čas záznamu	DD-Mon-YYYY HH:MM:SS		
<i>pat_idx</i>	ID pacienta	číslo	1–10	-
<i>set_avg_t</i>	nastavený průměrovací čas	kategorický	(<undefined>, short, medium, long)	
<i>gest_age</i>	gestační stáří	číslo		týdny
<i>realFiO2</i>	měřená výstupní hodnota FiO ₂ ventilátoru	číslo	0,1	%
<i>SpO2</i>	měřená hodnota SpO ₂	číslo	0,1	%
<i>setFiO2</i>	nastavená hodnota FiO ₂ systémem PRICO	číslo	1	%
<i>PRICO_SpO2_low_lim</i>	dolní mez cílového rozmezí SpO ₂	číslo	1 / -32765 během výpadku PRICO	%

<i>PRICO_SpO2_high_lim</i>	horní mez cílového rozmezí SpO ₂	číslo	1 / -32765 během výpadku PRICO	%
<i>PRICO_FiO2_low_lim</i>	dolní mez automatického nastavení FiO ₂	číslo	standard 21 / -32765 během výpadku PRICO	%
<i>PRICO_FiO2_high_lim</i>	horní mez automatického nastavení FiO ₂	číslo	standard 35 / -32765 během výpadku PRICO	%
<i>PI/SignalStrenght</i>	Perfuzní index	číslo	0.01	-
<i>SpO2_module_not_connected</i>	stavové hlášení – odpojení modulu SpO ₂	logické	0 / 1	-
<i>SpO2SensorFaulty</i>	stavové hlášení – chyba senzoru SpO ₂	logické	0 / 1	-
<i>SpO2checkSensor</i>	stavové hlášení – Zkontrolovat senzor SpO ₂	logické	0 / 1	-
<i>SpO2lowsiq</i>	stavové hlášení – nízký singál SpO ₂	logické	0 / 1	-
<i>hiSpO2</i>	stavové hlášení – vysoké SpO ₂	logické	0 / 1	-
<i>lowSpO2</i>	stavové hlášení – nízké SpO ₂	logické	0 / 1	-
<i>lowPI</i>	stavové hlášení – nízké PI	logické	0 / 1	-

Seřazené časové tabulky T byly zaznamenány do objektu *struct*³ a uloženy jako soubor *Data_patients_all.mat*. Do tohoto souboru byly také uloženy přípony pacientů ve formátu string vektoru s názvem *patients*, a také názvy vybraných parametrů ve formátu string vektoru s názvem *parameter*.

5.2 Epochy průměrovacího času

Jak již bylo zmíněno v kapitole 4.2, pacientům bylo každých 12 hodin přiděleno jiné průměrování. Jeden takovýto časový úsek stejného průměrování nazýváme **epocha**. Čas začátku jednotlivých epoch (změny nastaveného průměrování) byly získány spolu s naměřenými daty. Nastavený průměrovací čas jednotlivých epoch byl přenesen do časových tabulek T. Vždy 10 minut před změnou průměrování a 10 minut po změně průměrování byl parametr *set_avg_t* ponechán prázdný (hodnota <undefined>). Data s nedefinovaným průměrováním nebudou zahrnuta do statistického hodnocení. Tento krok je proveden za účelem stabilizace hodnot během a v okolí změny nastavení ventilátoru.

³ Typ proměnné *struct* programového prostředí Matlab je struktura vhodná pro ukládání proměnných s dynamickým názvem (př. časové tabulky *T_Pacient001* s dynamicky měnícím se číslem pacienta)

5.3 Obecná charakteristika dat

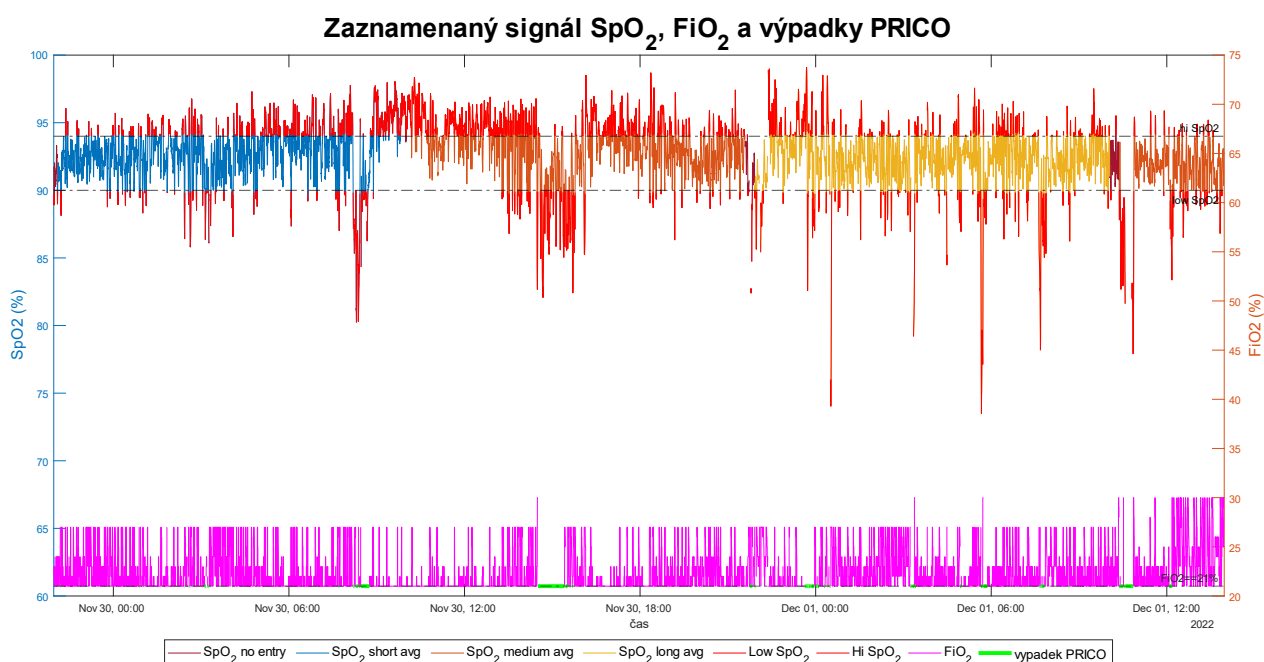
Celkem bylo analyzováno 272 dnů, 1 hodina a 40 sekund záznamu. Zastoupení jednotlivých průměrovacích časů v celkových datech zobrazuje Tabulka 5.2. Celkem bylo zaznamenáno 544 epoch průměrování, z nichž 183 bylo s krátkým průměrováním, 176 se středním průměrováním a 185 s dlouhým průměrováním.

Tabulka 5.2 – Průměrovací časy v datech

Zastoupení průměrovacích časů v záznamu

průměrovací čas	čas v záznamu (dnů : hodin : minut : sekund)	poměr v záznamu (%)
krátký (4–6 s)	88:08:36:52	32,48
střední (10 s)	85:09:13:20	31,39
dlouhý (16 s)	89:07:57:08	32,84
nedefinovaný	08:23:13:20	3,30
celkem	272:01:00:40	

Průměrné SpO₂ za celou dobu záznamu bylo 93,08 ± 4,84 %, medián SpO₂ 93,8 %. Průměrné FiO₂ bylo 24,94 ± 6,15 % s mediánem 21,4 %. Celkový čas strávený v cílovém rozmezí saturace byl u všech pacientů 35,4 %. V oblasti pod saturačním rozmezím bylo stráveno celkem 15,6 % času, zatímco nad cílovým rozmezím 48 % času. Příklad zaznamenaného signálu s vyznačením průměrovacích časů, cílovém rozmezí saturace a výpadků PRICO zobrazuje Graf 5.1.



Graf 5.1 - příklad zaznamenaného signálu

6 Hypoxické a hyperoxické epizody

Dílčím cílem této práce bylo vytvořit a implementovat algoritmus v programovém prostředí Matlab, který identifikuje hypoxické a hyperoxické epizody. Algoritmus využívá jako vstupní data časové tabulky T. Definice zaznamenaných druhů epizod jsou následující:

- **Hypoxické epizody „HYP“** definujeme jako epizody, kdy jsou hodnoty SpO_2 nižší než dolní hranice cílového rozmezí saturace SpO_2 . Pokud v průběhu hypoxické epizody dojde k výpadku signálu na dobu delší, než 10 sekund, považujeme to za konec hypoxické epizody. Delší hypoxické epizody s výpadkem signálu na dobu více než 10 s tak identifikujeme jako dvě samostatné epizody.
- **Klinicky závažné hypoxické epizody „HYP extreme“**, nebo také extrémní hypoxie, definujeme jako hypoxii s hodnotami SpO_2 nižší než 86 %. Pokud v průběhu extrémní hypoxické epizody dojde k výpadku signálu na dobu delší, než 10 sekund, považujeme to za konec hypoxické epizody. Delší epizody s výpadkem signálu na dobu více než 10 s tak identifikujeme jako dvě samostatné epizody.
- **Hyperoxické epizody „HYPER“** definujeme jako epizody, kdy jsou hodnoty SpO_2 vyšší než horní hranice cílového rozmezí saturace SpO_2 . Pokud v průběhu hyperoxické epizody dojde k výpadku signálu na dobu delší, než 10 sekund, považujeme to za konec hyperoxické epizody. Delší hyperoxické epizody s výpadkem signálu na dobu více než 10 s tak identifikujeme jako dvě samostatné epizody.
- **Klinicky závažné hyperoxické epizody „HYPER extreme“** definujeme jako epizody s hodnotami SpO_2 vyšší, než 98 %. Pokud v průběhu extrémní hyperoxické epizody dojde k výpadku signálu na dobu delší, než 10 sekund, považujeme to za konec hyperoxické epizody. Delší hyperoxické epizody s výpadkem signálu na dobu delší než 10 s tak identifikujeme jako dvě samostatné epizody.

Pro každý druh epizod vznikl vlastní skript identifikující specifické epizody nesoucí odpovídající název (př. *HYP_episodes.m* pro identifikaci hypoxických epizod). Příslušné výstupní tabulky jsou ukládány ve formátu struct (př. *HYP_ep.mat*). Skripty pro identifikaci hypoxických i hyperoxických epizod jsou téměř identické, mění se pouze podmínka identifikace epizody (viz odstavec výše). Z toho důvodu je uveden jako vzor pouze skript pro identifikaci hypoxických epizod. Všechny skripty jsou obsaženy v elektronické příloze (viz Příloha B: Obsah přiložených souborů datového nosiče).

6.1 Algoritmus záznamu hypoxických epizod „HYP“

Skript pro identifikaci epizod hypoxie je nazván *HYP_episodes.m*. Vstupními daty jsou uložené soubory časových tabulek T pro všechny pacienty: *Data_Patients_all.mat*. Výstupními daty jsou tabulky HYP pro každého pacienta s pojmenováním

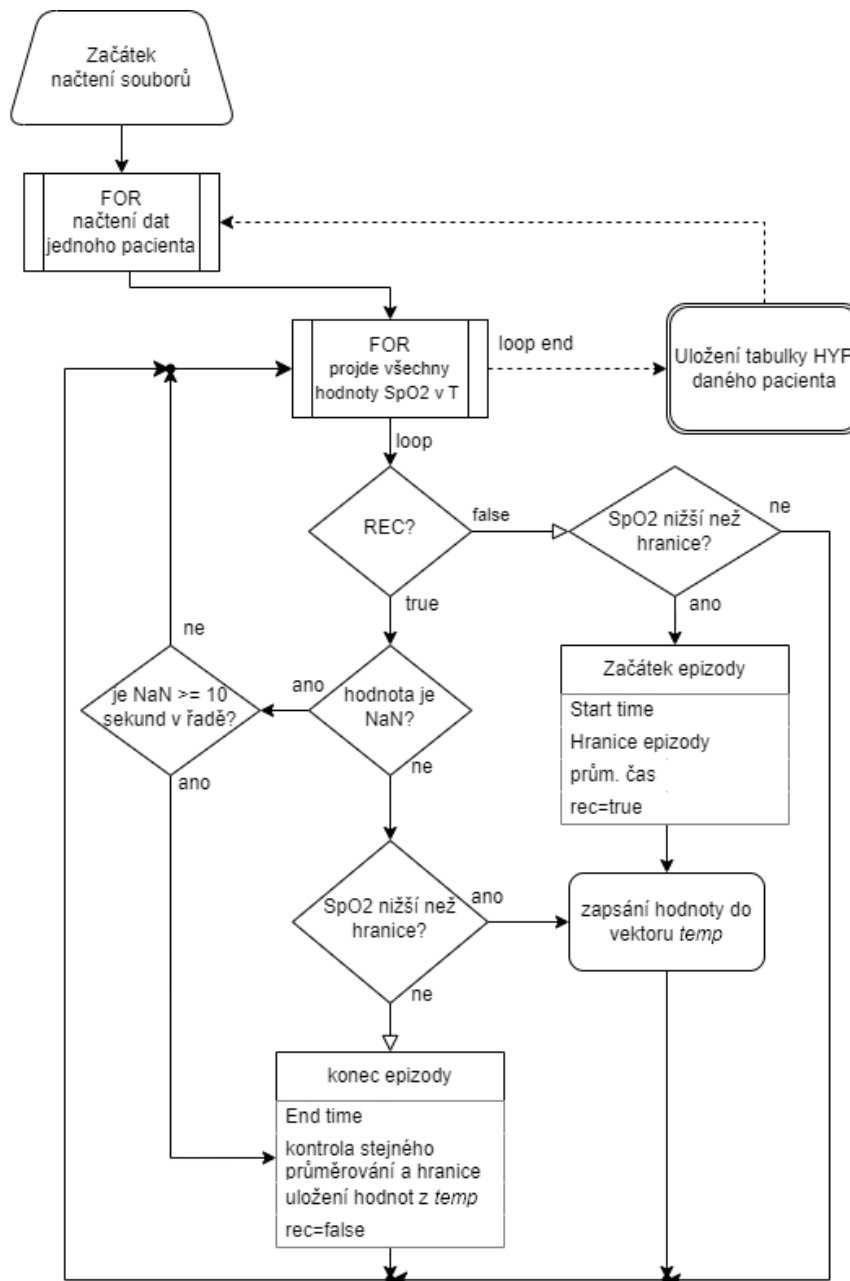
HYP_PacientPPP (PPP je ID pacienta). Tabulka HYP obsahuje záznamy o každé hypoxické epizodě, která je definovaná jako hodnota SpO_2 nižší nežli dané cílové rozmezí SpO_2 (*PRICO_SpO2_low_lim*).

6.1.1 Popis funkce skriptu

Skript ve své hlavní části obsahuje for cyklus, který prochází veškeré hodnoty SpO_2 dané T tabulky určeného pacienta. Zde zavádí logickou proměnnou *rec* (z angl. recording – nahrávání), která slouží k odlišení případu, zda nahráváme probíhající epizodu či jsme v úseku SpO_2 mimo hypoxickou epizodu. Základní rozhodovací logika je následující:

- Pokud je hodnota *rec* 0 a SpO_2 je vyšší, než dolní hranice cílového rozmezí saturace, neprovádí algoritmus žádnou akci.
- V případě, že je *rec* 0 a SpO_2 spadne pod úroveň cílového rozmezí, identifikuje začátek hypoxické epizody. Hodnota *rec* se změní na 1 a dojde k zápisu ID hypoxické epizody (*hyp_idx*), dolní hranici cílového rozmezí SpO_2 epizody (*low_lim_SpO2*), počáteční čas epizody (*start*), nastavený průměrovací čas epizody (*avg_time*) a vytvoří dočasný vektor hodnot SpO_2 epizody, kam uloží aktuální hodnotu SpO_2 .
- Pokud je *rec* 1 a SpO_2 nadále pod úrovní cílového rozmezí, algoritmus přidá aktuální hodnotu SpO_2 do dočasného vektoru hodnot.
- Pokud je *rec* 1 a SpO_2 vystoupí na úroveň rovnou nebo výše cílového rozmezí SpO_2 , identifikuje algoritmus konec hypoxické epizody. Hodnota *rec* se změní na 0 a dojde k zápisu času konce hypoxické epizody (*end*), vektor hodnot SpO_2 uloží ve formátu cell do proměnné *data* a vymaže jej. Dále zkontroluje, zda je nastavené průměrování a cílové rozmezí stejné jako na počátku epizody. V případě, že by se tyto hodnoty změnily v průběhu epizody, přepíše konkrétní hodnotu za nedefinovanou.
- Pokud je *rec* 1 a došlo k výpadku signálu SpO_2 (místo reálné hodnoty je zapsáno NaN) po dobu delší než 10 sekund (≥ 5 výskytů NaN), algoritmus postupuje stejným způsobem jako při konci hypoxické epizody. Data a cílový čas jsou zaznamenány bez úseku chybějícího signálu.

Pro vizualizaci rozhodovací logiky algoritmu uvádím vývojový diagram (viz Obrázek 6.1). Krom výše uvedených hodnot zapisuje algoritmus logický vektor hodnot *TF_hypoxia_PacientPPP* (PPP je ID pacienta), který pro každý záznam časové tabulky T uvádí, zda byla detekována hypoxická epizoda (1) či nikoliv (0). Logické vektory všech pacientů jsou ukládány do souboru *TF_struct.mat*.



Obrázek 6.1 - vývojový diagram funkce HYP

Po proběhnutí kompletního cyklu (přes všechny hodnoty SpO_2 tabulky T) sestaví algoritmus ze zaznamenaných hodnot tabulku HYP, jejíž každý řádek obsahuje záznamy jedné hypoxické epizody a sloupce obsahují jednotlivé parametry. Část parametrů jednotlivých epizod je vypočtena v tomto kroku (trvání, minimum, maximum, průměr a odchylka SpO_2 , časové zastoupení NaN v signálu SpO_2). Výčet parametrů tabulky HYP s popisem a jednotkami uvádí Tabulka 6.1.

Tabulka 6.1 – proměnné tabulky hypoxických epizod

Parametry tabulky HYP

Název proměnné	popis	formát	rozsah / rozlišení	jednotky
<i>pat_idx</i>	ID pacienta	číslo	1–10	-
<i>hyp_idx</i>	ID hypoxické epizody	číslo	1–počet epizod	-
<i>low_lim_SpO2</i>	dolní mez cílového rozmezí SpO ₂	číslo	1	%
<i>avg_time</i>	nastavený průměrovací čas	kategorický	(<undefined>, short, medium, long)	-
<i>start</i>	čas začátek epizody	DD-Mon-YYYY HH:MM:SS		
<i>end</i>	čas konce epizody	DD-Mon-YYYY HH:MM:SS		
<i>data</i>	vektor hodnot SpO ₂ dané epizody	cell	0,1	%
<i>duration</i>	doba trvání epizody	mm:ss		minuty, sekundy
<i>lowest_SpO2</i>	Minimum SpO ₂ epizody	číslo	0,1	%
<i>median_SpO2</i>	medián hodnot SpO ₂ epizody	číslo	0,1	%
<i>std_SpO2</i>	Standardní odchylka hodnot SpO ₂ epizody	číslo	0,1	%
<i>mean_SpO2</i>	Průměr hodnot SpO ₂ epizody	číslo	0,1	%
<i>dur_of_NaN</i>	Součet času výpadku signálu SpO ₂ (NaN)	mm:ss		minuty, sekundy

Vzniklá tabulka HYP pro jednoho pacienta je uložena do struct souboru *HYP_ep.mat*. Proces se opakuje nadřazeným for cyklem pro všechny pacienty, kteří jsou zahrnuti v souboru *Data_Patients_all.mat*. Pokud jsou ve vstupním souboru časové tabulky T pro všech 10 pacientů, algoritmus vytvoří a uloží ještě souhrnnou tabulku *HYP_all.mat*, která obsahuje vertikálně seřazené tabulky hypoxických epizod jednotlivých pacientů do jedné společné.

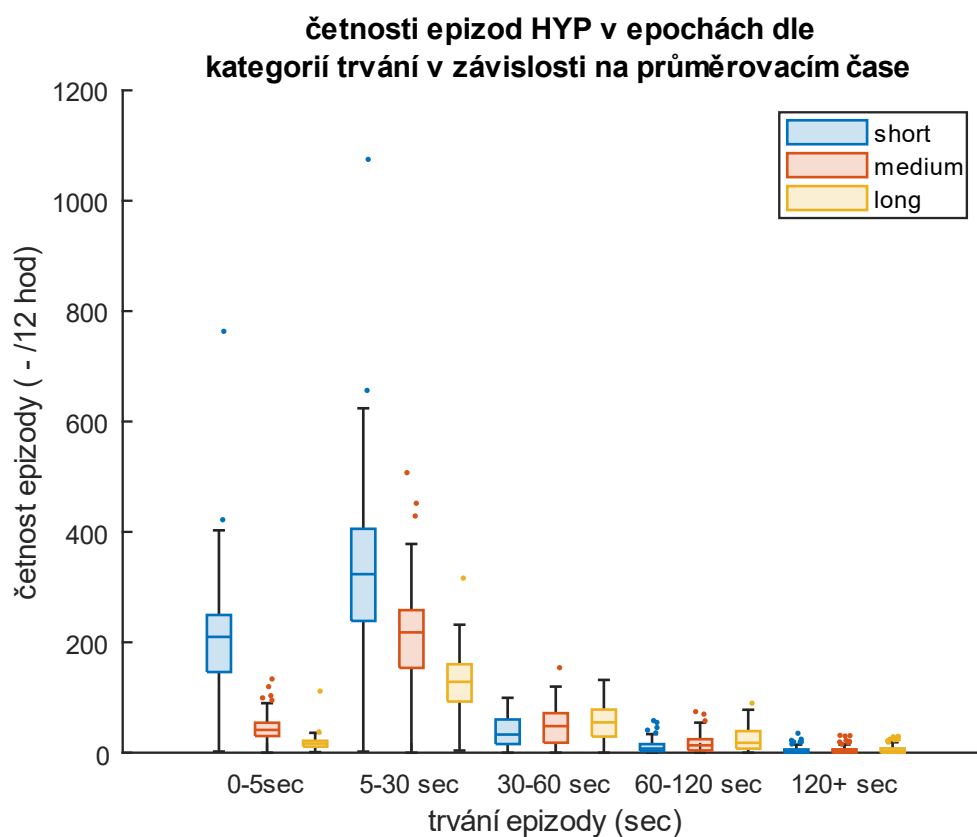
6.2 Četnost epizod v epochách dle délky a průměrovacího času

Z tabulek hypoxických a hyperoxických epizod (vč. extrémních) byly vypočteny průměrné četnosti epizod v každé epoše s daným průměrováním. Pro porovnání nejen četnosti veškerých epizod, ale také jejich délky, byly četnosti rozděleny do následujících kategorií dle trvání: 0–5 sekund, 5–30 sekund, 30–60 sekund, 60–120 sekund a 120+ sekund. Epizody delší než 1000 sekund byly vyloučeny z hodnocení jako odlehlá měření. Jelikož nebyly všechny epochy přesně stejně dlouhé (v závislosti na čase

provedené změny nastavení průměrovacího času), byla provedena korekce udávané hodnoty četnosti na 12 hodin.

Vypočtené četnosti epizod a jejich rozložení je znázorněno krabicovými grafy. Rozložení četností v závislosti na délce epizod a zvoleném průměrování bylo následně statisticky testováno dvoufaktorovým testem ANOVA. Statisticky významně rozdílné rozložení bylo určeno použitím párového Tukey-Kramerova post-hoc testu. Jako statisticky významné považujeme skupiny, jejichž párové srovnání vykazuje hodnotu $p < 0,05$. Statisticky odlišné skupiny zobrazuje výstupní graf funkce *multcompare* programového prostředí Matlab. Zobrazeny jsou intervaly spolehlivosti marginálních průměrů pro porovnání vzájemných skupin. Pokud se intervaly překrývají, neshledáváme statisticky významný rozdíl mezi těmito skupinami. Tabulky obsahující p-hodnoty vzájemných párových testů pro jednotlivé skupiny jsou uvedeny v příloze A (viz str. 60).

6.2.1 Epizody hypoxie – HYP



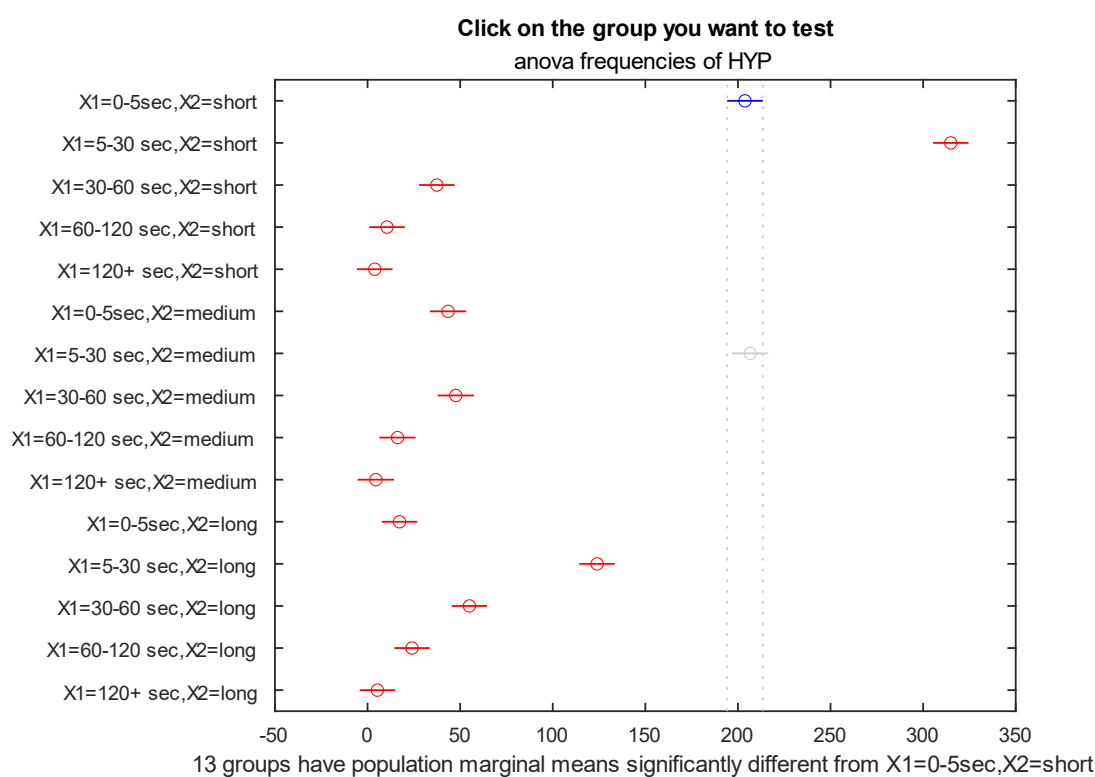
Graf 6.1 - Rozložení četnosti epizod hypoxie

Graf 6.1 zobrazuje rozložení četností hypoxických epizod v epochách se stejným průměrováním. Z grafu je patrné, že nejvíce epizod bylo v kategorii délky trvání 5–30 sekund (u všech průměrování). U epizod kratších než 30 sekund je četnost u krátkého průměrování výrazně vyšší, než u středního a dlouhého. Naopak u epizod delších než 30 sekund četnost epizod narůstá s délkou průměrovacího času. Průměrné četnosti ve skupinách zobrazuje Tabulka 6.2.

Tabulka 6.2 – Průměrné četnosti hypoxických epizod za 12 hodin

průměrovací čas	kategorie délky epizod (sekund)				
	0–5	5–30	30–60	60–120	120+
krátký (4–6 s)	203,8	314,9	37,4	10,5	3,9
střední (10 s)	43,5	206,6	47,6	16,2	4,5
dlouhý (16 s)	17,2	123,9	55	24	5,3

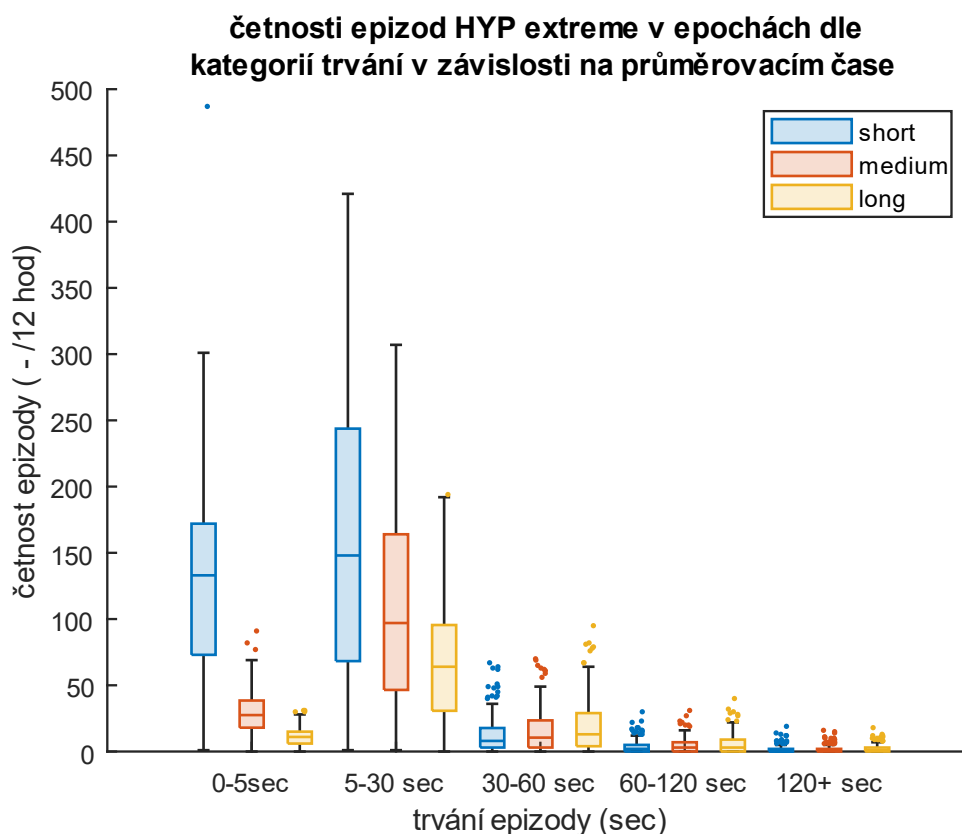
Rozložení četností bylo otestováno dvoufaktorovým testem ANOVA, vzájemné porovnání jednotlivých skupin bylo provedeno Tukey-Kramerovým testem (v Matlabu funkce *multcompare*). Statisticky rozdílné skupiny zobrazuje Graf 6.2. P-hodnoty párového testu všech skupin jsou uvedeny v příloze A – Tabulka A.1.



Graf 6.2 - Vizuální porovnání skupin četnosti epizod HYP

Celková četnost epizod se signifikantně snižuje s prodlužováním průměrovacího času. Z grafu porovnání vidíme, že nejsilnější rozdíly mezi skupinami pozorujeme u všech průměrování v kategoriích délky 5–30 sekund, která obsahuje také nejvyšší četnosti epizod. Četnost epizod délky do 30 sekund se snižuje s rostoucí délkou průměrovacího času. Naopak tomu ale je u epizod delších 30 s, kde se s délkou průměrovacího času mírně zvyšuje četnost epizod, tento trend již ale není statisticky signifikantní. Signifikantní rozdíl v četnosti v rámci daného průměrování pozorujeme mezi skupinami 30–60 s a oběma delšími kategoriemi. Četnost skupin 60–120 s a 120+ s se na svém průměrování signifikantně neliší.

6.2.2 Epizody extrémní hypoxie – HYP extreme



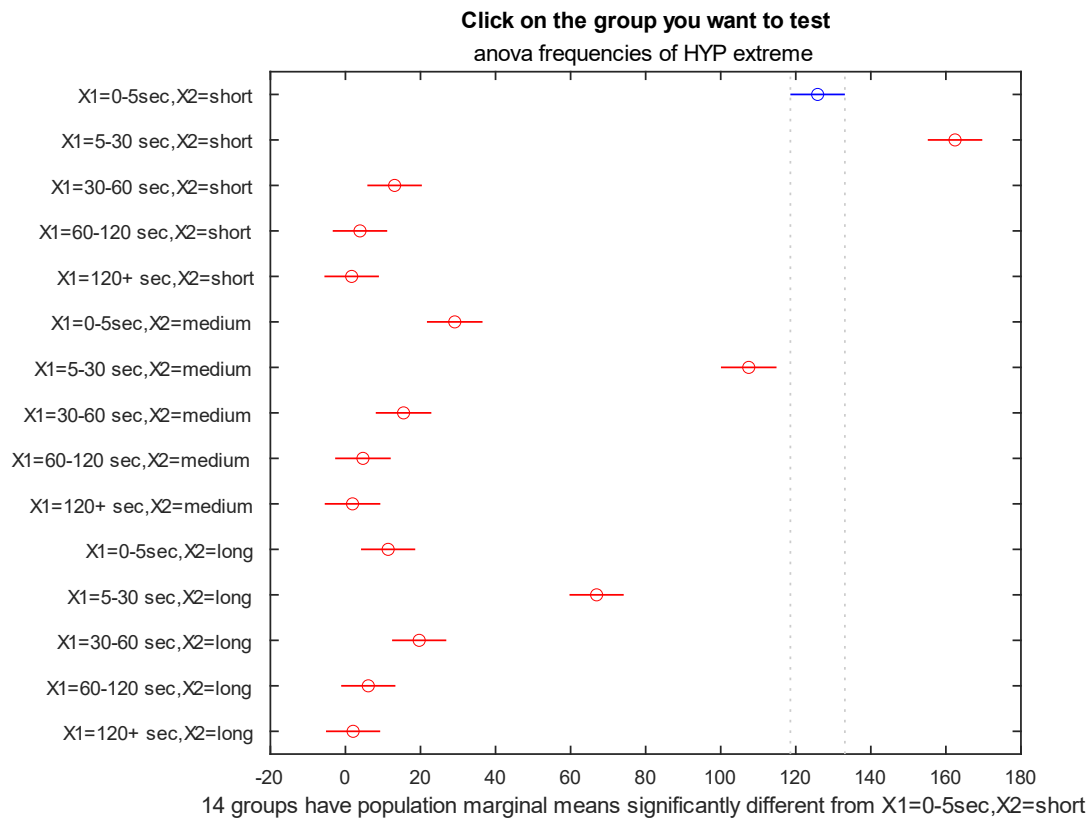
Graf 6.3 Rozložení četnosti epizod extrémní hypoxie

Graf 6.3 zobrazuje rozložení četností klinicky závažných (extrémních) epizod hypoxie v epochách se stejným průměrováním. Ve srovnání s hypoxickými epizodami vidíme podobné rozložení s poměrně nižší celkovou četností. V kategoriích 0–30 sekund délky pozorujeme zhruba polovinu četností než u běžných epizod. U delších epizod se poměr extrémních epizod výrazně snižuje na zhruba desetinu. Nejvíce epizod bylo v kategorii délky trvání 5–30 sekund. U epizod kratších než 30 sekund klesá četnost s rostoucí délkou průměrování. Naopak u epizod delších než 30 sekund četnost epizod narůstá s délkou průměrovacího času. Průměrné četnosti ve skupinách jsou celkově poměrně nižší než u hypoxických epizod a zobrazuje je Tabulka 6.3.

Tabulka 6.3 – Průměrné četnosti epizod extrémní hypoxie za 12 hodin

průměrovací čas	kategorie délky epizod (sekund)				
	0–5	5–30	30–60	60–120	120+
krátký (4–6 s)	125,8	162,4	13,1	3,9	1,7
střední (10 s)	29,1	107,5	15,5	4,7	1,9
dlouhý (16 s)	11,4	66,9	19,7	6,1	2

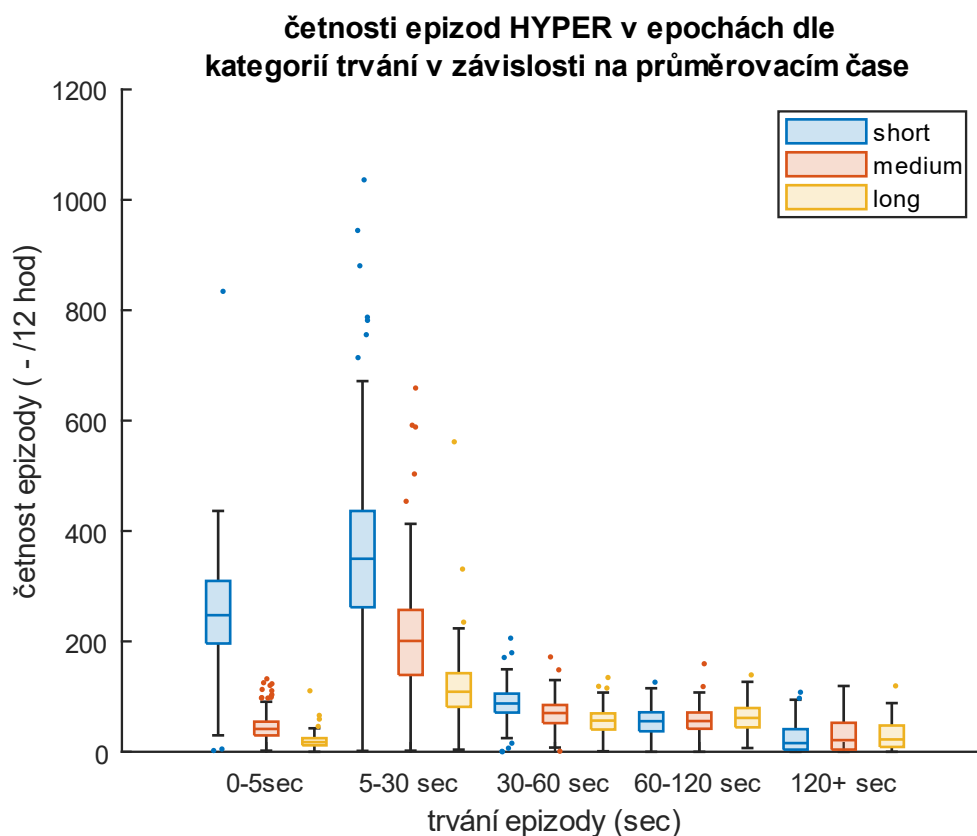
Rozložení četností bylo otestováno dvoufaktorovým testem ANOVA, vzájemné porovnání jednotlivých skupin bylo provedeno Tukey-Kramerovým testem (v Matlabu funkce *multcompare*). Statisticky rozdílné skupiny zobrazuje Graf 6.4. P-hodnoty párového testu všech skupin jsou uvedeny v příloze A – Tabulka A.2.



Graf 6.4 - Vizuální porovnání skupin četnosti epizod HYP extreme

Nejvýraznější rozdíly opět pozorujeme v kategoriích krátkých epizod. V kategoriích délky 0–5 sekund pozorujeme významně vyšší četnost epizod u krátkého průměrování, než u středního a dlouhého, které se navzájem významně neliší. V kategorii délky 5–30 sekund klesá četnost epizod s rostoucím průměrovacím časem vždy signifikantně. U kategorií délky nad 30 sekund pozorujeme růst četnosti spolu s délkou průměrovacího času, avšak rozdíl není mezi žádnou kategorií na daných průměrováních statisticky významný.

6.2.3 Epizody hyperoxie – HYPER



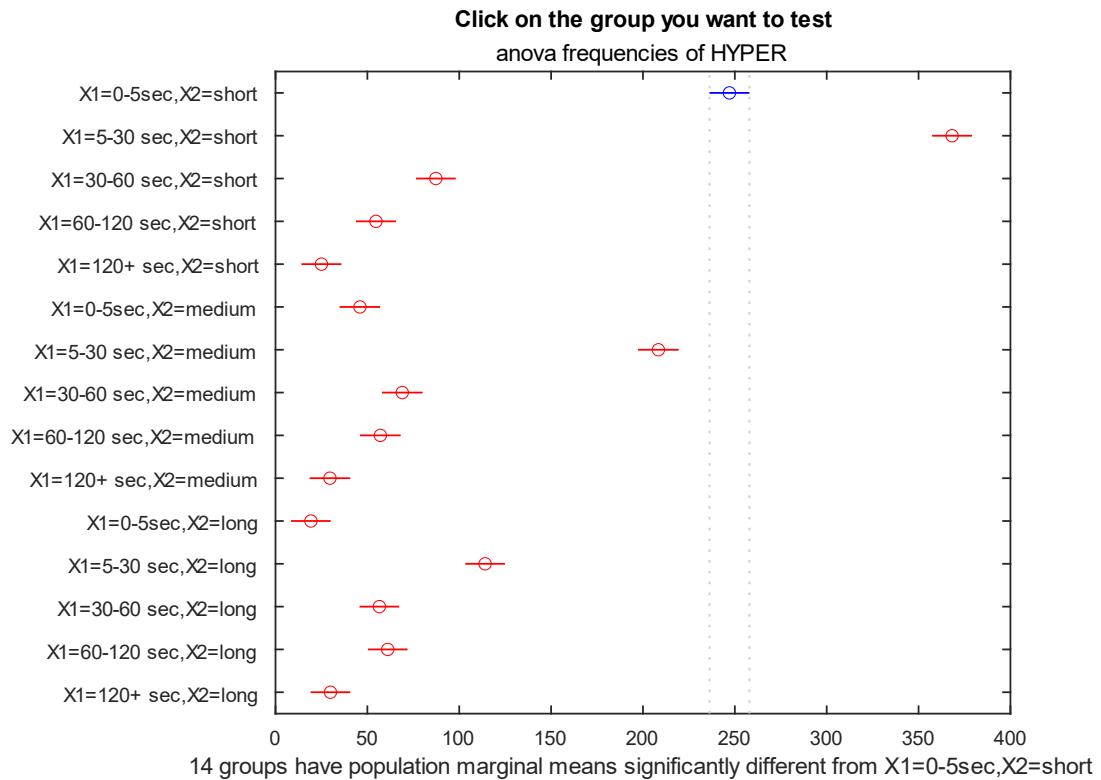
Graf 6.5 – Rozložení četnosti epizod hyperoxie

Graf 6.5 zobrazuje rozložení četností hyperoxických epizod v epochách se stejným průměrováním. Nejvíce epizod bylo v kategorii délky trvání 5–30 sekund. U epizod kratších než 60 sekund klesá četnost s rostoucí délkou průměrování. Naopak u epizod delších než 60 sekund četnost epizod narůstá s délkou průměrovacího času. Průměrné četnosti ve skupinách zobrazuje Tabulka 6.4.

Tabulka 6.4 – Průměrné četnosti hyperoxických epizod za 12 hodin

průměrovací čas	kategorie délky epizod (sekund)				
	0–5	5–30	30–60	60–120	120+
krátký (4–6 s)	247,1	368,2	87,3	54,7	25
střední (10 s)	45,9	208,4	69	57,1	29,6
dlouhý (16 s)	19,3	114,1	56,5	61,1	29,9

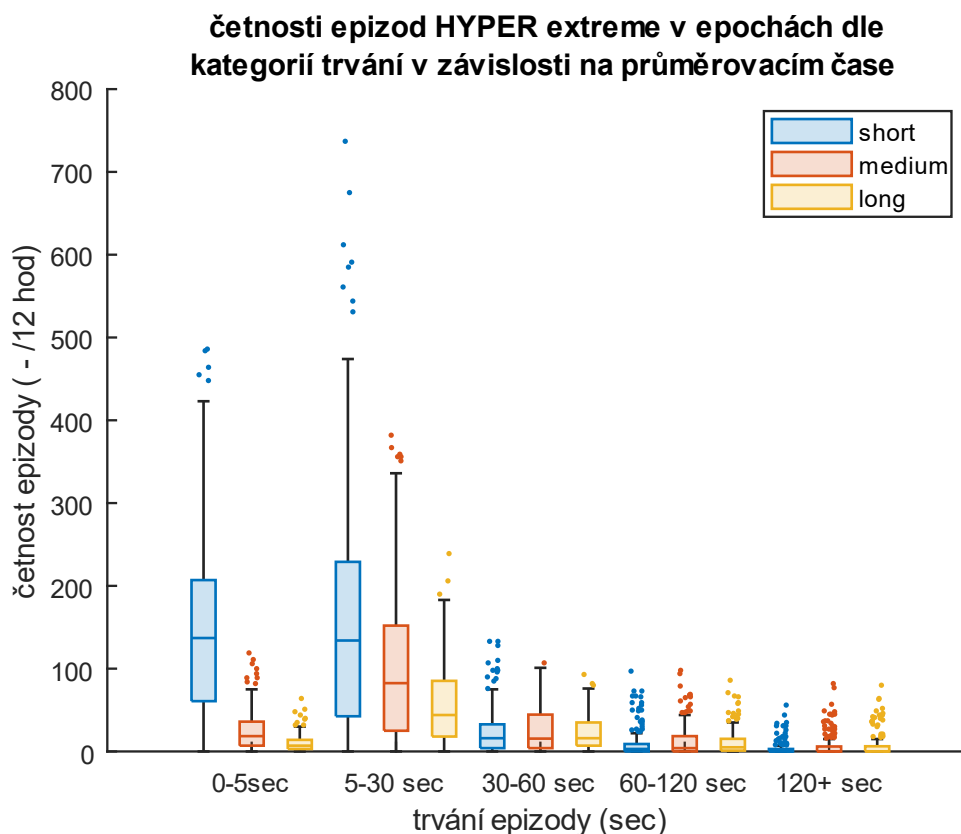
Rozložení četností bylo otestováno dvoufaktorovým testem ANOVA, vzájemné porovnání jednotlivých skupin bylo provedeno Tukey-Kramerovým testem (v Matlabu funkce *multcompare*). Statisticky rozdílné skupiny zobrazuje Graf 6.6. P-hodnoty párového testu všech skupin jsou uvedeny v příloze A – Tabulka A.3.



Graf 6.6 - Vizuální porovnání skupin četnosti epizod HYPER

Signifikantně více epizod pozorujeme u krátkého průměrování než středního a středního více než dlouhého. Nejvyšší četnosti dosahují na signifikantní úrovni hyperoxické epizody s délkou trvání 5–30 s a jejich četnost se snižuje s rostoucím průměrovacím časem. Tento trend je statisticky významný i v kategorii délky epizod 5–30 sekund. V kategorii trvání 30–60 sekund se signifikantně liší četnost epizod u krátkého a dlouhého průměrování, střední průměrování se ale signifikantně neliší od obou zmíněných. Četnost epizod délky 60 sekund a více se mírně zvyšuje s prodlužováním průměrovacího času, ale rozdíly mezi skupinami průměrování nejsou signifikantní.

6.2.4 Epizody extrémní hyperoxie – HYPER extreme



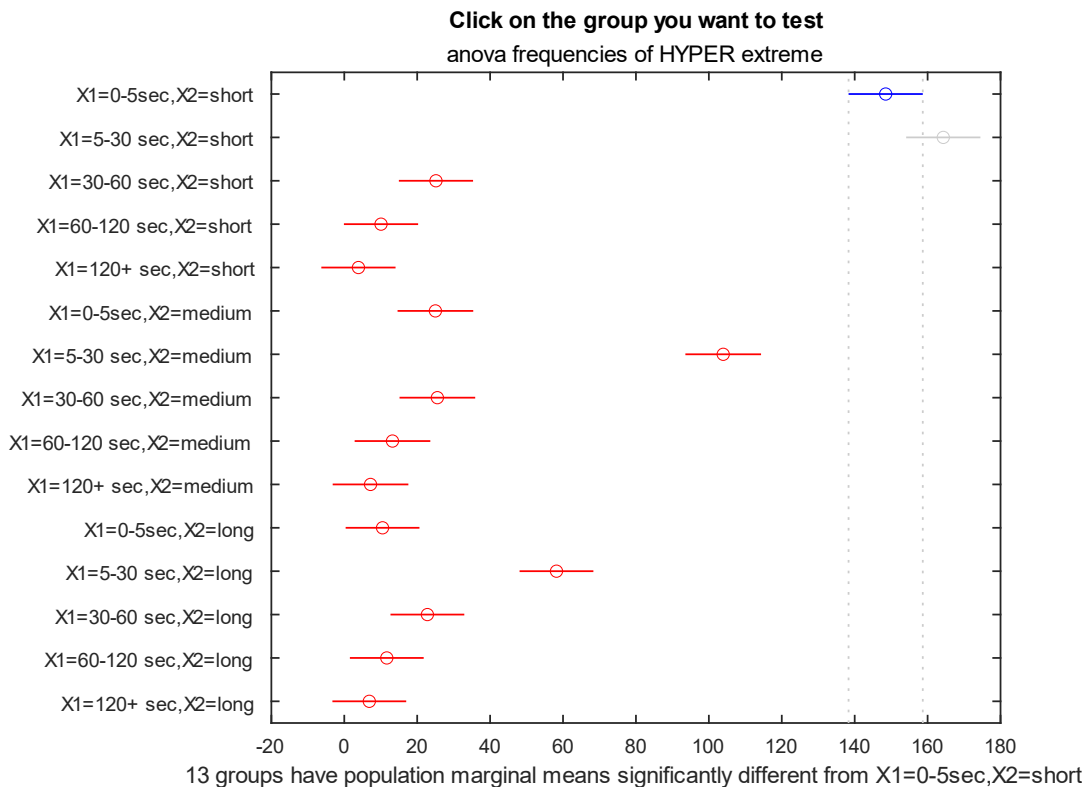
Graf 6.7 – Rozložení četnosti epizod extrémní hyperoxie

Graf 6.7 zobrazuje rozložení četností klinicky závažných (extrémních) epizod hyperoxie v epochách se stejným průměrováním. Oproti hyperoxickým epizodám je patrný mírnější rozdíl v zastoupení průměrovacích časů v kategorii 5–30 sekund délky trvání. Také lze pozorovat nižší poměr v četnosti dlouhých epizod. Celkově jsou četnosti extrémních hypoxických epizod poměrně nižší než četnosti hypoxických epizod. Poměr četností extrémních vs. běžných hyperoxických epizod je zhruba polovina u kategorie 0–30 sekund délky, u delších kategorií klesá na třetinu až desetinu. Četnosti epizod zobrazuje Tabulka 6.5.

Tabulka 6.5 Průměrné četnosti epizod extrémní hyperoxie za 12 hodiny

průměrovací čas	kategorie délky epizod (sekund)				
	0–5	5–30	30–60	60–120	120+
krátký (4–6 s)	148,5	164,3	25,1	10,1	3,9
střední (10 s)	25	103,9	25,5	13,2	7,2
dlouhý (16 s)	10,5	58,2	22,8	11,7	6,9

Rozložení četností bylo otestováno dvoufaktorovým testem ANOVA, vzájemné porovnání jednotlivých skupin bylo provedeno Tukey-Kramerovým testem (v Matlabu funkce *multcompare*). Statisticky rozdílné skupiny zobrazuje Graf 6.8. P-hodnoty párového testu všech skupin jsou uvedeny v příloze A – Tabulka A.4.



Graf 6.8 - Vizuální porovnání skupin četností epizod HYPER extreme

Nejvíce závažných desaturací jsme pozorovali v kategoriích délky 0–5 a 5–30 sekund u krátkého průměrování. Signifikantně více epizod pozorujeme v kategorii 0–5 sekund u krátkého průměrování, než u středního a dlouhého. V kategorii 5–30 sekund je vždy signifikantně méně epizod s rostoucí délkou průměrovacího času. U epizod nad 30 sekund délky nepozorujeme signifikantní rozdíly v četnosti mezi jednotlivými kategoriemi.

7 Epizody výpadku automatického systému nastavení FiO₂

Pro identifikaci epizod výpadků automatického řízení FiO₂ byl vytvořen skript *PRICO_episodes.m*. Vstupními daty je soubor časových tabulek *T Data_Patients_all.mat*. Epizody výpadků automatického řízení FiO₂ „PRICO“ jsou charakterizovány hodnotou -32765 v zaznamenaných parametrech cílového rozmezí SpO₂ a hranicemi FiO₂ (v tabulce *T* označené *PRICO_SpO2_low_limit*, *PRICO_SpO2_high_limit*, *PRICO_FiO2_low_limit* a *PRICO_FiO2_high_limit*). Zároveň dochází k aktivaci vyčkávacího režimu („fallback function“), kdy je hodnota FiO₂ pevně nastavena na 21 % (viz kap. 4.2, strana 24).

Podmínku, kdy identifikujeme výpadek PRICO, tak definujeme jako současná přítomnost hodnoty -32765 v příslušných parametrech a nastavenou hodnotu parametru *set_FiO2* na 21. Dále postupuje algoritmus obdobným způsobem, jako u identifikace epizod hypoxických a hyperoxických epizod. Veškeré vypočtené parametry pro jednotlivé epizody PRICO uvádí Tabulka 7.1.

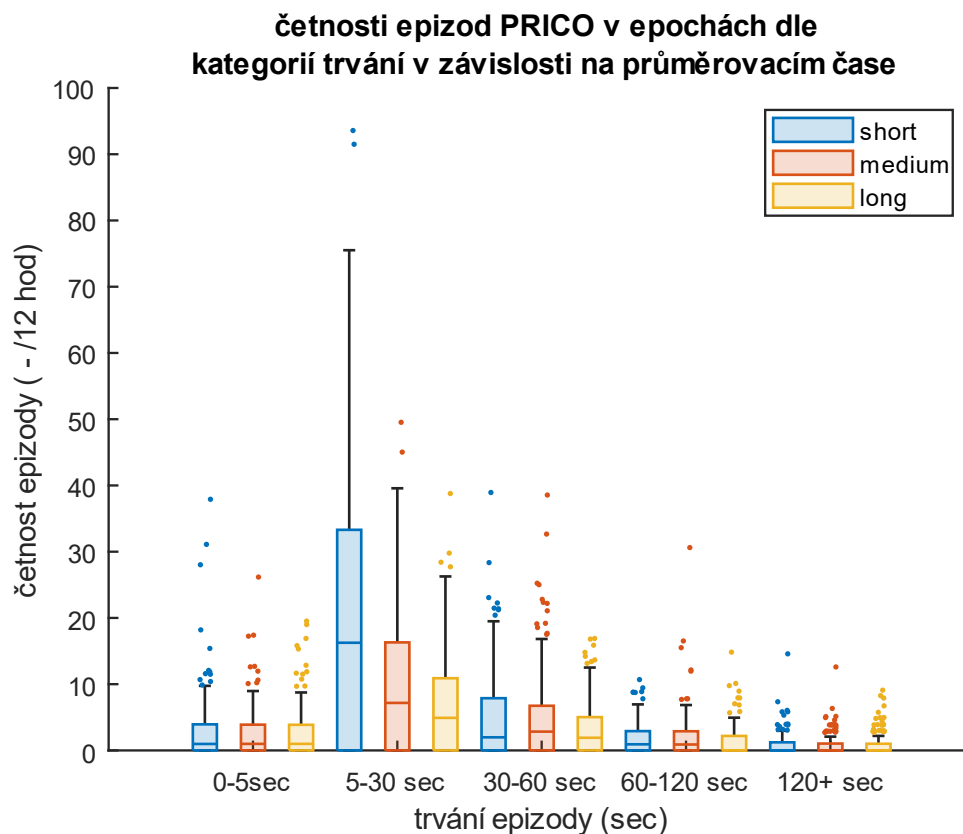
Tabulka 7.1 – tabulka parametrů epizod výpadků systému PRICO

Parametry tabulky PRICO				
Název proměnné	popis	formát	rozsah / rozlišení	jednotky
<i>pat_idx</i>	ID pacienta	číslo	1–10	-
<i>PRICO_idx</i>	ID epizody PRICO	číslo	1–počet epizod	-
<i>avg_time</i>	nastavený průměrovací čas	kategorický	(<undefined>, short, medium, long)	-
<i>start</i>	čas začátek epizody	DD-Mon-YYYY HH:MM:SS		
<i>end</i>	čas konce epizody	DD-Mon-YYYY HH:MM:SS		
<i>data</i>	vektor hodnot SpO ₂ dané epizody	cell	0,1	%
<i>low_lim_SpO2</i>	dolní mez cílového rozmezí SpO ₂	číslo	1	%
<i>high_lim_SpO2</i>	horní mez cílového rozmezí SpO ₂	číslo	1	%
<i>duration</i>	doba trvání epizody	mm:ss		minuty, sekundy
<i>lowest_SpO2</i>	minimum SpO ₂ epizody	číslo	0,1	%
<i>median_SpO2</i>	medián hodnot SpO ₂ epizody	číslo	0,1	%
<i>std_SpO2</i>	Standardní odchylka hodnot SpO ₂ epizody	číslo	0,1	%
<i>mean_SpO2</i>	Průměr hodnot SpO ₂ epizody	číslo	0,1	%
<i>dur_of_NaN</i>	Součet času výpadku signálu SpO ₂ (NaN)	mm:ss		minuty, sekundy
<i>time_till_norm</i>	čas návratu do cílového rozmezí SpO ₂	mm:ss	0+	minuty, sekundy

<i>SpO2_Xs_after</i>	vektor hodnot SpO ₂ X sekund po konci epizody	cell	0,1	%
<i>FiO2_Xs_after</i>	vektor hodnot SpO ₂ X sekund po konci epizody	cell	1	%
<i>std_SpO2_after</i>	standardní odchylka hodnot SpO ₂ v průběhu epizody	číslo	0,0001	%
<i>mean_SpO2_after</i>	průměr hodnot SpO ₂ v průběhu epizody	číslo	0,0001	%
<i>std_FiO2_after</i>	standardní odchylka hodnot FiO ₂ v průběhu epizody	číslo	0,0001	%
<i>mean_FiO2_after</i>	průměr hodnot FiO ₂ v průběhu epizody	číslo	0,0001	%

7.1 Četnost epizod výpadků automatického řízení FiO₂

Graf 7.1 zobrazuje rozložení četností epizod výpadku systému PRICO v epochách se stejným průměrováním. Oproti hypoxickým a hyperoxickým epizodám je vidět nízká celková četnost (rozsah desítek epizod /12 hodin vs. stovky). Velice málo výpadků PRICO pozorujeme v kategorii 0–5 sekund délky. Nejvíce epizod pozorujeme v kategorii 5–30 sekund a krátkého průměrování. S rostoucí délkou epizod i průměrovacího času průběžně klesá četnost epizod PRICO. Průměrné četnosti epizod v kategoriích zobrazuje Tabulka 7.2.



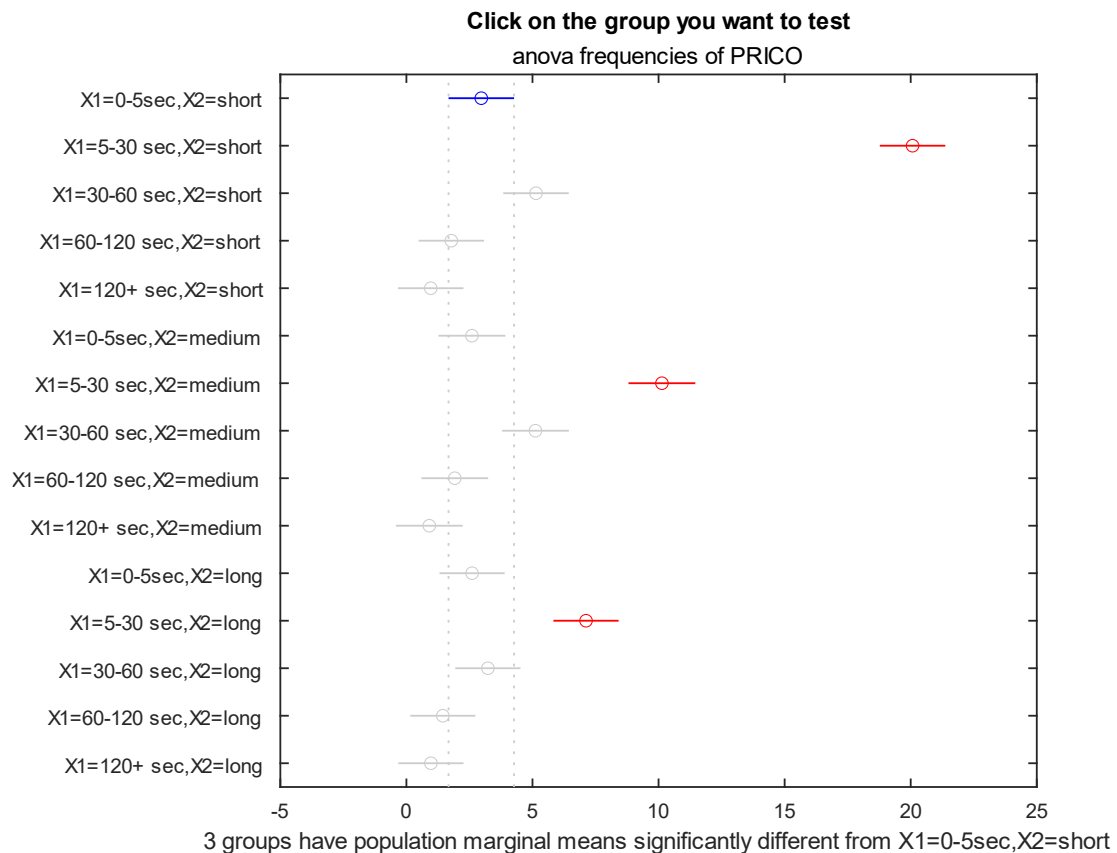
Graf 7.1 – Rozložení četnosti epizod výpadku automatického řízení FiO₂ – PRICO v jednotlivých epochách průměrování

Tabulka 7.2 – Průměrné četnosti epizod PRICO za 12 hodin

průměrovací čas	kategorie délky epizod (sekund)				
	0–5	5–30	30–60	60–120	120+
krátký (4–6 s)	3	20,1	5,1	1,8	1
střední (10 s)	2,6	10,1	5,1	1,9	0,9
dlouhý (16 s)	2,6	7,1	3,2	1,4	1

Rozložení četností bylo otestováno dvoufaktorovým testem ANOVA, vzájemné porovnání jednotlivých skupin bylo provedeno Tukey-Kramerovým testem (v Matlabu

funkce *multcompare*). Statisticky rozdílné skupiny zobrazuje Graf 7.2. P-hodnoty párového testu všech skupin jsou uvedeny v příloze A – Tabulka A.5.

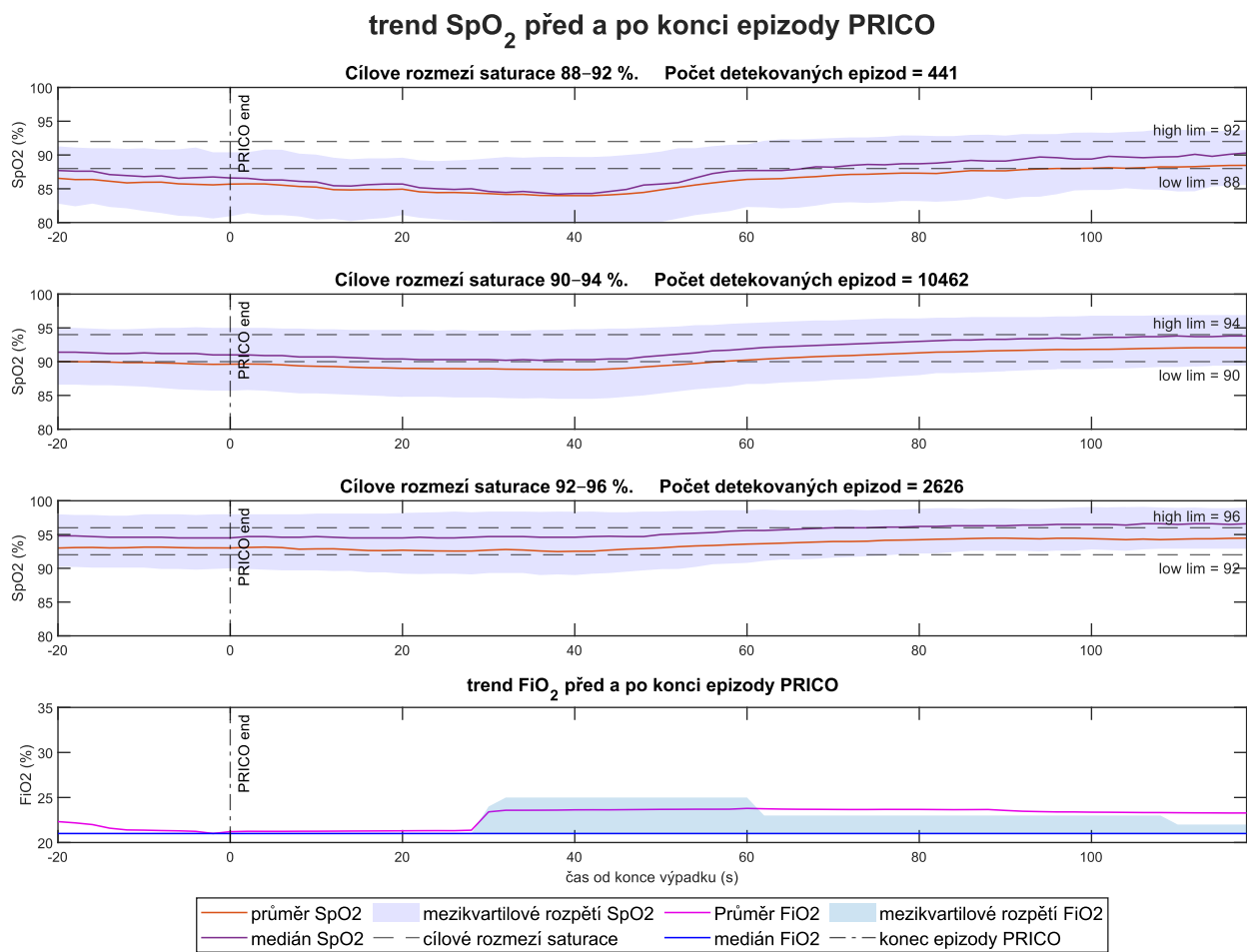


Graf 7.2 - Vizuální porovnání skupin četnosti epizod

Četnost epizod výpadků automatického systému nastavení FiO_2 se významně snižuje s průměrovacím časem (souhrnně u všech kategorií délky). Nejvýznamnější signifikantní rozdíly četnosti epizod PRICO pozorujeme v kategorii délky 5–30 sekund, kde je více epizod PRICO v krátkém průměrovacím čase než ve středním (průměrně 20 vs. 10 /12 hod), a ve středním než v dlouhém (průměrně 10 vs. 7 /12 hod). V kategoriích délky epizod nad 30 sekund nepozorujeme signifikantní rozdíly v četnosti mezi jednotlivými skupinami průměrování. Epizod délky 30–60 sekund je signifikantně více než epizod délky 60 a více sekund u krátkého a středního průměrování. Četnosti všech epizod delších než 60 sekund se významně neliší a je velice nízká.

7.2 Trend SpO_2 a FiO_2 po výpadcích PRICO

Trend signálu SpO_2 a FiO_2 po výpadcích automatického systému PRICO zobrazuje Graf 7.3. Na ose x jsou vyneseny časové hodnoty relativní ke konci epizody výpadku PRICO v rozpětí 20 sekund před koncem výpadku až 120 sekund po konci výpadku. Pro každý zaznamenaný časový vzorek relativní ke konci epizody byl vypočten průměr, medián a mezikvartilové rozpětí hodnot FiO_2 a SpO_2 . Vypočtené hodnoty SpO_2 byly vyneseny zvlášť do grafů v závislosti na nastaveném cílovém rozpětí SpO_2 , které je



Graf 7.3 – trend signálu po výpadcích systému PRICO

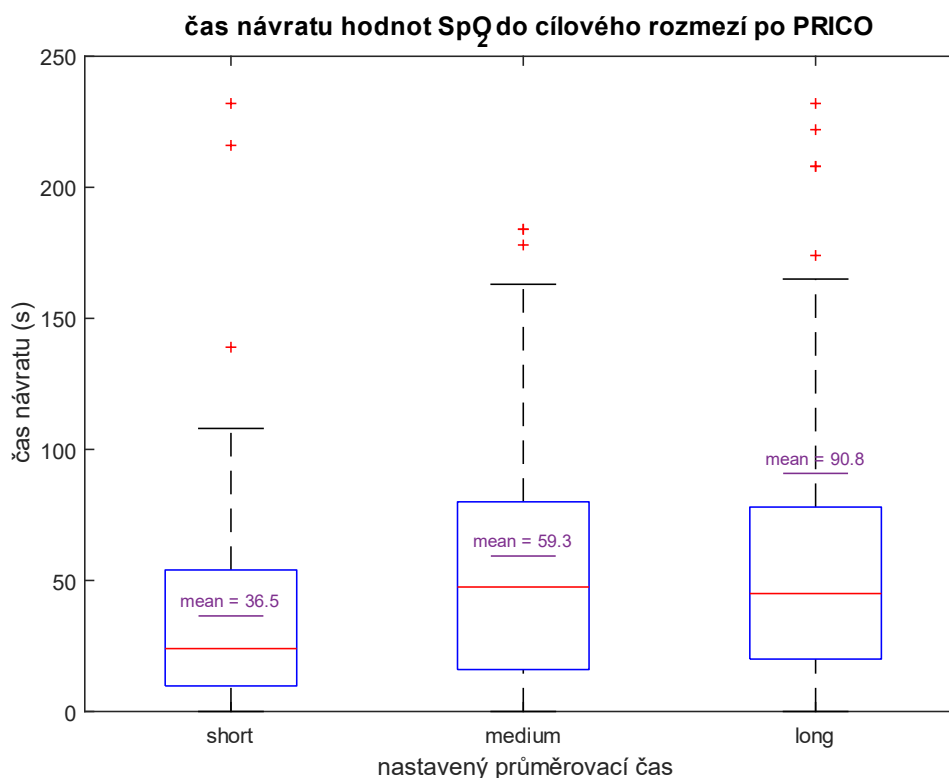
v grafu zobrazeno. Zvlášť byl také vyneseno graf pro hodnoty FiO₂. Trend signálu SpO₂ a FiO₂ po výpadcích automatického systému PRICO zobrazuje Graf 7.3.

Z trendu vyplývá, že po konci epizody PRICO je FiO₂ nastaveno vždy na 21 %. K první úpravě nastavení automatického systému dojde přibližně 30 sekund po aktivaci systému, což vychází z principu jeho fungování. Zároveň během konce epizody a během této periody pozorujeme v trendu propad hodnot SpO₂. K větším propadům dochází u nižšího z nastavených cílových rozmezí, která odpovídají nízkému gestačnímu stáří pacientů. U vyššího gestačního stáří spojeného s vyššími cílovými rozmezí saturace vidíme propady hodnot SpO₂ daleko méně výrazné. Po reakci automatického systému pozorujeme zvýšení nastavené hladiny FiO₂, které doprovází se zpožděním také nárůst hodnot SpO₂.

7.3 Čas návratu do cílového rozmezí saturace

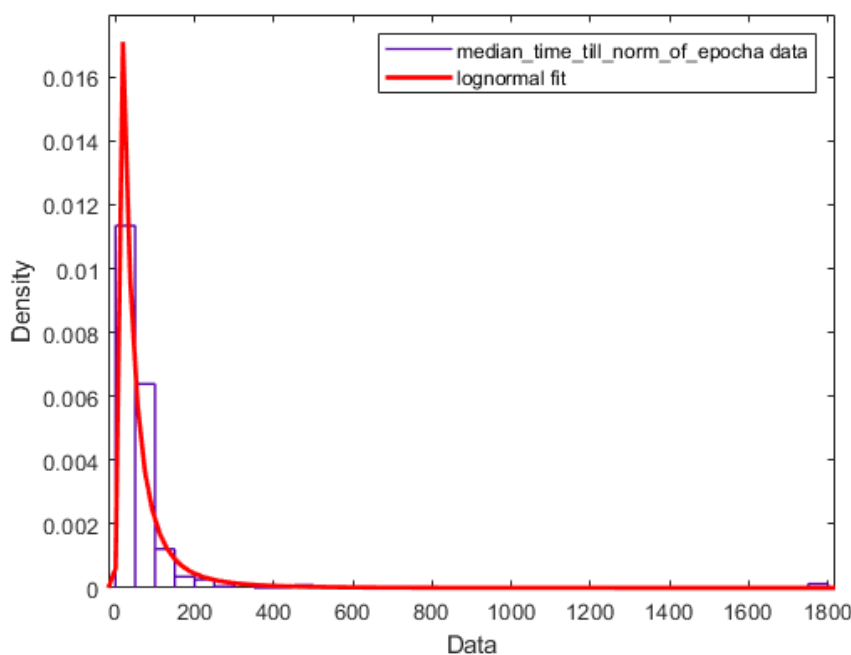
Předchozí trend naznačil, že během epizod PRICO často dochází k propadům hodnot SpO_2 , na které reaguje automatický systém PRICO zvýšením FiO_2 a dochází k návratu do hodnot saturace uvnitř cílového rozmezí. Nastavený průměrovací čas pak může mít vliv na rychlost korekce ventilátoru, a tudíž také na rychlost návratu hodnot SpO_2 do cílového rozmezí saturace. Pro každou epizodu PRICO tak byl vypočten čas návratu do cílového rozmezí od jejího konce. Pokud po konci epizody PRICO byla hodnota SpO_2 vyšší nebo nižší než cílové rozmezí, získáme pozitivní hodnotu. Pokud na konci epizody PRICO byla hodnota SpO_2 uvnitř cílového rozmezí, získáme hodnotu 0.

Rozložení vypočteného času návratu do cílového rozmezí po epizodách PRICO v epochách v závislosti na nastaveném průměrovacím čase zobrazuje Graf 7.4. Medián času návratu u krátkého průměrování je 24 a průměr 36,5 sekund, u středního průměrování je medián 47,5 a průměr 59,3 sekund, a konečně u dlouhého průměrování je medián 45 a průměr 90,8 sekund. Nejrychleji tak reaguje krátké průměrování, pomalejší reakce dosahuje střední a dlouhé průměrování. Čas návratu 0 (nedošlo k opuštění cílového rozmezí saturace) byl celkově pozorován u 20 % epizod PRICO (22,9 % u krátkého průměrování, 19 % u středního průměrování a 17,8 % u dlouhého průměrování).



Graf 7.4 - rozložení času návratu SpO_2 do cílového rozmezí saturace v epochách dle průměrování a průměrná hodnota času návratu

Rozdělení naměřených hodnot vykazovalo logaritmicke-normální rozdělení (viz Graf 7.5). Pro analýzu ANOVA byla data normalizována zlogaritmováním.



Graf 7.5 - fit logaritmicke-normálního rozdělení času návratu do cílového rozmezí saturace

ANOVA ukázala významné rozdíly mezi sledovanými skupinami ($p=0,0002$). Výsledky Tukey-Kramerova post-hoc testu zobrazuje Tabulka 7.3. Statisticky významný rozdíl vidíme mezi skupinami krátkého a středního průměrování ($p=0,007$) i krátkého a dlouhého průměrování ($p=0,0002$). Mezi časy návratu středního a dlouhého průměrování není pozorován statisticky významný rozdíl ($p=0,619$).

Tabulka 7.3 - post-hoc srovnání skupin průměrovacího času hodnot návratu do cílového rozmezí saturace po epizodách PRICO (short – krátké, medium – střední, long – dlouhé průměrování)

Group A	Group B	Lower Limit	A-B	Upper Limit	P-value
{'X1=short' }	{'X1=medium' }	-0.77626	-0.43627	-0.096276	0.0074304
{'X1=short' }	{'X1=long' }	-0.90621	-0.57059	-0.23497	0.00019961
{'X1=medium' }	{'X1=long' }	-0.47164	-0.13432	0.203	0.61919

7.4 Poměr času v cílových rozmezích saturace po epizodách PRICO

Pro úseky 120 sekund po konci epizod PRICO byl vypočten poměr času hodnot SpO_2 strávených v následujících kategoriích vzhledem k nastavenému cílovému rozpětí saturace (angl. Target range – TR):

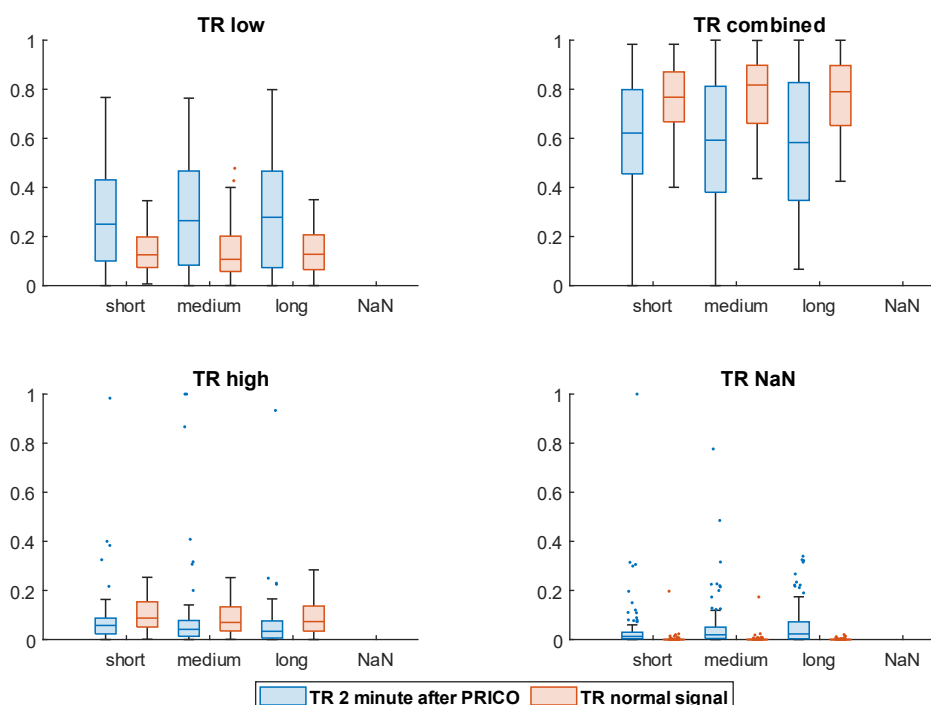
- **TR low** – saturace je nižší, než cílové rozmezí saturace
- **TR ok** – saturace je uvnitř cílového rozmezí saturace, anebo je vyšší s nastaveným FiO_2 21 % (dolní hranice možného nastavení FiO_2 – ačkoliv je pacient mimo cílové rozmezí, ventilátor nastavuje FiO_2 správně)

- **TR high** – Saturace je vyšší než cílové rozmezí a FiO_2 je nastaveno více, než 21 %
- **TR NaN** – chybí signál SpO_2

Součet poměru času strávených v těchto 4 kategoriích dává dohromady plných 100 %. Poměr byl vypočten pro každou epochu s daným průměrovacím časem. Pro porovnání hodnot po výpadcích PRICO s běžným signálem byl vypočten totožný poměr hodnot strávených v těchto kategoriích u normálního signálu SpO_2 , který definujeme jako signál mimo výpadky PRICO a úseky 120 sekund po konci výpadku.

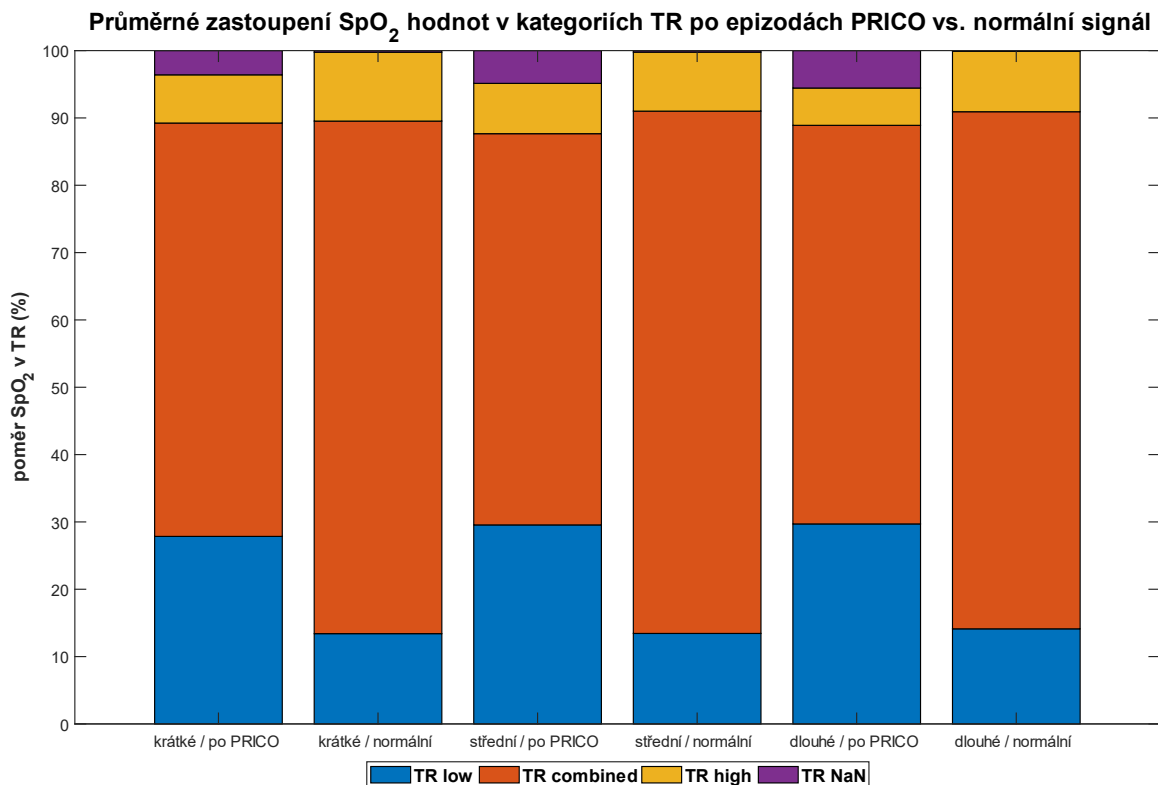
Rozložení vypočtených poměrů zastoupení času v jednotlivých kategoriích TR v závislosti na nastaveném průměrovacím čase v úsecích 2 minuty po konci epizody PRICO ve srovnání s normálním signálem zobrazují krabicové grafy (viz Graf 7.6).

rozložení hodnot SpO_2 v kategoriích saturace po PRICO epizodách v epochách



Graf 7.6 - rozložení hodnot SpO_2 dle epoch

Kumulativní zastoupení napříč všemi epochami se stejným průměrovacím časem bylo znázorněno 100% skládaným sloupcovým grafem (viz Graf 7.7). Nejvýraznější rozdíl pozorujeme v TR low (odpovídající hypoxickému stavu), kde má výrazně vyšší poměr zastoupení období dvě minuty po konci epizody PRICO než normální signál. Naopak v kategorii TR combined (odpovídající cílovému rozmezí saturace) je výrazně více zastoupen normální signál SpO_2 než signál v úsecích 2 minut po konci epizody PRICO. Více je normální signál zastoupen také v TR high. Poměr výpadků signálu SpO_2 je vyšší v období 2 minuty po PRICO. Tento trend zobrazuje také skládaný sloupcový



Graf 7.7 - průměrné zastoupení saturace v cílových rozmezech

graf, který zobrazuje průměrné zastoupení v daných kategoriích za všechny epochy, jehož hodnoty jsou rovněž vypsány v Tabulka 7.4.

Tabulka 7.4 – hodnoty průměrného zastoupení SpO₂ v saturačních kategoriích

kategorie	Průměrný poměr času zastoupení SpO ₂ v kategoriích (%)					
	krátké průměrování		střední průměrování		dlouhé průměrování	
	po PRICO	normální	po PRICO	normální	po PRICO	normální
TR low	27,8	13,4	29,6	13,4	29,7	14,1
TR combined	61,4	76,1	58,1	77,6	59,2	76,8
TR high	7,2	10,2	7,5	8,8	5,5	9,0
TR NaN	3,6	0,2	4,9	0,2	5,6	0,1

Poměry času stráveného v kategoriích v závislosti na nastaveném průměrovacím čase byly pro signál po výpadcích PRICO proti normálnímu signálu testovány párovým T-testem. P hodnoty pro kombinaci každé kategorie a průměrovacího času zobrazuje Tabulka 7.5. K zamítnutí nulové hypotézy, že poměr času stráveného v daném rozmezí se u normálního signálu vs. signálu po PRICO významně neliší, přistupujeme, pokud je p-hodnota nižší než 0,05.

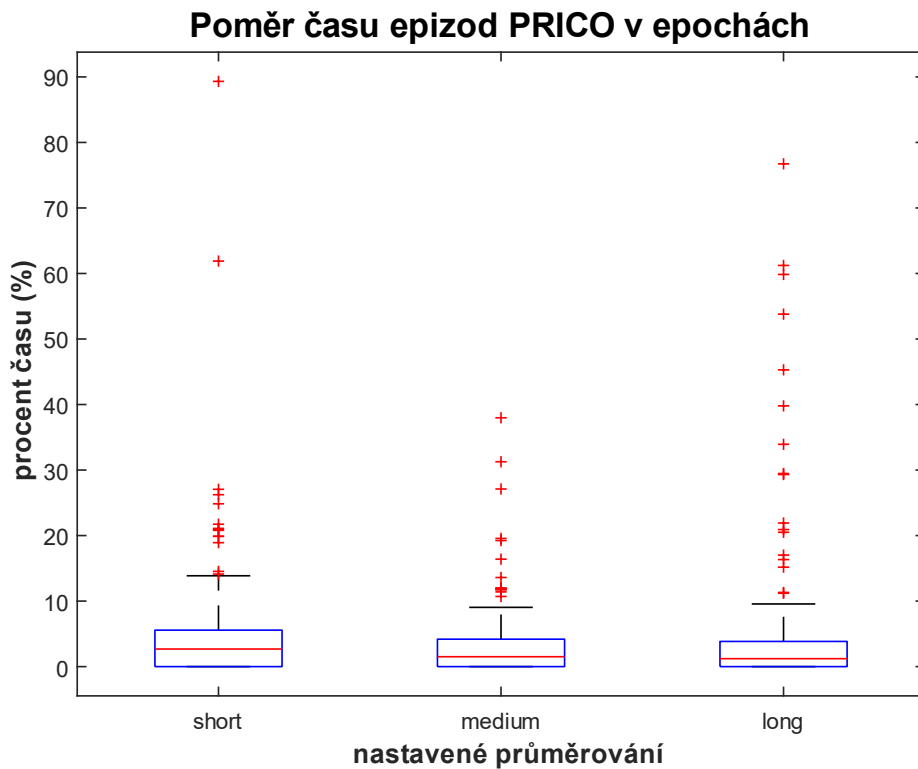
Tabulka 7.5 – p-hodnoty párového T testu, statisticky významné hodnoty označeny *

kategorie	hodnoty p		
	krátké	Nastavené průměrování střední	dlouhé
TR low	1,5827 e-13*	1,1428 e-12*	5,2857 e-12*
TR combined	4,68 e-10*	3,6065 e-12*	1,983 e-10*
TR high	0,0033644*	0,37269	0,00067501*
TR NaN	0,00014851*	9,0492e-08*	3,7269 e-15*

Statistickou významnost pozorujeme u všech porovnávaných párů s jedinou výjimkou TR high u středního průměrování.

7.5 Poměr trvání epizod PRICO

Pro každou epochu s daným průměrovacím časem byl vypočten poměr času výpadku systému PRICO vůči celkové délce epochy. Rozložení poměru signálu s výpadky PRICO v závislosti na nastaveném průměrovacím čase v epochách zobrazuje Graf 7.8.



Graf 7.8 - poměr trvání epizod PRICO

Průměr poměru epizod PRICO v epochách je 4,9 % u krátkého průměrování, 3,2 % u středního průměrování a 4,7 % u dlouhého průměrování. Rozložení poměrů v závislosti na nastaveném průměrovacím čase bylo testováno analýzou rozptylu ANOVA. Test ANOVA neprokázal statisticky signifikantní vliv průměrovacího času na poměr PRICO v epochách ($p=0,1566$).

8 Diskuse

Data získaná pro tuto práci obsahovala velké množství záznamů. Celkový zaznamenaný čas pro všech deset probandů byl přes 272 dní. Jedinou intervencí při záznamu dat bylo randomizování 12hodinové epochy do daného průměrování signálu SpO₂. Jednotlivé skupiny průměrování byly zastoupeny téměř totožně (z celkového zaznamenaného času bylo 32,48 % krátké průměrování, 31,39 % střední průměrování a 32,84 % dlouhé průměrování), což poskytuje dostatečné množství dat pro porovnání ve všech skupinách, a tak by výsledky tímto nepoměrem neměly být nijak ovlivněny. Ve studované skupině bylo 6 mužů a 4 ženy. Jedinci zařazení do studie byli staří průměrně 17 dní, měření byla ukončena nejdéle 30 dní od zahájení. Z dřívějších studií víme, že byl popsán vliv stáří nedonošených novorozenců a porodní váhy na frekvenci přechodných hypoxických epizod („intermittent hypoxia“), avšak tyto faktory nebyly v analýze posuzovány. Získané výsledky je tak třeba interpretovat pouze ve vztahu k námi posuzované skupině jedinců.

Průměrná hodnota SpO₂ $93,08 \pm 4,84$ % a medián SpO₂ 93,8 % nám dávají hrubé informace o rozdělení sledované hodnoty saturace. Jelikož jsou v záznamech tři různá cílová rozmezí saturace, tak tento výsledek nemá výpovědní hodnotu ve vztahu k efektivitě ventilace. Jinak je to u hodnoty FiO₂, jejíž průměrná hodnota byla $24,94 \pm 6,15$ % s mediánem 21,4 %. Ačkoliv vidíme, že nejčastěji se hodnota nastaveného FiO₂ pohybovala blízko dolnímu rozmezí možných hodnot FiO₂ a také nastavenému vyčkávacímu režimu (pevně 21 %), průměr je citelně vyšší, což je dáno zastoupením hodnot až do maxima 35 % FiO₂. Zde vyvstala otázka, zda je vyčkávací režim pro výpadky systému PRICO adekvátní náhradou automatického řízení.

Četnost epizod HYP a HYPER

Součástí této práce bylo vytvoření a implementace algoritmu pro identifikaci hypoxických, hyperoxických epizod a epizod výpadků PRICO. Výstupní tabulky identifikovaných epizod s parametry byly využity při následné analýze.

Četnosti hypoxických a hyperoxických epizod (vč. extrémních) vykazují obdobný trend. Četnost epizod se celkově vždy snižuje s prodlužováním nastaveného průměrovacího času. Statisticky významné rozdíly jsem pozoroval nejčastěji u epizod délky 0–5 a 5–30 sekund, kde je četnost epizod kratšího průměrování obvykle až několika násobně vyšší než u průměrování delšího. U delších epizod je však tento trend opačný a delší průměrování je asociováno s vyšším počtem epizod, ačkoliv tento trend nebývá statisticky významný. Zlomovým bodem, kdy se mění trend četnosti epizod v závislosti na průměrovacím čase z klesajícího na mírně stoupající, se zdá být u hypoxických epizod délka 30 sekund a u hyperoxických epizod 60 sekund. Výsledná data vykazují obdobný trend, jaký byl již popsán v dřívějších studiích, a totiž že kratší průměrování je citlivější k záznamu více krátkých epizod, zatímco delší průměrování často „spojí“ i několik

kratších epizod do jediné delší epizody. V datech se to pak projevuje tak, že se část četnosti z kratších průměrování myšlenkově přesouvá s prodlužováním průměrovacího času do delších kategorií epizod.

Z hlediska klinického významu jsou nejvíce závažné právě extrémní epizody, neboli epizody klinicky závažné hypoxie a hyperoxie, s trváním delším než 60 sekund. Takových epizod bylo z celkového počtu identifikováno relativně málo a mezi skupinami průměrování nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly. Nejvyšší četnosti z klinicky významných epizod dosáhly hyperoxické epizody délky 60–120 sekund – 13 epizod za 12 hodin. Závažných hypoxických epizod jsme pozorovali téměř o polovinu méně s nejvyšší četností 6 za 12 hodin. Z četnosti klinicky závažných epizod se tedy zdá, že automatické řízení bylo mírně efektivnější v prevenci závažných hypoxií nežli hyperoxií.

Ačkoliv se celková četnost epizod statisticky významně snižuje s delším průměrováním, nemůžeme říci, že by použití kratšího průměrování ve spojitosti s automatickým řízením bylo efektivnější. Není jasné, zda je nižší četnost epizod u delšího průměrování dána sníženou schopností déle průměrovaného signálu detekovat krátké desaturace a spojováním více krátkých desaturací jedné delší epizody, nebo skutečným zlepšením oxygenačního stavu novorozence. Pro hodnocení efektivity oxygenace se dle dřívějších studií zdá být vhodnější čas strávený v cílovém rozmezí saturace, jelikož není použitím průměrovacího času zatížen.

Četnost epizod PRICO

Četnost epizod výpadku automatického systému PRICO nemůže být falešně ovlivněna průměrovacím časem, jelikož její identifikace není závislá na průměrované veličině. Detekované epizody jsou záznamy skutečných výpadků. Četnost výpadků automatického systému PRICO je však celkově velmi nízká a napříč pacienty a epochami se významně lišila. Nejvýznamnějšími výsledky jsou signifikantně vyšší celkové četnosti epizod u krátkého nežli středního, a středního nežli dlouhého průměrování. Mezi všemi jednotlivými kategoriemi délky byl pozorován trend snižování počtu epizod s průměrovacím časem, avšak tento trend nebyl signifikantní u žádné skupiny mimo kategorii délky 5–30 sekund. Z pohledu četnosti epizod PRICO se tak zdá být vhodnějším nastavením střední nebo dlouhé průměrování, jelikož u něj dochází celkově k signifikantně menšímu množství výpadků systému PRICO.

Trend po výpadcích PRICO, čas návratu a poměr času v cílových rozmezích

Trend hodnot SpO_2 a FiO_2 po koncích epizod výpadku automatického systému nastavení FiO_2 naznačil propad hodnot SpO_2 a následnou korekci nastavení FiO_2 k dosažení cílových rozmezí. Mnohem výrazněji se propad projevil u nejnižšího cílového rozmezí saturace, které ale také odpovídá nejmladším novorozencům s nízkou porodní váhou. Tito pacienti jsou zpravidla méně ventilačně stabilní, což může mít vliv na velikost

propadu hodnot SpO_2 . U zbylých dvou skupin cílového rozmezí jsme detekovali mnohonásobně více epizod PRICO, což také může mít vliv na nižší zkreslení výsledků extrémními hodnotami.

Čas návratu do cílového rozmezí saturace

Čas návratu ukazuje, že krátké průměrování reaguje rychleji na změny SpO_2 a automatický systém je schopen rychleji dosáhnout cílového rozmezí saturace. Čas návratu krátkého průměrování je přibližně o 20 sekund nižší, než u průměrování středního a dlouhého. Z hlediska rychlosti reakce automatického systému na změny saturace se tak zdá být krátké průměrování nadřazené střednímu a dlouhému.

Poměr času v cílových rozmezích saturace po epizodách PRICO

Zda mají výpadky PRICO vliv na signál SpO_2 jsem hodnotil poměrem času stráveného v cílových rozmezích saturace v intervalech po epizodách PRICO ve srovnání s normálním signálem. U všech průměrování bylo signifikantně větší zastoupení hypoxického signálu po epizodách PRICO (průměrně +14,4 % krátké, +16,1 % střední a +15,6 % dlouhé průměrování) spojené se signifikantně menším zastoupením uvnitř cílového rozmezí (průměrně -14,7 % krátké, -19,5 % střední a -17,6 % dlouhé průměrování). V normálním signálu je naopak signifikantně více zastoupen poměr hyperoxie, vyjma středního průměrování. Úseky po výpadech PRICO se dále vyznačují vyšší incidencí výpadku signálu SpO_2 zastoupené poměrem NaN, což koresponduje s tím, že k výpadekům dochází právě v obdobích chybějícího či nekvalitního signálu SpO_2 . Ve všech kategoriích tak pozorujeme významný posun hodnot směrem k hypoxii.

Poměr trvání epizod PRICO

Mezi poměrem času v epizodách PRICO a nastaveným průměrováním nebyl pozorován signifikantní rozdíl. To znamená, že ačkoliv je u středního a dlouhého průměrování pozorovaná signifikantně nižší četnost epizod, nemá to vliv na celkový čas strávený v epizodách PRICO. Tento jev může být dán tím, že u krátkého průměrování sice pozorujeme významně více epizod, ale jejich délka je kratší, než u středního a dlouhého průměrování.

Z výsledků zabývajících se epizodami PRICO tak můžeme usuzovat, že vyčkávací režim automatického řízení FiO_2 není adekvátní náhradou a pozorujeme po ní signifikantně více hypoxických epizod. Adekvátní hodnota FiO_2 vyčkávacího režimu bude pravděpodobně vyšší než 21 %. Nemusí to však platit vždy a pro všechny pacienty. Trend vývoje SpO_2 po výpadech PRICO ukázal vyšší tendenci propadu k hypoxii u nejnižšího cílového rozmezí, což odpovídá pacientům s nejnižší vahou a gestačním stářím. U starších pacientů spadajících do vyšších cílových rozmezí saturace byl trend propadu výrazně menší, dá se tedy předpokládat, že i ideální nastavená hodnota vyčkávacího režimu při výpadech PRICO bude odlišná v závislosti na gestačním stáří a parametrech daného pacienta. Zhruba u 20 % všech epizod výpadku PRICO nedošlo

k opuštění cílového rozmezí, s vyšším poměrem u krátkého průměrování, než středního a dlouhého. Tyto epizody by bylo vhodné dále podrobně evaluovat a sledovat parametry, které by mohly mít vliv na udržení saturace v požadovaných rozmezích. Na místě je tedy další výzkum v oblasti hledání ideálního nastavení vyčkávacího režimu výpadků PRICO s hodnocením více faktorů, jakými jsou gestační stáří a váha u konkrétních pacientů.

Ideální nastavení průměrovacího času vzhledem k výpadkům automatického řízení FiO_2 zůstává otázkou. Krátké průměrování se zdá být více náchylné k výpadkům systému PRICO oproti dlouhému a střednímu průměrování. Čas návratu naopak ukázal, že automatický systém ve spojení s krátkým průměrováním reaguje významně rychleji na změny saturace a je schopen rychleji dosáhnout cílového rozmezí saturace. Celkový poměr času během výpadků PRICO se pak významně nelišil u nastavených průměrování.

9 Závěr

V této práci jsem navrhl a vytvořil algoritmus pro identifikaci hypoxických a hyperoxických epizod, a také epizod výpadků automatického řízení oxygenace u nezralých novorozenců. U identifikovaných epizod byla hodnocena četnost a délka epizod. Klinicky závažných epizod hypoxie a hyperoxie bylo zaznamenáno relativně malé množství bez významného vlivu průměrovacího času na četnost epizod. Závažných hyperoxických epizod bylo identifikováno přibližně dvakrát více než závažných hypoxických epizod.

U výpadků automatického řízení PRICO jsem hodnotil trend vývoje SpO_2 a FiO_2 po konci epizod a dále vliv výpadků na signál SpO_2 . Zavedený vyčkávací režim („fall-back function“) během výpadků PRICO není adekvátní náhradou automatického řízení a významně zvyšuje pravděpodobnost výskytu hypoxie v pozorovaném úseku dvou minut po skončení výpadku. Krátké průměrování má významně kratší reakční čas, než střední a dlouhé průměrování. Krátké průměrování je asociováno se signifikantně vyšší četností výpadků PRICO. Celkový poměr času výpadků PRICO se signifikantně neliší mezi nastaveným průměrováním. V oblasti výpadků automatického řízení oxygenace a volby ideálního vyčkávacího režimu je vhodné provést další hlubší výzkum.

Seznam použité literatury

- [1] JUBRAN, Amal. Pulse oximetry. *Critical Care* [online]. 2015, **19**(1), 272. ISSN 1364-8535. Dostupné z: doi:10.1186/s13054-015-0984-8
- [2] BACHMAN, Thomas, Wes ONLAND, Anton KAAM, Karel ROUBIK, Helmut HUMMLER, Mithilesh LAL, Gianluca LISTA a Carlos FAJARDO. Frequency and duration of extreme hypoxemic and hyperoxemic episodes during manual and automatic oxygen control in preterm infants: a retrospective cohort analysis from randomized studies. *BMC Pediatrics* [online]. 2022, **22**. Dostupné z: doi:10.1186/s12887-022-03407-x
- [3] FIORE, Juliann M. Di, Jeffrey N. BLOOM, Faruk ORGE, Alison SCHUTT, Mark SCHLUCHTER, Vinay K. CHERUVU, Michele WALSH, Neil FINER a Richard J. MARTIN. A Higher Incidence of Intermittent Hypoxemic Episodes Is Associated with Severe Retinopathy of Prematurity. *The Journal of Pediatrics* [online]. 2010, **157**(1), 69–73. ISSN 0022-3476, 1090-123X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpeds.2010.01.046
- [4] DANI, Carlo. Automated control of inspired oxygen (FiO₂) in preterm infants: Literature review. *Pediatric Pulmonology* [online]. 2019, **54**(3), 358–363. ISSN 8755-6863, 1099-0496. Dostupné z: doi:10.1002/ppul.24238
- [5] STURROCK, Sarah, Emma WILLIAMS, Theodore DASSIOS a Anne GREENOUGH. Closed loop automated oxygen control in neonates—A review. *Acta Paediatrica* [online]. 2020, **109**(5), 914–922. ISSN 0803-5253, 1651-2227. Dostupné z: doi:10.1111/apa.15089
- [6] MITRA, Souvik, Balpreet SINGH, Walid EL-NAGGAR a Douglas D. MCMILLAN. Automated versus manual control of inspired oxygen to target oxygen saturation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology* [online]. 2018, **38**(4), 351–360. ISSN 1476-5543. Dostupné z: doi:10.1038/s41372-017-0037-z
- [7] SAUGSTAD, Ola Didrik. Oxygenation of the Immature Infant: A Commentary and Recommendations for Oxygen Saturation Targets and Alarm Limits. *Neonatology* [online]. 2018, **114**(1), 69–75. ISSN 1661-7800, 1661-7819. Dostupné z: doi:10.1159/000486751
- [8] ALI, Sanoj. K. M., Nancy MOHAMMED, Nadia QURESHI a Samir GUPTA. Oxygen therapy in preterm infants: recommendations for practice. *Paediatrics and Child Health* [online]. 2021, **31**(1), 1–6. ISSN 1751-7222. Dostupné z: doi:10.1016/j.paed.2020.10.001
- [9] MARTIN, Richard J., Katherine WANG, Özge KÖROĞLU, Juliann Di FIORE a Prabha KC. Intermittent Hypoxic Episodes in Preterm Infants: Do They Matter? *Neonatology* [online]. 2011, **100**(3), 303–310. ISSN 1661-7800, 1661-7819. Dostupné z: doi:10.1159/000329922
- [10] CHAN, Edward D., Michael M. CHAN a Mallory M. CHAN. Pulse oximetry: Understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respiratory Medicine* [online]. 2013, **107**(6), 789–799. ISSN 09546111. Dostupné z: doi:10.1016/j.rmed.2013.02.004

- [11] VAGEDES, Jan, Anja BIALKOWSKI, Cornelia WIECHERS, Christian F. POETS a Klaus DIETZ. A conversion formula for comparing pulse oximeter desaturation rates obtained with different averaging times. *PloS One* [online]. 2014, **9**(1), e87280. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0087280
- [12] VAGEDES, Jan, Christian F. POETS a Klaus DIETZ. Averaging time, desaturation level, duration and extent. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* [online]. 2013, **98**(3), F265-266. ISSN 1468-2052. Dostupné z: doi:10.1136/archdischild-2012-302543
- [13] AHMED, Sally Jasmine Maia, Wade RICH a Neil Norman FINER. The Effect of Averaging Time on Oximetry Values in the Premature Infant. *Pediatrics* [online]. 2010, **125**(1), e115–e121. ISSN 0031-4005. Dostupné z: doi:10.1542/peds.2008-1749
- [14] SR, MEFANET, síť lékařských fakult ČR a. *Retinopatie nedonošených – WikiSkripta* [online]. [vid. 2023-04-29]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Retinopatie_nedono%C5%A1en%C3%BDch
- [15] CLAURE, Nelson a Eduardo BANCALARI. Closed-loop control of inspired oxygen in premature infants. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* [online]. 2015, **20**(3), 198–204. ISSN 1878-0946. Dostupné z: doi:10.1016/j.siny.2015.02.003
- [16] NAIR, Vrinda, Prakash KANNAN LOGANATHAN, Mithilesh LAL a Thomas BACHMAN. Automated Oxygen Delivery in Neonatal Intensive Care. *Frontiers in Pediatrics* [online]. 2022, **10**, 915312. Dostupné z: doi:10.3389/fped.2022.915312
- [17] CLAURE, Nelson, Eduardo BANCALARI, Carmen D'UGARD, Leif NELIN, Melanie STEIN, Rangasamy RAMANATHAN, Richard HERNANDEZ, Steven M. DONN, Michael BECKER a Thomas BACHMAN. Multicenter crossover study of automated control of inspired oxygen in ventilated preterm infants. *Pediatrics* [online]. 2011, **127**(1), e76-83. ISSN 1098-4275. Dostupné z: doi:10.1542/peds.2010-0939
- [18] *Apnoe (novorozenec) – WikiSkripta* [online]. [vid. 2023-05-01]. Dostupné z: [https://www.wikiskripta.eu/w/Apnoe_\(novorozenec\)](https://www.wikiskripta.eu/w/Apnoe_(novorozenec))
- [19] CLAURE, Nelson a Eduardo BANCALARI. Targeting Arterial Oxygen Saturation by Closed-Loop Control of Inspired Oxygen in Preterm Infants. *Clinics in Perinatology* [online]. 2019, **46**(3), Oxygen Therapy, 567–577. ISSN 0095-5108. Dostupné z: doi:10.1016/j.clp.2019.05.007
- [20] *Acutronic Fabian HFOi - Dartin představuje*: [online]. [vid. 2023-05-01]. Dostupné z: <https://www.dartin.cz/produkty/neonatalni-pece/acutronic-fabian-hfoi.html>
- [21] CLAURE, Nelson a Eduardo BANCALARI. Automated Closed Loop Control of Inspired Oxygen Concentration. *Respiratory Care* [online]. 2013, **58**(1), 151–161. ISSN 0020-1324, 1943-3654. Dostupné z: doi:10.4187/respcare.01955
- [22] *Evaluation of the Impact of SpO2 Averaging Time on Performance of an Automatic FiO2 Control System: a Randomized Study - Tabular View - ClinicalTrials.gov* [online]. [vid. 2023-05-02]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05274386>
- [23] *ACUTRONIC fabian HFO Instructions For Use Manual* [online]. B.m.: ACUTRONIC Medical Systems AG. 10. únor 2020. Dostupné z: <https://www.vyaire.com/sites/cn/files/2020-05/fabian-hfo-ifu-113003.en-v5.1.x-20200210.pdf>

- [24] KÜHNER, Rainer. *Communication Protocol acuLink v.1.21*. B.m.: ACUTRONIC Medical Systems AG. 21. leden 2019
- [25] *MATLAB* [online]. Natick, Massachusetts, United States: The MathWorks Inc. Dostupné z: <https://www.mathworks.com>

Příloha A: Tabulky p-hodnot párového porovnání skupin četností epizod

Tabulka p-hodnot párového porovnání skupin četností epizod HYP

Tabulka A.1 – p-hodnoty porovnání skupin četností epizod HYP

průměrovací čas	p-hodnoty srovnávacího testu pro skupiny epizod HYP														
	krátký				střední				dlouhý						
kategorie trvání	0-5sec	5-30 sec	30-60 sec	60-120 sec	120+ sec	0-5sec	5-30 sec	30-60 sec	60-120 sec	120+ sec	0-5sec	5-30 sec	30-60 sec	60-120 sec	120+ sec
dlouhý	120+ sec	0,0000	0,0000	0,0000	0,9999	1,0000	0,0000	0,0000	0,8500	1,0000	0,7223	0,0000	0,0000	0,0000	0,0626
	60-120 sec	0,0000	0,0000	0,5327	0,5209	0,0283	0,0459	0,0031	0,9898	0,0449	0,9973	0,0000	0,0000	0,0000	
	30-60 sec	0,0000	0,0000	0,1134	0,0000	0,0000	0,7883	0,9944	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000		
	5-30 sec	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000		
střední	120+ sec	0,0000	0,0000	0,0275	0,9974	0,5389	0,0004	0,0000	1,0000	0,6356					
	60-120 sec	0,0000	0,0000	0,0000	0,9994	1,0000	0,0000	0,0000	0,7809						
	30-60 sec	0,0000	0,0000	0,0168	0,9997	0,6981	0,0002	0,0000							
	5-30 sec	1,0000	0,0000	0,9031	0,0000	0,0000	1,0000	0,0000							
krátký	120+ sec	0,0000	0,0000	0,9993	0,0000	0,0000	0,0000								
	60-120 sec	0,0000	0,0000	0,0000	0,9980										
	30-60 sec	0,0000	0,0000	0,0002											
	5-30 sec	0,0000	0,0000	0,0000											

Tabulka p-hodnot párového porovnání skupin četností epizod HYP extreme

Tabulka A.2 – p-hodnoty porovnání skupin četností epizod HYP extreme

průměrovací čas	kategorie trvání	p-hodnoty srovnávacího testu pro skupiny epizod HYP extreme														
		krátký				střední				dlouhý						
		0-5sec	5-30 sec	30-60 sec	60-120 sec	120+ sec	0-5sec	5-30 sec	30-60 sec	60-120 sec	120+ sec	0-5sec	5-30 sec	30-60 sec	60-120 sec	120+ sec
dlouhý	120+ sec	0,0000	0,0000	0,3764	1,0000	1,0000	0,0000	0,0000	0,1123	1,0000	1,0000	0,6708	0,0000	0,0032	0,9998	
	60-120 sec	0,0000	0,0000	0,9495	1,0000	0,9995	0,0000	0,0000	0,6803	1,0000	0,9997	0,9962	0,0000	0,0931		
	30-60 sec	0,0000	0,0000	0,9714	0,0179	0,0023	0,6679	0,0000	0,9998	0,0381	0,0035	0,8312	0,0000			
	5-30 sec	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000			
	0-5sec	0,0000	0,0000	1,0000	0,9148	0,6090	0,0035	0,0000	0,9998	0,9675	0,6653					
střední	120+ sec	0,0000	0,0000	0,3745	1,0000	1,0000	0,0000	0,0000	0,1133	1,0000						
	60-120 sec	0,0000	0,0000	0,8266	1,0000	1,0000	0,0000	0,0000	0,4556							
	30-60 sec	0,0000	0,0000	1,0000	0,3134	0,0897	0,1105	0,0000								
	5-30 sec	0,0020	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000									
	0-5sec	0,0000	0,0000	0,0173	0,0000	0,0000										
krátký	120+ sec	0,0000	0,0000	0,3219	1,0000											
	60-120 sec	0,0000	0,0000	0,6970												
	30-60 sec	0,0000	0,0000													
	5-30 sec	0,0000														
	0-5sec															

Tabulka p-hodnot párového porovnání skupin četností epizod HYPER

Tabulka A.3 – p-hodnoty porovnání skupin četností epizod HYPER

průměrovací čas	kategorie trvání	p-hodnoty srovnávacího testu pro skupiny epizod HYPER														
		krátký				střední				dlouhý						
		0-5sec	5-30 sec	30-60 sec	60-120 sec	120+ sec	0-5sec	5-30 sec	30-60 sec	60-120 sec	120+ sec	0-5sec	5-30 sec	30-60 sec	60-120 sec	120+ sec
dlouhý	120+ sec	0,0000	0,0000	0,0000	0,0090	1,0000	0,4484	0,0000	0,0023	1,0000	0,9417	0,0000	0,0000	0,0027	0,0001	
	60-120 sec	0,0000	0,0000	0,0037	0,9996	0,0000	0,5551	0,0000	1,0000	0,9965	0,0001	0,0000	0,0000	1,0000		
	30-60 sec	0,0000	0,0000	0,0001	1,0000	0,0001	0,9494	0,0000	1,0000	0,8356	0,0028	0,0000	0,0000			
	5-30 sec	0,0000	0,0000	0,0025	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000		
	0-5sec	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9999	0,0032	0,0000	0,0000	0,0000	0,9573	0,0000	0,0000			
střední	120+ sec	0,0000	0,0000	0,0000	0,0092	1,0000	0,4399	0,0000	0,0024	0,8864	0,0000	0,0000	0,0000			
	60-120 sec	0,0000	0,0000	0,0003	1,0000	0,0001	0,9324	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000			
	30-60 sec	0,0000	0,0000	0,2324	0,6515	0,0000	0,0314	0,0000								
	5-30 sec	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000								
krátký	120+ sec	0,0000	0,0000	0,0000	0,9912	0,0793										
	60-120 sec	0,0000	0,0000	0,0000	0,0004											
	30-60 sec	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000											
	5-30 sec	0,0000	0,0000	0,0000												
	0-5sec	0,0000	0,0000	0,0000												

Tabulka p-hodnot párového porovnání skupin četností epizod HYPER extreme

Tabulka A.4 – p-hodnoty porovnání skupin četností epizod HYPER extreme

průměrovací čas	p-hodnoty srovnávacího testu pro skupiny epizod HYPER extreme														
	krátký				střední				dlouhý						
kategorie trvání	0-5sec	5-30 sec	30-60 sec	60-120 sec	120+ sec	0-5sec	5-30 sec	30-60 sec	60-120 sec	120+ sec	0-5sec	5-30 sec	30-60 sec	60-120 sec	120+ sec
dlouhý	120+ sec	0,0000	0,0000	0,1331	1,0000	1,0000	0,1537	0,0000	0,1216	0,9994	1,0000	0,0000	0,3238	1,0000	
	60-120 sec	0,0000	0,0000	0,6257	1,0000	0,9940	0,6608	0,0000	0,5943	1,0000	1,0000	0,0000	0,8701		
	30-60 sec	0,0000	0,0000	1,0000	0,7179	0,0998	1,0000	0,0000	1,0000	0,9623	0,3829	0,7611	0,0000		
	5-30 sec	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000		
	0-5sec	0,0000	0,0000	0,4791	1,0000	0,9989	0,5162	0,0000	0,4496	1,0000	1,0000	0,0000	0,0000		
střední	120+ sec	0,0000	0,0000	0,1690	1,0000	1,0000	0,1925	0,0000	0,1549	0,9997	1,0000	0,0000			
	60-120 sec	0,0000	0,0000	0,8177	1,0000	0,9704	0,8417	0,0000	0,7918						
	30-60 sec	0,0000	0,0000	1,0000	0,4042	0,0276	1,0000	0,0000							
	5-30 sec	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000							
	0-5sec	0,0000	0,0000	1,0000	0,4689	0,0372									
krátký	120+ sec	0,0000	0,0000	0,0305	0,9995										
	60-120 sec	0,0000	0,0000	0,4323											
	30-60 sec	0,0000	0,0000												
	5-30 sec	0,3475													
0-5sec															

Tabulka p-hodnot párového porovnání skupin četností epizod PRICO

Tabulka A.5 – p-hodnoty porovnání skupin četností epizod PRICO

průměrovací čas	kategorie trvání	p-hodnoty srovnávacího testu pro skupiny epizod PRICO														
		krátký				střední				dlouhý						
		0-5sec	5-30 sec	30-60 sec	60-120 sec	120+ sec	0-5sec	5-30 sec	30-60 sec	60-120 sec	120+ sec	0-5sec	5-30 sec	30-60 sec	60-120 sec	120+ sec
dlouhý	120+ sec	0,3591	0,0000	0,0000	0,9993	1,0000	0,7311	0,0000	0,0000	0,9967	1,0000	0,7054	0,0000	0,1672	1,0000	
	60-120 sec	0,8002	0,0000	0,0001	1,0000	1,0000	0,9772	0,0000	0,0002	1,0000	1,0000	0,9730	0,0000	0,5557		
	30-60 sec	1,0000	0,0000	0,4411	0,8549	0,1672	1,0000	0,4796	0,9327	0,1488		1,0000	0,0000			
	5-30 sec	0,0000	0,0000	0,3726	0,0000	0,0000	0,0000	0,0083	0,3713	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000			
	0-5sec	1,0000	0,0000	0,0627	0,9992	0,7039	1,0000	0,0751	0,9999	0,6651						
střední	120+ sec	0,3260	0,0000	0,0000	0,9986	1,0000	0,6918	0,0000	0,0000	0,9943						
	60-120 sec	0,9904	0,0000	0,0029	1,0000	0,9966	0,9999	0,0038								
	30-60 sec	0,2588	0,0000	1,0000	0,0015	0,0000	0,0820	0,0000								
	5-30 sec	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000									
krátký	0-5sec	1,0000	0,0000	0,0689	0,9993	0,7295										
	120+ sec	0,3585	0,0000	0,0000	0,9993											
	60-120 sec	0,9684	0,0000	0,0011												
	30-60 sec	0,2290	0,0000													
	5-30 sec	0,0000														

Příloha B: Obsah přiložených souborů datového nosiče

Přiložený datový nosič obsahuje komprimovanou složku s následujícími soubory:

F7PMBDP_487480_Vit_Hlavac.zip

Datové soubory *.mat:

- *Data_Patients_all.mat*
- *T_all.mat*
- *Freq_episodes_over_epochas.mat*
- *HYP_ep.mat*
- *HYP_extreme_ep.mat*
- *HYPER_ep.mat*
- *HYPER_extreme_ep.mat*
- *PRICO_ep.mat*
- *TF_struct.mat*
- *TR_after_PRICO.mat*
- *RATIO_OF_PRICO_in_epochas.mat*
- *TR_after_PRICO.mat*

Skripty *.m

- *loading_and_concataneting_pat_data.m*
- *HYP_episodes.m*
- *HYP_extreme_episodes.m*
- *HYPER_episodes.m*
- *HYPER_extreme_episodes.m*
- *PRICO_episodes.m*
- *PRICO_plot_after.m*
- *PRICO_time_till_norm.m*
- *Ratio_of_PRICO_in_epochas.m*
- *TF_struct.mat*
- *TR_after_PRICO_vs_normal.m*
- *frequencies_of_episodes_over_epochas.m*
- *load_data_fx.m*