



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

Model mimotělního oběhu

Model of extracorporeal circulation

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínský inženýr

Autor diplomové práce: Bc. Vanda Ličková

Vedoucí diplomové práce: Ing. Jakub Ráfl, Ph.D.

Kladno 2018

Katedra biomedicínské techniky

Akademický rok: 2017/2018

Zadání diplomové práce

Student: **Bc. Vanda Ličková**
Studijní obor: Biomedicínský inženýr
Téma: **Model mimotělního oběhu**
Téma anglicky: Model of extracorporeal circulation

Zásady pro vypracování:

Vytvořte softwarový model, který umožní simulovat činnost mimotělního oběhu a stav pacienta v závislosti na zásadách perfuziologů. Analyzujte klinická data z monitoru vitálních funkcí, analyzátoru krevních plynů a z mimotělního oběhu. Definujte klíčové vstupní a výstupní veličiny modelovaného systému a sestavte příslušné diferenciální rovnice. Výsledný model upravte tak, aby umožňoval interaktivní zásahy uživatele během simulace. Navrhněte pro model scénáře vycházející z klinické praxe a porovnejte věrnost simulace s klinickými daty.

Seznam odborné literatury:

- [1] Pacht J., Roubík K., *Základy anesteziologie a resuscitační péče dospělých i dětí*, ed. 1, Karolinum, Praha, 2003, ISBN 80-246-0479-5
- [2] Bates, J., *Lung mechanics: An inverse modeling approach*, ed. 1st, Cambridge University Press, 2009, ISBN 0-521-50960-2
- [3] Ottesen, J. T., et al., *Applied mathematical models in human physiology*, ed. 1st, SIAM, 2004, ISBN 0-89871-539-3

Vedoucí: Ing. Jakub Ráfl, Ph.D.
Konzultant: Ing. Tomáš Směták (FN v Motole)

Zadání platné do: 20.09.2019

.....
vedoucí katedry / pracoviště

.....
děkan

V Kladně dne 19.02.2018

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Model mimotělního oběhu“ vypracovala samostatně a použila 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).

V Kladně datum

.....

Jméno autora vč. titulů

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych chtěla především poděkovat vedoucímu mé práce Ing. Jakubu Ráflovi, Ph.D., za cenné rady, ochotu a velmi aktivní přístup. Současně bych chtěla poděkovat mému odbornému konzultantovi Ing. Tomáši Směťákovi a celému zdravotnickému personálu Kardiochirurgického oddělení FN v Motole za umožnění sběru klinických dat při operacích a předání mnoha cenných rad a zkušeností týkajících se mimotělního oběhu. Rovněž bych chtěla poděkovat svému manželovi a rodině, kteří mi byli po celou dobu velkou oporou. Na závěr bych chtěla poděkovat Fakultě biomedicínského inženýrství za možnost účasti na školení „Matlab Simulink I“, společnosti Humusoft, s. r. o.

ABSTRAKT

Model mimotělního oběhu

Mimotělní oběh je komplexní forma podpory životních funkcí pacienta během náročných kardiochirurgických operací, která nahrazuje funkci srdce a plic. Cílem práce bylo vytvořit matematický model vedení mimotělního oběhu na základě analýzy dat z monitoru vitálních funkcí, analyzátoru krevních plynů a z mimotělního oběhu. Model je rozdělen na dvě základní části, a to na část oběhovou a část dýchací. V oběhové části jsou sledovány parametry středního arteriálního tlaku (*MAP*) a centrálního žilního tlaku (*CVP*), které lze v průběhu simulace ovlivňovat pomocí dávkování noradrenalinu (*NOR*), změnou průtoku krve rotační válečkovou pumpou (*Q_{out}*) a utažením okludéru. V dýchací části jsou sledovány parametry saturace arteriální (*SaO₂*) a venózní (*SvO₂*) krve kyslíkem a parciální tlak kyslíku v arteriální krvi (*p_aO₂*), které lze ovlivňovat změnami frakce kyslíku (*FiO₂*) a průtokem čerstvých plynů (*FGF*). Součástí práce bylo vytvořit scénáře, které simulují standardní situace a výkyvy pozorovaných veličin z fyziologických mezí z důvodu různých úkonů v operačním poli, či nehomogenního chování organismu pacienta. Ověření věrohodnosti modelu porovnáním klinických a simulovaných dat bylo vyjádřeno koeficientem R^2 , který vyšel v rozmezí 0,76–1. Model byl implementován do prostředí *Matlab Simulink* a nabízí uživateli možnost interaktivního zásahu do simulace.

Klíčová slova

Mimotělní oběh; matematický model; Matlab, Simulink; krevní oběh; oxygenace

ABSTRACT

Model of extracorporeal circulation

Extracorporeal circulation is a complex form of support for the patient's vital functions that substitutes heart and lung function during demanding cardiac surgery. The aim of the work was to create a mathematical model of extracorporeal circulation based on data analysis from vital signs monitor, blood gas analyzer and extracellular circulation. The model is divided into two main parts, namely the part of the circulation and the part of the breathing. The parameters of mean arterial pressure (*MAP*) and central venous pressure (*CVP*), which can be affected by noradrenaline (*NOR*) dosing, by changing the flow of blood through a rotary roller pump (Q_{out}) and by occlusion, are monitored in the circulation. The parameters of oxygen saturation of arterial (SaO_2) and venous (SvO_2) blood and partial oxygen pressure in arterial blood (p_aO_2), which can be influenced by changes in oxygen fraction (FiO_2) and fresh gas flow (*FGF*), are monitored in the respiratory part. Part of the work was to create scenarios that simulate the standard situations and fluctuations of observed parameters out of physiological limits due to various operations in the field of operation, or inhomogeneous behavior of the patient's organism. Verification of the model's credibility by comparing clinical and simulated data was evaluated by a factor of R^2 ranging from 0,76–1. Model was implemented into the *Matlab Simulink* environment and provide the user with the opportunity to get interactive intervention to the simulation.

Keywords

Extracorporeal circulation; mathematical model; Matlab, Simulink; blood circulation; oxygenation

Obsah

Seznam symbolů a zkratk	9
1 Úvod	11
1.1 Přehled současného stavu.....	12
1.2 Cíle práce.....	14
2 Model vedení mimotělního oběhu	15
2.1 Základní struktura	15
2.2 Klinická data	17
2.3 Matematický model a jeho implementace.....	18
2.4 Předpoklady, jednotky, synchronizace.....	19
2.5 Pacient	20
2.5.1 Princip.....	20
2.5.2 Parametry.....	21
2.5.3 Matematický popis	21
2.5.4 Implementace	22
2.6 Model krevního oběhu	22
2.6.1 Princip.....	22
2.6.2 Parametry.....	24
2.6.3 Matematický popis	25
2.6.4 Implementace	26
2.7 Model oxygenace	27
2.7.1 Princip.....	27
2.7.2 Parametry.....	28
2.7.3 Matematický popis	30
2.7.4 Implementace	35
2.8 Simulátor	37
2.9 Scénáře	38
2.10 Ověření	39
3 Výsledky	41
3.1 Scénář A	42
3.2 Scénář B	44
3.3 Scénář C	46
3.4 Scénář D	48
4 Diskuse	50
4.1 Ověření scénářů.....	50
4.2 Limitace modelu, možnosti rozšíření	51

5 Závěr	54
Seznam použité literatury	55
Přílohy	57
Příloha A: Obsah přiloženého CD.....	57
Příloha B: Záznamový arch	57

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
<i>ACT</i>	s	Aktivační koagulační čas (<i>Activated clotting time</i>)
<i>m</i>	kg	Hmotnost pacienta
<i>l</i>	cm	Výška pacienta
<i>BSA</i>	m ²	Tělesný povrch pacienta
<i>Q_{opt}</i>	L·min ⁻¹	Optimální průtok krve pumpou
<i>MAP</i>	mmHg	Střední arteriální tlak
<i>MAP_{time}</i>	mmHg	Střední arteriální tlak v průběhu měření
<i>CVP</i>	mmHg	Centrální žilní tlak
<i>CVP_{time}</i>	mmHg	Centrální žilní tlak v průběhu měření
<i>Q_{out}</i>	L·min ⁻¹	Průtok krve pumpou
<i>Q_{out_{time}}</i>	L·min ⁻¹	Průtok krve pumpou v průběhu měření
<i>SVR_{time}</i>	dyn·s·cm ⁻⁵	Systémová vaskulární rezistence v průběhu měření
<i>R_o</i>	%	Utažení okludéru
<i>x_o</i>	–	Konstanta účinnosti okludéru
<i>NOR</i>	mL·hod ⁻¹	Noradrenalin
<i>NOR_{time}</i>	mL·hod ⁻¹	Noradrenalin v průběhu měření
<i>τ_{nor}</i>	min	Časové zpoždění účinku noradrenalinu
<i>n</i>	–	Citlivost pacienta na noradrenalin
<i>k_b</i>	L	Množství kyslíku, které se se naváže na 1 g Hb
<i>v</i>	%	Procentuální zastoupení hmotnosti hemoglobinu v erytrocytu
<i>Hb_{time}</i>	g Hb·Lkrve ⁻¹	Hemoglobin v průběhu měření
<i>Hb</i>	g Hb·Lkrve ⁻¹	Hemoglobin
<i>Hct_{time}</i>	% erytrocytů v krvi	Hematokrit v průběhu měření
<i>K_{prum37}</i>	L O ₂ ·min ⁻¹	Průměrná spotřeba kyslíku při teplotě organismu 37 °C
<i>K_{repl}</i>	L O ₂ ·min ⁻¹	Průměrná spotřeba kyslíku při aktuální teplotě pacienta
<i>K_{real}</i>	L O ₂ ·min ⁻¹	Průměr reálné spotřeby kyslíku pacientem
<i>BSA</i>	m ²	Tělesný povrch pacienta
<i>v_{BSA}</i>	L O ₂ ·m ⁻² ·min ⁻¹	Průměrná spotřeba kyslíku při 37 °C ve vztahu k <i>BSA</i>

Symbol	Jednotka	Význam
SaO_2	%	Saturace arteriální krve kyslíkem
SaO_2_time	%	Saturace arteriální krve kyslíkem v průběhu měření
SvO_2	%	Saturace venózní krve kyslíkem
SvO_2_time	%	Saturace venózní krve kyslíkem v průběhu měření
Q_{out}	$L \cdot min^{-1}$	Průtok krve pumpou
Q_{out_time}	$L \cdot min^{-1}$	Průtok krve pumpou v průběhu měření
FvO_2	$L O_2 \cdot min^{-1}$	Množství kyslíku proudící venózní krví
FaO_2	$L O_2 \cdot min^{-1}$	Množství kyslíku proudící arteriální krví
F_{max}	$L O_2 \cdot min^{-1}$	Maximální množství kyslíku dodávané oxygenátorem
F_{in}	$L O_2 \cdot min^{-1}$	Množství kyslíku, které odchází z oxygenátoru
FGF	$L \cdot min^{-1}$	Průtok čerstvých plynů
FiO_2	%	Frakce kyslíku
P_{atm}	kPa	Atmosférický tlak
$p_{ox}O_2$	kPa	Parciální tlak kyslíku v oxygenátoru
T_time	°C	Teplota v průběhu měření
pCO_2_time	kPa	Parciální tlak oxidu uhličitého v průběhu měření
pH_time	–	Hodnota pH v průběhu měření
p_aO_2	kPa	Parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
10^{fpcx}	–	Korekční konstanta přepočtu parciálního tlaku kyslíku v oxygenátoru na zdánlivý parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
$a_1 - a_7$	–	Parametry křivky OHDC

Seznam zkratk

Zkratka	Význam
MO	Mimotělní oběh
CPB	Mimotělní oběh (<i>Cardiopulmonary bypass</i>)
ICHS	Ischemická choroba srdeční
CABG	Aortokoronární bypass (<i>Coronary artery bypass grafting</i>)
AVR	Výměna aortální chlopně (<i>Aortic Valve Replacement</i>)
ECMO	Extrakorporální membránová oxygenace (<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i>)
STPD	Objem plynu při standartní teplotě a tlaku (<i>standard temperature and pressure</i>)
SVR	Systémová vaskulární rezistence
OHDC	Křivka sloužící pro přepočet parciálního tlaku kyslíku na saturaci krve kyslíkem (<i>OxyHemoglobin Dissociation Curve</i>)
R^2	Koeficient determinace
RMSE	Střední polohová chyba

1 Úvod

Mimotělní oběh (Cardiopulmonary bypass) je komplexní forma podpory životních funkcí pacienta během náročných kardiochirurgických operací. Využívá se především při zákrocích, které by byly s tlukoucím srdcem náročné a riskantní. Mimotělní oběh nahrazuje funkci srdce a plic, udržuje tělo a orgány pacienta satureované kyslíkem, zajišťuje výměnu krevních plynů, pomáhá udržovat acidobazickou rovnováhu, reguluje tělesnou teplotu pacienta a v neposlední řadě umožňuje chirurgům pracovat na zastaveném srdci. (1) (2)

Standartními zákroky, při kterých se mimotělní oběh (MO) využívá, jsou ischemická choroba srdeční (ICHS), kdy se provádí aortokoronární bypass (CABG), operace srdečních chlopní (AVR), nádory srdce, srdeční selhání a další.

Význam mimotělního oběhu je v současné medicíně nepopiratelný, avšak pro jeho správnou funkci musí být obsluhován proškoleným, odborným personálem, v tomto případě specializovanými perfuziology. Perfuziolog je nedílnou součástí operačního týmu, je přítomen během celé operace, komunikuje s lékaři a ostatním zdravotnickým personálem. Během operace srdce řídí mimotělní oběh, rozhoduje na základě komunikace s anesteziologem o úpravě vnitřního prostředí, provádí řízenou hemodiluci, hypotermii, pracuje s krevními deriváty, separátory krevních buněk, autotransfuzními systémy, aplikuje různá léčiva, která bezprostředně ovlivňují krevní oběh. Součástí jeho práce je i řízení podpůrné mimotělní membránové oxygenace (ECMO). Perfuziolog musí tedy mít znalosti z mnoha oborů jako jsou anatomie, fyziologie, patofyziologie krevního oběhu, klinické biochemie, hematologie, farmakologie a podobně. (1)

Komplexní znalost mechaniky chování zmíněných systémů je nezbytná pro bezpečné a úspěšné vedení mimotělního oběhu. Jakékoli pochybení při sestavování, či manipulace s mimotělním oběhem, může ohrozit pacienta na zdraví i životě. Perfuziolog musí být připraven okamžitě a adekvátně reagovat na možné komplikace, které mohou nastat během operačního výkonu. Proto je velmi důležité mít tyto úkony zautomatizované a provádět je s co největší přesností. (2)

Znalost výše uvedené problematiky ovšem nemohou perfuziologové získat jinak, než praxí či cvičením na simulátorech MO. Týmy po celém světě proto vyvíjejí pomocné a naučné simulátory mimotělního oběhu pro možnost výuky a nácviku situací, které

běžně, ale i mimořádně nastávají na operačních sálech. Mechanické simulátory jsou ovšem velmi finančně náročné na pořízení i provoz, a proto jsou pouze na několika pracovištích na světě. (2)

V zájmu zdraví pacientů, z důvodu rozdílné úrovně ve vzdělanosti a zkušenosti perfuziologů a možnosti zkoušky nestandardních situací, se výuka pomocí simulátorů stává stále častější a prokazatelně efektivnější metodou ve výuce a tréninku zdravotnického personálu. (1) (2)

1.1 Přehled současného stavu

V roce 2007 Richard W. Morris a David A. Pybus ze společnosti ANZCA (Austrálie, Nový Zéland) vyvinuli simulátor mimotělního oběhu „Orpheus“. Ten svou konstrukcí a svými vlastnostmi velmi věrohodně simuluje pacienta napojeného na mimotělní oběh. Je možné na něm provádět vzdělávání perfuziologů, aby byli připraveni na různé krizové situace, které mohou během kardiochirurgických operací nastat. (3)

Orpheus se skládá z hydraulického simulátoru tvořeného plastovým hrudníkem s gumovo-silikonovým modelem srdce a přítokovými a odtokovými linkami, které simulují a nahrazují patientský krevní oběh. Skládá se z fyzicky analogického žilního oběhu, srdce, arteriálního oběhu a funkčních srdečních chlopní. Simulátor je kompatibilní jak s centrifugální, tak s válečkovou pumpou, jejíž volba závisí na druhu a předpokládané délce operace. Ze simulátoru je možné snímat centrální arteriální (*MAP*) a žilní tlak (*CVP*), EKG a naso-faryngální teplotu. Součástí simulátoru je možnost nastavení hmotnosti pacienta v rozmezí od 20 do 100 kg tělesné hmotnosti. Další nedílnou součástí je kontrolní počítač. Ten je namontován na stejný modul jako jednotka elektronického rozhraní, která ovládá základní vlastnosti hydraulického simulátoru, jako například chování komor během zavádění kanyl nebo generování EKG signálu. Kontrolní počítač běží na operačním systému Windows XP a slouží k nastavování a kontrolování chování simulátoru. (2) (3)

Pracovní rozhraní pro perfuziologa nabízí možnost kontroly hodnot arteriálního a žilního tlaku, průtok plynů, FiO_2 a hodnotu *ACT*. Současně dotykový LCD displej umožňuje perfuziologovi podat virtuálnímu pacientovi léčiva, či infuze.

Simulátor Orpheus obsahuje čtyři počítačové modely, které lze jednotlivě ovládat a nastavovat. Jedná se o kardiovaskulární model, model výměny krevních plynů, farmakodynamický model a teplotní model. Díky těmto modelům a propracovanému,

vysoce věrohodnému simulátoru lze nastavit široké spektrum standardních i mimořádných situací, které mohou na operačním sále nastat. Popsaný systém slouží jednak k tréninku perfuziologů, ale také k jejich certifikaci a ověření znalostí, vývoji optimálního postupu řešení krizových situací a současně ozkoušení nového nebo již existujícího perfuzního vybavení. (3)

Jiný přístup k výuce a tréninku perfuziologů zaujali George L. Hicks, Jr, MD a spol., kteří v roce 2009 pod záštitou University of North Carolina at Chapel Hill zorganizovali takzvaný „Boot Camp“ pro 32 kardiotorakálních chirurgů. Cílem tohoto intenzivního kurzu bylo ověření vzdělání a schopností v oblasti perfuze, porozumění a ovládání mimotělního oběhu. Účastníci byli rozděleni do čtyř skupin a obcházeli postupně čtyři stanoviště. První bylo věnováno kardiopulmonálnímu bypassu s využitím modelu netlukoucího srdce, druhé bylo počítačem kontrolovaný simulátor na CPB, třetí bylo na simulátoru perfuzovaného tlukoucího srdce a poslední byl vědomostní test. (2)

Na prvním stanovišti se pracovalo s prasečím srdcem, které bylo vypreparováno a přeneseno do kovového kontejneru, kde byla zakanylována vzestupná aorta, aortální oblouk a sestupná hrudní aorta. Stanoviště sloužilo především k seznámení se s kanylací a fungování srdce po napojení na mimotělní oběh. Druhé stanoviště využívalo CPB simulátor Orpheus, popsany výše. Stanoviště sloužilo ke komplexnímu ověření znalostí mimotělního oběhu od jeho sestavení, přes řízení během operace včetně odborné reakce na krizovou situaci, až po jeho ukončení a odpojení. Třetí stanoviště využívalo taktéž prasečího srdce, které bylo ale napojeno na počítačem řízený pumpovací mechanismus, který zajišťoval tlukot srdce. Toto stanoviště sloužilo především k porozumění a interpretaci měřených hodnot jako *MAP*, *CVP* či teplotu pacienta. Během práce na každém pracovišti byl vyplňován seznam kontrolních bodů a následně byl každý účastník vyhodnocen. (2)

Tým německých pracovníků pod vedením R. Bauerschmitta vytvořili matematický model vedení mimotělního oběhu a pomocí něj simulovali kvalitu perfuze jednotlivých orgánů. Simulátor vytvořili v prostředí *Simulink* v programu *Matlab*. Lidský „arteriální strom“ byl rozdělen do rozvětvené struktury skládající se ze 128 částí, kde má každá část svoji fyzikální charakteristiku. Periférní větve byly ukončeny odporovým členem, který reprezentoval malé žíly jako jsou tepénky a kapiláry. Průtok a tlak byly vyjádřeny pomocí elektrické analogie jako intenzita proudu a napětí. Indukce, odpor a kapacita byly začleněny podle vlastností jednotlivých částí arteriálního stromu a podle reologie krve. Cílem jejich práce bylo vytvoření modelu, pomocí kterého budou moci

simulovat účinek na perfuzi různých orgánových skupin během vedení mimotělního oběhu a nalezení optimálního nastavení perfuze během operace. Nastavení perfuze by bylo do budoucna možné implementovat do přístroje v podobě algoritmu. Ten by automaticky upravoval hodnoty průtoku čerstvých plynů, frakci kyslíku a průtoku na pumpě mimotělního oběhu a vyhnul by se tak možnému lidskému pochybení způsobeným například stresem z vypjaté situace, či nezpůsobením náhlé změny stavu pacienta. (4)

Výše zmíněné simulátory a cvičební pomůcky pro perfuziologie jsou technicky i finančně velmi náročné. Simulace a nácvik na modelech je ovšem nyní čím dál více propagovaný a vyhledávaný způsob výuky s prokazatelně vyšší efektivitou. (2)

Počítačový simulátor mimotělního oběhu v programu Matlab v prostředí Simulink by tak mohl být využit jako výukový program pro budoucí perfuziologie, pro jejich porozumění problematice vedení a průběhu mimotělního oběhu během operací. Program by rovněž mohl sloužit studentům biomedicínského inženýrství při jejich úvodu do problematiky mimotělního oběhu.

1.2 Cíle práce

Cílem práce je vytvořit softwarový model mimotělního oběhu, který bude simulovat jeho základní vlastnosti a reakce lidského organismu na zásahy perfuziologa. Klinická data z mimotělního oběhu, analyzátoru krevních plynů, monitoru vitálních funkcí a další zdravotnické techniky s tím spojené musí být analyzována a zpracována. Následně je nutné definovat klíčové vstupní a výstupní veličiny, které budou zahrnuty v modelu. Na základě analýzy dat a aplikování všeobecných znalostí této problematiky je nutné sestavit příslušné matematické rovnice, které budou definovat mechanismus fungování modelu. Následně bude model implementován do prostředí *Matlab Simulink* a nabídne uživateli možnost seznámení se s problematikou ovládnutí mimotělního oběhu, reakcí organismu pacienta na intervence klinického perfuziologa a možnost interaktivního zásahu do probíhající simulace. Součástí modelu budou scénáře simulující standardní situace, které nastávají na kardiochirurgických operačních sálech. Věrnost simulace bude poté ověřena porovnáním simulovaných dat s naměřenými klinickými daty.

2 Model vedení mimotělního oběhu

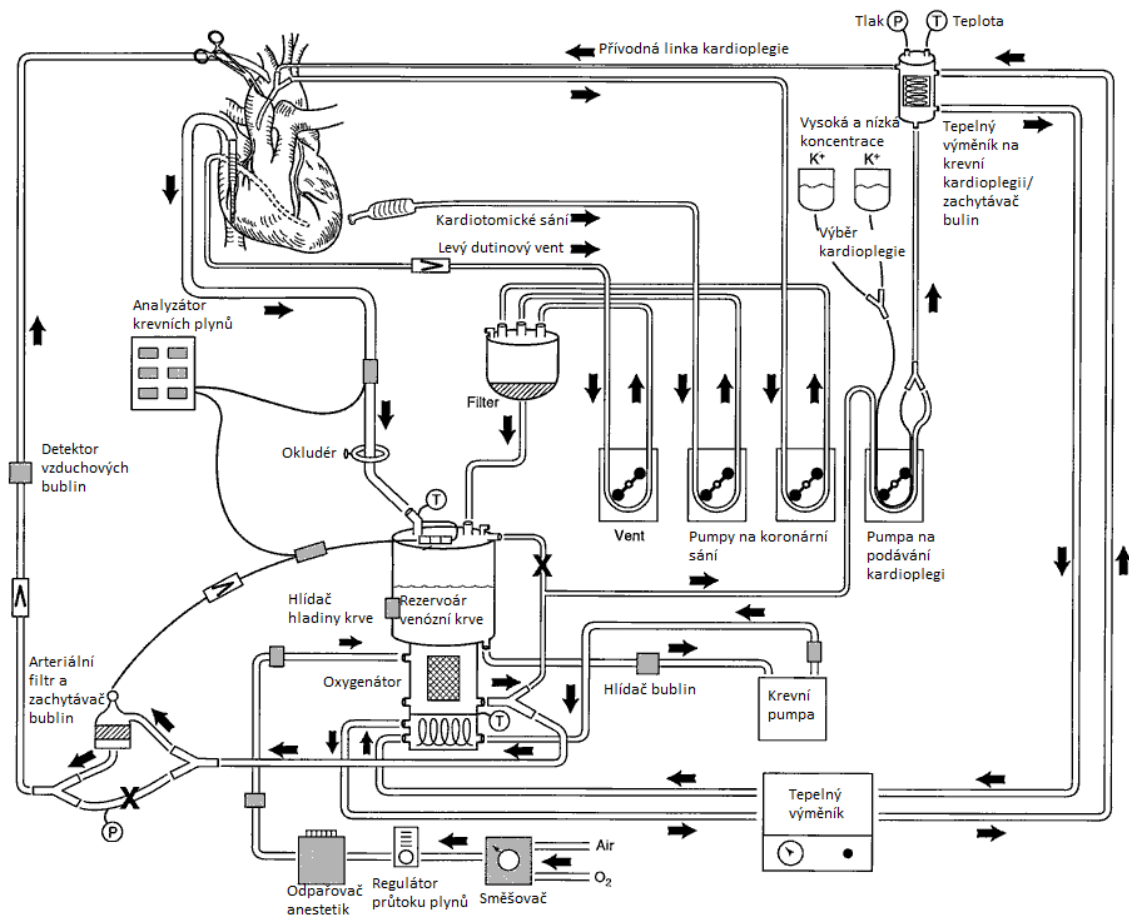
Základní princip mimotělního oběhu je zachovat funkční krevní oběh a s ním spojenou oxygenaci organismu i za stavu řízené srdeční zástavy při kardiochirurgickém výkonu. (1)

V rámci této diplomové práce bude uvažováno vedení MO tak, jak je veden ve FN Motol na oddělení kardiochirurgie včetně technického vybavení a možností intervence ze strany klinického perfuziologa.

2.1 Základní struktura

Okruh krevního oběhu mimotělního oběhu je složen z žilní (venózní) části, krevní pumpy, oxygenátoru a tepenné (arteriální) části. Žilní část je tvořena žilní kanylou, obvykle zavedenou do pravé síně, či do horní a dolní duté žíly. Kanyla je napojena na žilní linku, která je tvořena speciální PVC hadicí. Následně je krev přivedena do žilního kardiotoického rezervoáru, do kterého ústí i přívody koronárního sání z operačního pole. Zde je krev filtrována od nečistot nasátých z operačního pole, případně od sražených krevních derivátů, či jiných částic, které by mohly ucpat oxygenátor a tím ohrozit zdraví pacienta. Následně krev pokračuje přes rotační válečkovou pumpu, dále jen pumpu, kde je nastaven průtok krve v litrech za minutu, do oxygenátoru často spojeného s výměníkem tepla. Oxygenátor zajišťuje výměnu krevních plynů a současně pomocí tepelného výměníku je zde krev ochlazována či ohřívána, podle potřeby dané operace. Odsud je krev odvedena tepennou linkou do přívodné tepenné kanyly, která obvykle ústí do vzestupné aorty. (1) Podrobněji je funkce oxygenátoru a směšovače plynů popsána v kapitole 2.8. (5)

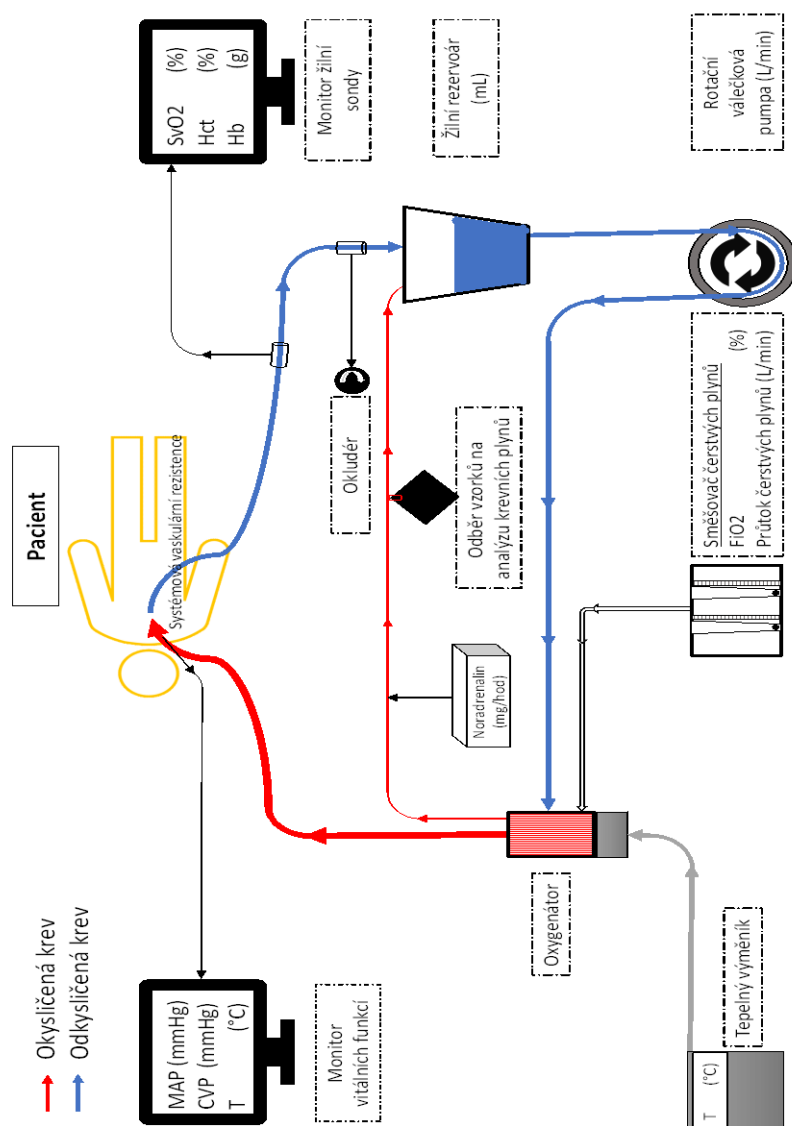
K mimotělnímu oběhu současně patří pumpa na podávání krevní plegie, sání na odsávání plegického roztoku, analyzátory krevních plynů, monitory vitálních funkcí, lineární dávkovače, hlídače hladiny krve ve venózním rezervoáru a hlídače bublin v okruhu MO, jak je znázorněno na Obr. 2.1.



Obrázek 2.1: Schéma vedení MO v reálné praxi. Převzato z (5).

Pro účel této diplomové práce byla oběhová část modelu zjednodušena na žilní sondu s měřenými parametry hemoglobinu (Hb), hematokritu (Hct) a saturace žilní krve kyslíkem (SvO_2), okludér, žilní rezervoár, pumpu s možností nastavování průtoku krve Q_{out} , lineární dávkovač na podávání noradrenalinu (NOR), tepelný výměník a monitor vitálních funkcí s možností sledování MAP a CVP .

Okruh pro výměnu dýchacích plynů reprezentuje oxygenátor, směšovač plynů a analyzátor krevních plynů s možností sledování pH , SvO_2 , SaO_2 , a PaO_2 . Schéma zjednodušeného zapojení je na Obr. 2.2.



Obrázek 2.2: Zjednodušené schéma vedení MO

2.2 Klinická data

Pro účel této diplomové práce byla data observačně zaznamenána z celkově deseti kardiokirurgických operací, které byly provedeny na centrálních operačních sálech kardiokirurgického oddělení ve FN Motol. Z toho bylo sedmkrát diagnostikována ischemická choroba srdeční (ICHS) a s tím spojený výkon aortokoronárního bypassu (CABG) u šesti mužů a dvou žen a třikrát výkon výměny aortální chlopně (AVR), kde byli všichni pacienti mužského pohlaví.

Data z monitoru vitálních funkcí, mimotělního oběhu, tepelného výměníku, lineárního dávkovače a směšovače plynů byla zaznamenávána do vytvořeného

záznamového archu, viz příloha B, v časových intervalech od jedné do pěti minut. Výstup dat z žilní sondy byl po skončení operace vyfocen a obdobně byly pořízeny fotografie výsledků jednotlivých vyšetření krevních plynů (ASTRUP) a následně také přepsány do záznamového archu. Po celou dobu operace byly zaznamenávány informace o dění na sále a přímo v operačním poli pro pochopení eventuálních výkyvů měřených veličin u pacienta. Ze zdravotnické dokumentace pacienta byl zaznamenán věk, hmotnost, výška, pohlaví a diagnóza pacienta.

Sledované veličiny *MAP*, *CVP* a teplota byly zaznamenány z patientského monitoru PHILIPS IntelliVue MP 30. Z žilní sondy STYLMED H A.S. Terumo CDI 500 byly zaznamenány hodnoty *SvO₂*, *Hb* a *Hct*. Z biochemického analyzátoru NOVA Biomedical Headquart Sp pHox Ultra (ASTRUP) byl několikrát za operaci získán výpis aktuálních hodnot *p_aO₂*, *p_aCO₂*, *S_aO₂*, *pH*, *Hb* a *Hct*. Z displeje mimotělního oběhu MAQUET HL20 byl odečten aktuální *Q_{out}*. Hodnoty *FiO₂* a *FGF* byly odečteny z rotametrů u směšovače plynů O₂ SECHRIST 3500CP-G. Ohřivací/chladicí jednotka MAQUET HCU 40 ukazovala aktuální teplotu, kterou chladí/ohřívá krevní oběh. Aktuální podávaná dávka *NOR* byla zaznamenána z displeje lineárního dávkovače B&BRAUN PERFUZOR Compact. Hodnota ACT byla získána pomocí analyzátoru koagulace Hemochron Jr. Signature+.

2.3 Matematický model a jeho implementace

Návrh matematického modelu oběhového systému se opírá o známé vztahy mezi *MAP*, *CVP* a *Q_{out}*. (1) (5) Model dýchací části modelu vycházel z hypotéz, které byly určeny na základě měření a současně se znalostí obecných principů z oboru fyziky, chemie a anatomie. (1)

Konstrukce modelu odráží vždy reálné fyziologické a anatomické parametry jednotlivých pacientů. Další parametry jsou odvozené z jednotlivých měření, či odpovídají fyziologickým hodnotám uváděným v literatuře.

Systém funguje na základě vytvořených obyčejných diferenciálních rovnic nultého a prvního řádu, lineárních závislostí a přepočtu některých proměnných pomocí nelineárních funkcí na jiné veličiny.

Model byl rozdělen na tři základní části, a to na model pacienta, model krevního oběhu a model oxygenace v kap. 2.5, 2.6 a 2.7. V každé části jsou nejprve vysvětleny principy chování modelu, definovány používané parametry, uvedeny matematické rovnice a detailní implementace.

Implementace

Softwarový model MO byl implementován do prostředí *MATLAB R2017a* (MathWorks, USA), kde byly definovány jednotlivé vstupní proměnné, iniciační funkce a současně zde byly nahrány scénáře nastiňující možné situace během operace. Funkční a současně uživatelské rozhraní bylo vytvořeno v *Simulink R2017a* (MathWorks, USA).

2.4 Předpoklady, jednotky, synchronizace

Pro správnou analýzu dat bylo potřeba ustanovit jednotný čas, podle kterého se data zapisovala, zpracovávala a následně simulovala. Proto bylo nutné zaznamenat rozdílné nastavení časů jednotlivých přístrojů a následně je zohlednit při zpracování dat.

Pro výpočty a simulace byly použity takové jednotky, ve kterých jsou veličiny zobrazovány na operačním sále. Jednotlivé veličiny a jejich jednotky jsou vždy definovány v příslušné podkapitole v sekci „Parametry“. Výjimku tvoří hodnota hemoglobinu (*Hb*), která je na výstupu z žilní sondy uváděna v gramech na decilitr a z analyzátoru krevních plynů v gramech na litr. Pro lepší sjednocení jednotek v modelu byla zvolena varianta v gramech hemoglobinu na litr krve.

Odpor jednotlivých částí mimotělního oběhu je v průběhu operací definovaný použitím příslušných průměru kanyl, arteriálních a venózních linek, rezervoáru a oxygenátoru. Při měřených operacích se použil vždy stejný typ nasetování MO, z toho důvodu byl odpor MO brán jako neměnný a není zahrnut do modelu.

Odpor pacienta byl vyjádřen jako systémová vaskulární rezistence, kde je uváděna jednotka $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$, kdy platí:

$$1 \text{ dyn/cm}^2 = 0,1\text{Pa}$$

$$760 \text{ mmHg} = 101325 \text{ Pa} = 1 \text{ atm}$$

Při vedení krve MO je proudění nepulzativní, řízené průtokem pumpy a pro tento případ uvažujeme, že kyslík v krvi proudí stejnou rychlostí. Výměnu krevních plynů v oxygenátoru uvažujeme jako ideální, z čehož vyplývá, že změna koncentrace kyslíku se v celém objemu oxygenátoru projeví okamžitě.

Pro umožnění interaktivních zásahů do modelu v průběhu simulace bylo třeba využít blok, který synchronizoval model s časem. Za tímto účelem byl využit blok *Real-Time Synchronization* z knihovny Simulink Desktop Real-Time. Tento blok nebývá součástí

základního balíčku Matlabu R2017a a je nutné ho pomocí příkazu do MATLAB® Command Window: „sldrtkernel -install“ nainstalovat. Následně je v bloku nastavena velikost časového kroku, se kterým bude simulace běžet. Pro běh simulace u jednotlivých bloků je vybrána možnost fixního kroku, jehož velikost je definována jako jedna, v našem případě jedna minuta. Krok po jedné minutě byl vybrán z důvodu nejmenšího časového rozdílu, ve kterém byla data z operací zaznamenána. V opačném případě, kdy byla data zaznamenána po delším časovém okamžiku než po jedné minutě, bylo počítáno s neměnnou hodnotou až do příštího zaznamenaného okamžiku.

V textu je označován litr záměrně symbolem „L“, který se používá v anglosaské literatuře a je preferovaný v oblasti respirační péče z důvodu předejití možné snadné záměny symbolu „l“ (malé písmeno L) za symbol 1 (číslice jedna).

2.5 Pacient

Při vedení MO oběhu musí perfuziolog zohlednit mnoho faktorů, které by mohly pozitivně nebo negativně ovlivnit průběh operace. Důležitá je znalost diagnózy, základních informací o pacientovi a snášenlivost pacienta na materiály, léčiva a postupy, které během operace mohou nastat. Mezi nutné informace před operací patří stanovená diagnóza, typ zákroku, hmotnost, výška, věk, pohlaví a anatomické i fyziologické omezení pacienta.

2.5.1 Princip

Z hmotnosti a výšky se vypočítává tělesný povrch pacienta (*BSA*) viz rovnice 2.1 na základě něhož se určuje optimální průtok krve pumpou (Q_{opt}). Současně tělesná kompozice nastiňuje předpokládané chování pacienta z ohledu dávkování léčiv nebo podávání roztoků na zvýšení objemu krve, kdy pacient s vyšší hmotností potřebuje vyšší dávky léčiv oproti pacientům s malou hmotností.

Dalším faktorem, se kterým musí perfuziolog pracovat je denní doba, ve kterou jde pacient na operační sál. Podle toho může určit před jak dlouhou dobou přijal pacient poslední tekutiny a jak moc bude jeho systém dehydratován. Odpolední pacienti jsou zpravidla více dehydratováni a jsou jim diluční roztoky podávány ve vyšší míře.

Důležitá je také schopnost orientace se v kartě pacienta a komunikace s lékařským týmem, obzvláště v případě, kdy pacient trpí konkrétním druhem nesnášenlivosti, například vůči chladovým látkám, a proto mu nelze podat studenou kardioplegii.

2.5.2 Parametry

Uvedené parametry v tabulce 2.1 slouží k všeobecnému popisu pacienta a jsou po celou dobu simulace neměnné.

Tabulka 2.1. Parametry popisující pacienta

Název parametru	Značka	Jednotka	Zdroj dat
Hmotnost pacienta	m	kg	Měření ^{b)}
Výška pacienta	l	cm	Měření ^{b)}
Tělesný povrch pacienta	BSA	m^2	Nastavení simulace ^{a)} (6)
Optimální průtok krve pumpou	Q_{opt}	$L \cdot min^{-1}$	Nastavení simulace ^{a)} (7)

^{a)} Informace „Nastavení simulace“ znamená, že daná hodnota je vypočítána na základě vstupních informací o pacientovi a je následně využívána při vlastním průběhu simulace.

^{b)} Informace „Měření“ znamená, že uvedené hodnoty parametrů byly získány během měření a sběru dat

2.5.3 Matematický popis

Pro výpočet tělesného povrchu pacienta (m^2) se na oddělení kardiologie používá vzorec (6)

$$BSA = m^{0,425} \cdot l^{0,725} \cdot 0,007184 \quad (2.1)$$

kde je m hmotnost pacienta (kg) a l výška pacienta (cm)

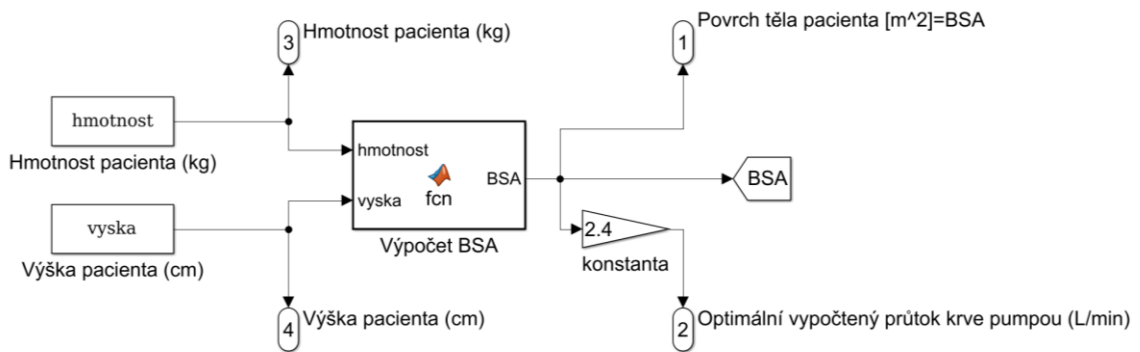
Na tento vzorec navazuje vztah pro výpočet optimálního průtoku krve pumpou Q_{opt} (2.2), který slouží perfuziologovi jako ukazatel optimální hodnoty průtoku krve pacientem, kterou by měl udržovat v průběhu operace.

$$Q_{opt} = BSA \cdot CI \quad (2.2)$$

kde BSA (m^2) je tělesný povrch pacienta a $CI=2,4 L/min/m^2$ je srdeční index. (7)

2.5.4 Implementace

Na obrázku 2.3 je subsystém pro výpočet BSA , kde do výpočetního bloku funkce, která je definována podle vztahu (2.1), vstupují hodnoty hmotnosti a výšky pacienta, které jsou uloženy v *Matlab Workspace*. Druhým výstupem tohoto subsystému je Q_{opt} , který slouží jako ukazatel pro obsluhu modelu, jaký optimální průtok krve pumpou by měla udržovat. Výpočet Q_{opt} je uveden vztahem (2.2).



Obrázek 2.3: Implementace výpočtu povrchu pacienta (BSA) a optimálního průtoku krve pacientem v programu *Simulink*. Funkce pro výpočet BSA viz vzorec 2.1.

2.6 Model krevního oběhu

Jednou ze dvou základních funkcí MO je nahrazení činnosti srdce pomocí krevní pumpy, která udržuje stálý průtok krve krevním řečištěm a zabezpečuje tak správnou činnost organismu, včetně perfuze pacienta.

2.6.1 Princip

Během operací využívající MO se sledují dvě základní hodnoty tlaků v cévním řečišti, a to MAP a CVP . Hodnota MAP závisí na velikosti SVR a současně na velikosti průtoku krve pumpou Q_{out} . Během vedení MO je udržování MAP v optimálních hodnotách jednou z nejdůležitějších činností perfuziologa, při které musí zohlednit mnoho faktorů, které ho přímo nebo nepřímo ovlivňují. Přímo ho může snižovat či zvyšovat Q_{out} , ale pouze krátkodobě a v adekvátním rozptylu. Průtok pumpou by neměl klesnout dlouhodobě pod hranici vypočteného Q_{opt} . Další parametr, který přímo ovlivňuje MAP je SVR . Aktuální hodnota SVR v jednotlivých časových okamžicích je vypočtena u každého měření viz příloha na CD (Operace) podle vzorce 2.3. Parametr SVR je ovlivňován teplotou pacienta, kdy při snižování teploty SVR stoupá a také hemodilucí,

při které se sníží viskozita krve. Další možností úpravy *SVR* je podávání léčiv buď s vazokonstrikčním nebo vazodilatačním účinkem. Noradrenalin podávaný během operace perfuziologem je léčivo s vlastností vazokonstrikce periférií a zajišťuje tak zlepšení centrálního oběhu a perfuze hlavních orgánových skupin. Reakce organismu pacientů na *NOR* je velmi individuální a nelze proto určit přesně definovanou závislost na podávání *NOR* a tím zvyšování hodnoty *MAP*.

Biologický poločas *NOR* je jedna minuta a doba trvání účinku jedna až dvě minuty. (8)

Naproti tomu jeden z vedlejších účinků isofluranu, který se využívá jako anestetikum a perfuziolog reguluje jeho dávkování, je vazodilatační efekt.

Na rozdíl od *MAP*, hodnotu *CVP* perfuziolog ovlivňuje pouze utažením okludéru, který využívá ve většině případů pouze po domluvě s operátéry. Ti si uzávěrem venózní linky zajistí nahromadění většího objemu krve v srdci pro kontrolu správnosti provedení operace. Při těchto úkonech *CVP* skokově vzroste, stejně jako při mechanické manipulaci se srdcem v operačním poli. Z tohoto důvodu je naprosto nezbytná fungující komunikace na sále mezi perfuziologem a operátéry.

Optimální hodnoty jednotlivých parametrů dle standardů pro kardiouchirurgii ve FN Motol jsou uvedeny v tabulce 2.2. Pro hodnoty *Hb*, *Hct*, *MAP* a *CVP* je tato tabulka pouze orientační. Každý pacient se vyznačuje určitým individuálním chováním organismu a udržování měřených hodnot v optimálních mezích nemusí být vždy nejlepším řešením.

Tabulka 2.2. Optimální hodnoty sledovaných parametrů podle standardů kardiouchirurgie ve FN Motol

Sledovaná veličina	Minimum	Maximum	Jednotky
<i>MAP</i>	50	80	mmHg
<i>CVP</i>	0	10	mmHg
<i>Hb</i>	90	110	g/L
<i>Hct</i>	28	34	%
<i>SvO2</i>	70	75	%
<i>SaO2</i>	99	100	%
<i>pO2</i>	16	25	kPa
<i>pCO2</i>	4,8	5,8	kPa
<i>pH</i>	7,36	7,44	(-)

2.6.2 Parametry

Parametry popisující jednotlivé vztahy a matematické operace v rámci modelu krevního oběhu jsou uvedeny v tabulce 2.3.

Tabulka 2.3. Parametry popisující model oběhu krve

Název parametru	Značka	Jednotka	Zdroj dat
Střední arteriální tlak	<i>MAP</i>	mmHg	Simulace ^{a)}
Střední arteriální tlak v průběhu měření	<i>MAP_time</i>	mmHg	Měření ^{b)}
Centrální žilní tlak	<i>CVP</i>	mmHg	Simulace ^{a)}
Centrální žilní tlak v průběhu měření	<i>CVP_time</i>	mmHg	Měření ^{b)}
Průtok krve pumpou	<i>Q_{out}</i>	L·min ⁻¹	Simulace ^{a)}
Průtok krve pumpou v průběhu měření	<i>Q_{out_time}</i>	L·min ⁻¹	Měření ^{b)}
Systemová vaskulární rezistence v průběhu měření	<i>SVR_time</i>	dyn·s·cm ⁻⁵	Měření ^{b)}
Utažení okludéru	<i>R_o</i>	%	Simulace ^{a)}
Konstanta účinnosti okludéru	<i>x_o</i>	(-)	Měření ^{b)}
Noradrenalin	<i>NOR</i>	mL·hod ⁻¹	Simulace ^{a)}
Noradrenalin v průběhu měření	<i>NOR_time</i>	mL·hod ⁻¹	Měření ^{b)}
Časové zpoždění účinku noradrenalinu	<i>τ_{nor}</i>	min	Literatura (8)
Citlivost pacienta na noradrenalin	<i>n</i>	(-)	Nastavení simulace ^{c)}

^{a)} Informace „Simulace“ znamená, že daná hodnota je získána na základě proběhlé simulace

^{b)} Informace „Měření“ znamená, že uveden hodnoty parametrů byly získány v jednotlivých časových okamžicích během měření a sběru dat

^{c)} Informace „Nastavení simulace“ znamená, že daná hodnota je vypočítána na základě vstupních informací o pacientovi a je následně využívána při vlastním průběhu simulace.

2.6.3 Matematický popis

Výpočet SVR v jednotlivých časových okamžicích byl proveden a uložen v přílohách na CD (Operace) podle vztahu (1)

$$SVR_{time}(t) = 79,92 \cdot MAP_{time}(t) - \frac{CVP_{time}(t)}{Q_{out_time}(t)} \quad (2.3)$$

kde SVR_{time} ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) je systémová vaskulární rezistence, MAP_{time} (mmHg) je střední arteriální tlak měřený během operace, CVP_{time} (mmHg) je centrální žilní tlak měřený během operace, Q_{out_time} (L/min) je průtok krve pumpou během operace.

Pro výpočet simulované hodnoty MAP , byl využit vztah 2.4, kde lze ovlivňovat Q_{out} , dávkování NOR .

$$MAP(t) = \frac{(SVR_{time}(t) \cdot Q_{out}(t)) + CVP(t)}{79,92} + NOR(t) \cdot n \cdot \tau_{nor} \quad (2.4)$$

kde SVR_{time} ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) systémová vaskulární rezistence v průběhu operace, Q_{out} (L/min) je průtok krve pumpou, CVP (mmHg) simulovaný centrální žilní tlak, NOR (mL/hod) hodnota podávaného noradrenalinu, n (-) konstanta citlivosti pacienta na NOR , $\tau_{nor} = 1$ (min) časové zpoždění nástupu účinku NOR .

Hodnota konstanty citlivosti pacienta na podávaný NOR byla vypočtena podle vztahu

$$n = \frac{MAP_{time}(t)}{Q_{out_time}(t) \cdot NOR_{time}(t)} \quad (2.5)$$

kde Q_{out_time} (L/min) je průtok krve pumpou v průběhu operace a NOR_{time} (mL/hod) je množství podávaného noradrenalinu v průběhu operace.

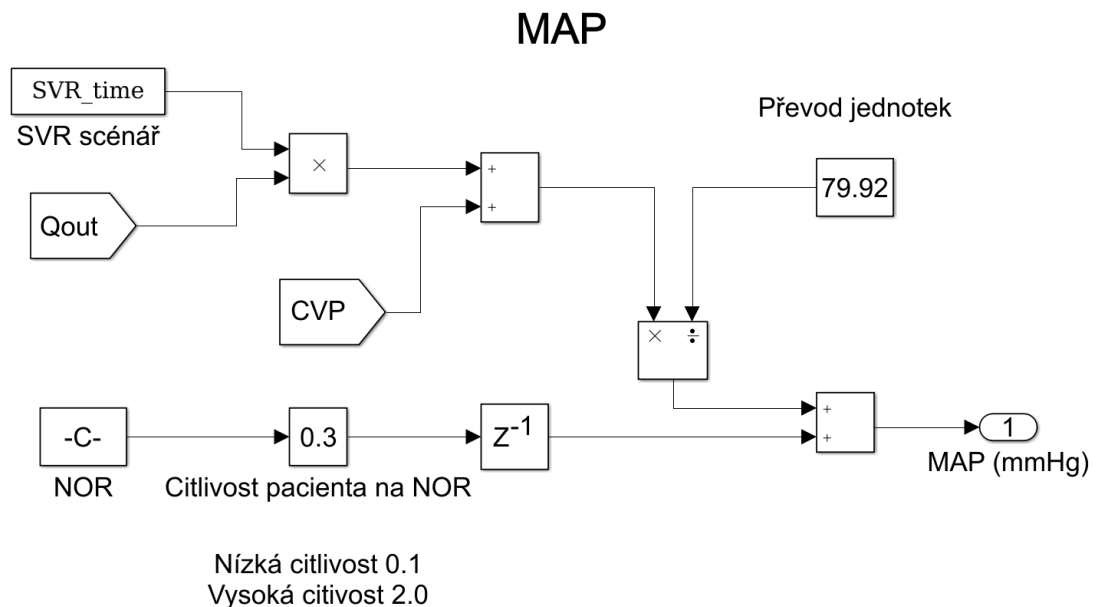
Simulovaná hodnota CVP vychází ze vztahu 2.6, který popisuje změnu CVP díky utažení okludéru a změně Q_{out} , která se přičítá k reálné hodnotě naměřené v průběhu operace.

$$CVP(t) = (Q_{out}(t) \cdot R_o(t) \cdot x_o) + CVP_{time}(t) \quad (2.6)$$

kde Q_{out} (L/min) je průtok krve pumpou, R_o (%) je utažení okludéru, x_o (-) je konstanta účinnosti okludéru zjištěna na základě měření, CVP_{time} (mmHg) centrální žilní tlak v průběhu operace.

2.6.4 Implementace

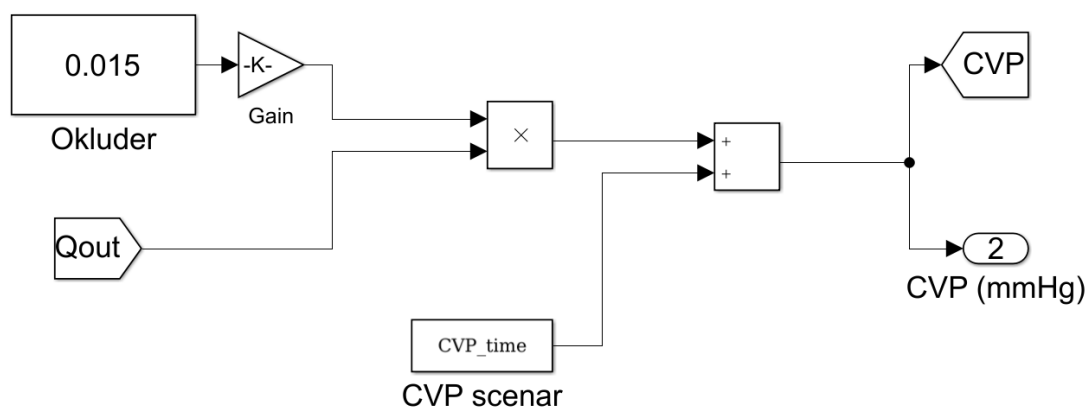
Subsystém pro výpočet a simulaci *MAP* je zobrazen na Obr. 2.4, kde je blok *SVR_time* s hodnotami uloženými v *Matlab Workspace*, vypočtenými podle vztahu 2.3. Dále jsou v modelu bloky *Q_{out}* a *NOR*, jejichž hodnoty lze měnit v základním menu modelu pomocí interaktivních ovládacích prvků v průběhu celé simulace. Do sčítacího prvku vstupuje aktuálně vypočtená hodnota *CVP* podle vztahu 2.6, viz Obr. 2.5. Pro každého pacienta je vypočtena a uložena v *Matlab Workspace* konstanta citlivosti na podávaný *NOR* viz rovnice 2.5 a před simulací musí být změněna pomocí měnitelného bloku *gain* v rozmezí od nuly do dvou. Dávkování *NOR* je zpožděn o jeden časový krok, což odpovídá jedné minutě. (8) Současně je zde blok pro převod jednotek.



Obrázek 2.4: Implementace výpočtu MAP do *Matlab Simulink*

Subsystém pro kontinuální výpočet a simulaci hodnoty *CVP* je uveden na Obr. 2.5. Hodnotu utažení okludéru a *Q_{out}* je možné upravovat v hlavním menu modelu pomocí interaktivních ovládacích prvků po celou dobu simulace. Do sčítacího prvku je přiveden blok s hodnotami *CVP* naměřené v průběhu operace, které jsou uloženy v *Matlab Workspace* a v příloze na CD (A–D).

CVP



Obrázek 2.5. Implementace výpočtu CVP do Matlab Simulink

2.7 Model oxygenace

Druhou základní funkcí mimotělního oběhu je oxygenace krve pomocí oxygenátoru a směšovače plynů, který ovlivňuje dodání vhodného objemu a koncentrace dýchacích plynů. Adekvátní výměnu plynů mezi organismem pacienta a okolním prostředím a udržování acidobazické rovnováhy má na starosti perfuziolog v těsné komunikaci s anesteziologem.

2.7.1 Princip

Aktivní výměnu krevních plynů zajišťuje oxygenátor ze sestavy mimotělního oběhu Maquet HL 20. Oxygenátor se skládá z tisíců velmi úzkých dutých vláken neboli kapilár, o průměru kolem 200 mikronů a síle stěny 25–50 mikronů, které svým povrchem odpovídají průměrnému povrchu lidských plic. (1) Do kapilár je přiveden výstup ze směšovače plynů, dále FGF , což je přesně definovaný objem litrů dýchací směsi za minutu. Dýchací směs se skládá ze vzduchu a perfuziologem zvolené frakce kyslíku (procentuální zastoupení kyslíku), dále FiO_2 .

Kyslíková kapacita krve

Důležitým parametrem, který musí obsluha mimotělního oběhu sledovat, je kyslíková kapacita krve (V_{Hbmax}). Lidská krev se skládá ze čtyř základních složek, a to z plazmy, trombocytů, leukocytů a erytrocytů. Za fyziologicky optimální podmínky je zastoupení

erytrocytů v krvi, 45 % (mL erytrocytů/ mL krve). Toto procento se jinak nazývá hematokrit, dále *Hct*. Přibližně 34 % hmotnosti erytrocytů tvoří hemoglobin, dále *Hb*. Na jednu molekulu hemoglobinu se mohou navázat čtyři molekuly kyslíku. Platí tedy, že na 1 g *Hb* se může navázat 1,36 (STPD) mL kyslíku. (9)

Oxygenace

Kvalita perfuze a okysličení krve kyslíkem závisí na mnoha faktorech, které je třeba v průběhu operace sledovat, kontrolovat a případně upravovat. Transport kyslíku organismem je ovlivněn velikostí Q_{out} a obsahem kyslíku v krvi. Maximální množství kyslíku v krvi je ovlivněno volbou FGF , FiO_2 , V_{Hbmax} a parametry ovlivňujícími disociační křivku hemoglobinu pro kyslík. Těmito parametry jsou hodnota pH , pCO_2 a teplota krve pacienta.

Množství dodávaného kyslíku do organismu pacienta pomocí oxygenátoru většinou převyšuje pětinasobek reálné spotřeby pacienta. Spotřeba kyslíku organismem je ovšem vysoce závislá na teplotě pacienta a klesá o polovinu s poklesem teploty o každých deset stupňů Celsia. (1)

Oxygenátor používaný na pracovišti, kde byla data měřena má téměř stoprocentní účinnost a SaO_2 je udržováno nad hodnotou 99 %. Pro model je tedy uvažováno, že je oxygenátor ideální a okysličení krve probíhá v celém objemu oxygenátoru okamžitě.

2.7.2 Parametry

Parametry, které se vyskytují a používají při popisu systému a při jednotlivých výpočtech jsou vypsány v tabulce 2.4.

Tabulka 2.4. Parametry popisující model oxygenace

Název parametru	Značka	Jednotka	Zdroj dat
Množství kyslíku, které se se naváže na 1 g Hb	k_b	L	Literatura (10)
Procentuální zastoupení hmotnosti hemoglobinu v erytrocytu	v	%	Literatura (9)
Hemoglobin v průběhu měření	Hb_time	g Hb · Lkrve ⁻¹	Měření ^{b)}
Hemoglobin	Hb	g Hb · Lkrve ⁻¹	Simulace ^{a)}

Název parametru	Značka	Jednotka	Zdroj dat
Hematokrit v průběhu měření	Hct_time	% erytrocytů v krvi	Měření ^{b)}
Průměrná spotřeba kyslíku při teplotě organismu 37 °C	K_{prum37}	L O ₂ ·min ⁻¹	Nastavení simulace ^{c)}
Průměrná spotřeba kyslíku při aktuální teplotě pacienta	K_{tepl}	L O ₂ ·min ⁻¹	Simulace ^{a)}
Průměr reálné spotřeby kyslíku pacientem	K_{real}	L O ₂ ·min ⁻¹	Nastavení simulace ^{c)}
Tělesný povrch pacienta	BSA	m ²	Nastavení simulace ^{c)}
Průměrná spotřeba kyslíku při 37 °C ve vztahu k BSA	v_{BSA}	L O ₂ ·m ⁻² ·min ⁻¹	Literatura (1)
Saturace arteriální krve kyslíkem	SaO_2	%	Simulace ^{a)}
Saturace arteriální krve kyslíkem v průběhu měření	SaO_2_time	%	Měření ^{b)}
Saturace venózní krve kyslíkem	SvO_2	%	Simulace ^{a)}
Saturace venózní krve kyslíkem v průběhu měření	SvO_2_time	%	Měření ^{b)}
Průtok krve pumpou	Q_{out}	L·min ⁻¹	Simulace ^{a)}
Průtok krve pumpou v průběhu měření	Q_{out_time}	L·min ⁻¹	Měření ^{b)}
Množství kyslíku proudící venózní krví	FvO_2	L O ₂ ·min ⁻¹	Simulace ^{a)}
Množství kyslíku proudící arteriální krví	FaO_2	L O ₂ ·min ⁻¹	Simulace ^{a)}
Maximální množství kyslíku dodávané oxygenátorem	F_{max}	L O ₂ ·min ⁻¹	Simulace ^{a)}
Množství kyslíku, které odchází z oxygenátoru	F_{in}	L O ₂ ·min ⁻¹	Simulace ^{a)}
Průtok čerstvých plynů	FGF	L·min ⁻¹	Simulace ^{a)}
Frakce kyslíku	FiO_2	%	Simulace ^{a)}
Atmosférický tlak	P_{atm}	kPa	Literatura (11)
Parciální tlak kyslíku v oxygenátoru	$p_{ox}O_2$	kPa	Simulace ^{a)}
Teplota v průběhu měření	T_time	°C	Měření ^{b)}

Název parametru	Značka	Jednotka	Zdroj dat
Parciální tlak oxidu uhličitého v průběhu měření	pCO_2_time	kPa	Měření ^{b)}
Hodnota pH v průběhu měření	pH_time	(-)	Měření ^{b)}
Parciální tlak kyslíku v arteriální krvi	p_aO_2	kPa	Simulace ^{a)}

- a) Informace „Simulace“ znamená, že daná hodnota je získána na základě proběhlé simulace
- b) Informace „Měření“ znamená, že uvedené hodnoty parametrů byly získány v jednotlivých časových okamžicích během měření a sběru dat
- c) Informace „Nastavení simulace“ znamená, že daná hodnota je vypočítána na základě vstupních informací o pacientovi a je následně využívána při vlastním průběhu simulace.

2.7.3 Matematický popis

Kyslíková kapacita krve

Kyslíková kapacita krve V_{Hbmax} (L O₂/ L krve) vyjadřuje maximální objem kyslíku, který se může navázat v jednom litru krve při aktuálním množství hemoglobinu, popsány vztahem

$$V_{Hbmax}(t) = Hb_time(t) \cdot k_b \quad (2.7)$$

kde Hb_time je aktuální hodnota hemoglobinu (g Hb/L krve) a $k_b = 1,34 \cdot 10^{-3}$ L O₂/g_{Hb} (10) je konstanta vyjadřující kolik se může navázat mL kyslíku na jeden gram Hb .

Pro ověření, zda pacient odpovídá fyziologickým standardům je zde uveden výpočet Hb (g Hb/L krve) na základě naměřeného Hct a znalosti jeho povahy vztahem

$$Hb(t) = Hct_time(t) \cdot 0,01 \cdot v \cdot 1000 \quad (2.8)$$

kde Hct_time (%) je aktuální změřená hodnota hematokritu (V erytrocytů/V krve), $v = 0,34$ je procento hmotnosti hemoglobinu v erytrocytu, 0,01 je převod z procent a 1000 je převod na gramy hemoglobinu/L krve.

Spotřeba kyslíku

Pro umožnění simulace SvO_2 bylo nutné definovat spotřebu kyslíku tkáněmi a organismem pacienta. Průměrná spotřeba kyslíku organismem při teplotě 37 °C K_{prum_37} (L O₂/min) v závislosti na tělesném povrchu pacienta je definována vztahem

$$K_{prum_37} = BSA \cdot v_{BSA} \quad (2.9)$$

kde BSA (m²) je tělesný povrch pacienta, $v_{BSA} = 0,120$ L O₂/m²·min je konstanta definující průměrnou spotřebu kyslíku organismem za minutu při teplotě 37 °C, vztažené k tělesnému povrchu pacienta. (1)

Spotřeba kyslíku K_{tepl} (L O₂/min) je závislá na teplotě pacienta kdy s každým poklesem o deset stupňů Celsia klesá spotřeba o polovinu. Tento průběh je definován vztahem (1)

$$K_{tepl}(t) = v_{BSA} \cdot \frac{1}{2}^{\frac{(37-T_{time}(t))}{10}} \cdot BSA \quad (2.10)$$

kde je v_{BSA} a BSA viz vztah 2.9 a T_{time} (°C) je aktuální teplota pacienta v daný časový okamžik.

U jednotlivých pacientů byla vypočtena reálná spotřeba kyslíku K_{real} (L O₂/min) pomocí naměřených dat z operace v jednotlivých časových okamžicích. Tato spotřeba je pro simulaci přesnější, protože přímo vychází z naměřených dat pacientů operovaných v normotermii. Nevýhodou využívání této proměnné je, že není závislá na teplotě a při simulaci operace v hypotermii, by značně zkreslovala výsledky. Výpočet reálné spotřeby je uveden vztahem (12)

$$\overline{K_{real}} = (SaO_{2_time}(t) - SvO_{2_time}(t)) \cdot V_{Hbmax}(t) \cdot Q_{out_time}(t) \quad (2.11)$$

kde SaO_{2_time} (%) je saturace arteriální krve kyslíkem v průběhu operace, SvO_{2_time} (%) je saturace venózní krve kyslíkem v průběhu operace, V_{Hbmax} (L O₂/L krve) je kyslíková kapacita krve a Q_{out_time} (L krve/min) je průtok krve pumpou v průběhu operace. (12)

Po volbě optimální varianty výpočtu spotřeby kyslíku je možné vyjádřit saturaci venózní krve kyslíkem SvO_2 (%), která slouží jako nepřímý ukazatel kvality perfuze pacienta. Výpočet je uveden v diferenciální rovnici 2.15. (12)

$$SvO_2(t) = \frac{1}{V_{krve}} \int Q_{out}(t) \cdot (SaO_2(t) - SvO_2(t)) - \frac{K(t)}{V_{Hbmax}(t)} dt \quad (2.12)$$

kde V_{krve} (L) je objem krve pacienta vypočtený dle vztahu (2.13), Q_{out} (L krve/min) je průtok krve pumpou, SaO_2_{time} (%) je saturace arteriální krve kyslíkem, SvO_2 (%) je saturace venózní krve kyslíkem, K (L O₂/min) je spotřeba kyslíku organismem pacienta, kde je možné dosadit $K_{prum_{37}}$, K_{tepl} nebo K_{real} a V_{Hbmax} (L O₂/L krve) kyslíková kapacita krve.

$$V_{krve} = x_v \cdot m \quad (2.13)$$

Kde $x_v = 0,067$ L/kg je konstanta pro výpočet objemu krve pacienta na základě jeho hmotnosti m (kg) (13)

Oxygenace

Pro vypočtení SaO_2 musí být definován průtok a koncentrace kyslíku v jednotlivých částech krevního oběhu. Po průtoku krve pacientem je krev částečně odkysličená, ale velká část kyslíku v krvi stále zůstává. Toto procento je vyjádřeno hodnotou SvO_2 .

Průtok kyslíku, který přitéká zpět do oxygenátoru z venózní linky pacienta FvO_2 (L O₂/min) je popsán vztahem

$$FvO_2(t) = SvO_2(t) \cdot V_{Hbmax}(t) \cdot Q_{out}(t) \quad (2.14)$$

kde SvO_2 (%) je saturace venózní krve kyslíkem, V_{Hbmax} (LO₂/L krve) je kyslíková kapacita krve, Q_{out} (L/min) je průtok krve pumpou.

Maximální průtok kyslíku oxygenátorem $Fmax$ (LO₂/min) je definován vztahem

$$Fmax(t) = FiO_2(t) \cdot FGF(t) \quad (2.15)$$

kde FiO_2 (%) je frakce kyslíku, FGF (L/min) je průtok čerstvých plynů oxygenátorem.

Pokud uvažujeme ideální oxygenátor, kde probíhá přestup kyslíku okamžitě a je splněna podmínka definovaná vztahem (2.22), můžeme uvažovat, že parciální tlak kyslíku v oxygenátoru $p_{ox}O_2$ (kPa), definovaný vztahem (2.16), se vyrovná parciálnímu tlaku v arteriální krvi p_aO_2 (kPa) a následně ho přepočítat na saturaci arteriální krve kyslíkem.

$$p_{ox}O_2(t) = 1 \text{ atm} \cdot FiO_2(t) \quad (2.16)$$

Kde $1 \text{ atm} = 101325 \text{ Pa}$ a $FiO_2(\%)$ je frakce kyslíku.

Parciální tlak kyslíku v oxygenátoru je přepočten na zdánlivý parciální tlak kyslíku v arteriální krvi $p_{cx}(pH, pCO_2, T, t)$ (mmHg) vztahem

$$p_{cx}(pH, pCO_2, T, t) = p_{ox}O_2(t) \cdot 10^{f_{p_{cx}}} \quad (2.17)$$

kde $10^{f_{p_{cx}}}$ (-) je korelační konstanta přepočtu parciálního tlaku kyslíku v oxygenátoru na zdánlivý parciální tlak kyslíku v arteriální krvi a $p_{ox}O_2$ (kPa) je parciální tlak kyslíku v oxygenátoru.

Korelační konstanta je odhadnuta jako

$$f_{p_{cx}} = 0,024 \cdot (37 - T_{time}) + 0,4 \cdot (pH_{time} - 7,4) + 0,06 \cdot [\log(40) - \log(pCO_{2_time})] \quad (2.18)$$

kde T_{time} (°C) je teplota krve pacienta, pH_{time} (-) je pH arteriální krve, pCO_{2_time} (kPa) je parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi. (14)

Zdánlivý parciální tlak kyslíku v arteriální krvi je následně přepočítán na saturaci arteriální krve kyslíkem $\overline{SaO_2}$ (mmHg), kde dochází k posunu disociační křivky pro oxyhemoglobin (OHDC). Matematická aproximace této křivky je uvedena ve vztahu

$$\overline{SaO_2}(t) = 100 \cdot \frac{a_1 \cdot x + a_2 \cdot x^2 + a_3 \cdot x^3 + x^4}{a_4 + a_5 \cdot x + a_6 \cdot x^2 + a_7 \cdot x^3 + x^4} \quad (2.19)$$

kde a_1 až a_7 jsou parametry křivky OHDC viz tabulka 2.5 a proměnná x je aktuální hodnota p_{cx} . (14)

Tabulka 2.5: Parametry křivky OHDC (14)

$a_1 = -8,5322289 \cdot 10^3$	$a_5 = -3,1346258 \cdot 10^4$
$a_2 = 2,1214010 \cdot 10^3$	$a_6 = 2,3961674 \cdot 10^3$
$a_3 = -6,7073989 \cdot 10^1$	$a_7 = -6,7104406 \cdot 10^1$
$a_4 = 9,3696087 \cdot 10^5$	

Na základně vyjádření $\overline{SaO_2}$ lze vyčíslit, podle stejného principu jako u venózní krve, průtok kyslíku arteriální linkou oběhu $\overline{FaO_2}$ (LO₂/min) vztahem

$$\overline{FaO_2}(t) = \overline{SaO_2}(t) \cdot V_{Hb_{max}}(t) \cdot Q_{out}(t) \quad (2.20)$$

kde SaO_2 (%) je saturace arteriální krve kyslíkem, $V_{Hb_{max}}$ (LO₂/L krve) je kyslíková kapacita krve, Q_{out} (L/min) je průtok krve pumpou.

Do oxygenátoru přichází částečně odkysličená krev a po průchodu oxygenátorem je téměř zcela saturována kyslíkem. Množství kyslíku, které předá oxygenátor za minutu do krve \overline{Fin} (LO₂/min) je definováno vztahem

$$\overline{Fin}(t) = \overline{FaO_2}(t) - FvO_2(t) \quad (2.21)$$

Podmínka 2.22 vyjadřuje předpoklad, že využíváme ideální oxygenátor, ve kterém dochází k přestupu kyslíku do krve okamžitě. Současně vyjadřuje předpoklad, že v oxygenátoru je takové množství kyslíku, že se $p_{ox}O_2$ a p_aO_2 vyrovnají, takže můžeme uvažovat $p_{ox}O_2 = p_aO_2$ a proměnná FGF je tedy irelevantní.

$$\overline{Fin}(t) < Fmax(t) \quad (2.22)$$

Pokud není podmínka 2.22 splněna, znamená to, že oxygenátor není při daném nastavení FiO_2 a FGF schopen dodat takové množství kyslíku, jako je kyslíková kapacita krve. V této situaci uvažujeme, že krev je schopná navázat veškerý dodaný kyslík, který je přiveden do oxygenátoru a výsledný průtok kyslíku v arteriální krvi FaO_2 (LO₂/min) je definován vztahem

$$FaO_2(t) = Fmax(t) + FvO_2(t) \quad (2.23)$$

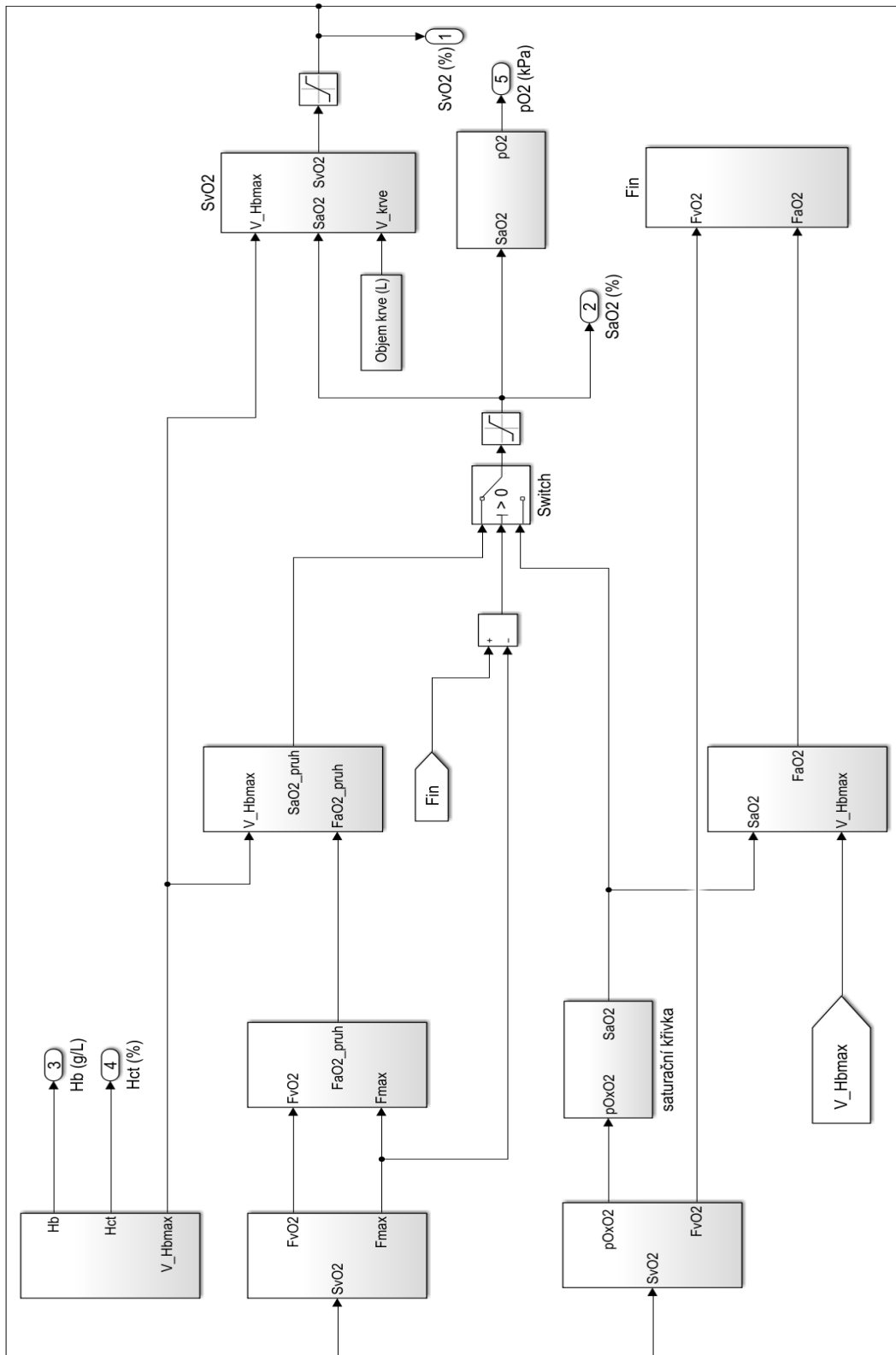
kde $Fmax$ (LO₂/min) je maximální průtok kyslíku oxygenátorem a FvO_2 (LO₂/min) je průtok kyslíku venózní linkou oběhu.

Pro vyjádření saturace arteriální krve kyslíkem SaO_2 (%) při nesplnění podmínky 2.22 je využit vztah

$$SaO_2(t) = \frac{FaO_2(t)}{V_{Hb_{max}}(t) \cdot Q_{out}(t)} \quad (2.24)$$

2.7.4 Implementace

Výše zmíněné rovnice a výpočetní vztahy (2.7 – 2.24) jsou implementovány do *Matlab Simulink* pomocí jednotlivých subsystémů viz Obr. 2.6. Každý subsystém vyjadřuje početní vztah, do kterého vstupují proměnné buďto vypočtené jiným subsystémem, nebo proměnné naměřené během operace (proměnné s označením *_time*). Současně ze subsystému vystupují proměnné, které jsou buď dále použity pro výpočty během simulace, nebo jsou zobrazovány na displej na hlavní obrazovce v bloku „OXYGENACE“. Uprostřed schématu je zobrazen blok *switch*, který přepíná výpočet SaO_2 podle splnění či nesplnění podmínky (2.22). Uživatel se do modelu oxygenace dostane pomocí dvojkliku na okno „OXYGENACE“. Součástí modelu oxygenace jsou bloky se vstupními daty pacienta pro simulace a výpočty jednotlivých proměnných a subsystém pro výpočet spotřeby kyslíku, ve kterém jsou uvedeny všechny tři varianty výpočtu spotřeby K . Zde má uživatel možnost volby, se kterou spotřebou bude model pracovat. Při volbě K_{real} musí uživatel deaktivovat blok $K_{teplota}$ pomocí pravého tlačítka a příkazu „Comment Out“ a naopak. Současně musí v subsystému pro výpočet SvO_2 vybrat příslušný blok K a druhý deaktivovat stejným postupem.



Obrázek 2.6: Implementace oxygenace do *Matlabu Simulink*

2.8 Simulátor

Uživatelské rozhraní simulátoru je vytvořeno v *Matlab Simulink* pomocí jednotlivých funkčních oblastí, které jsou zobrazeny na Obr. 2.7.

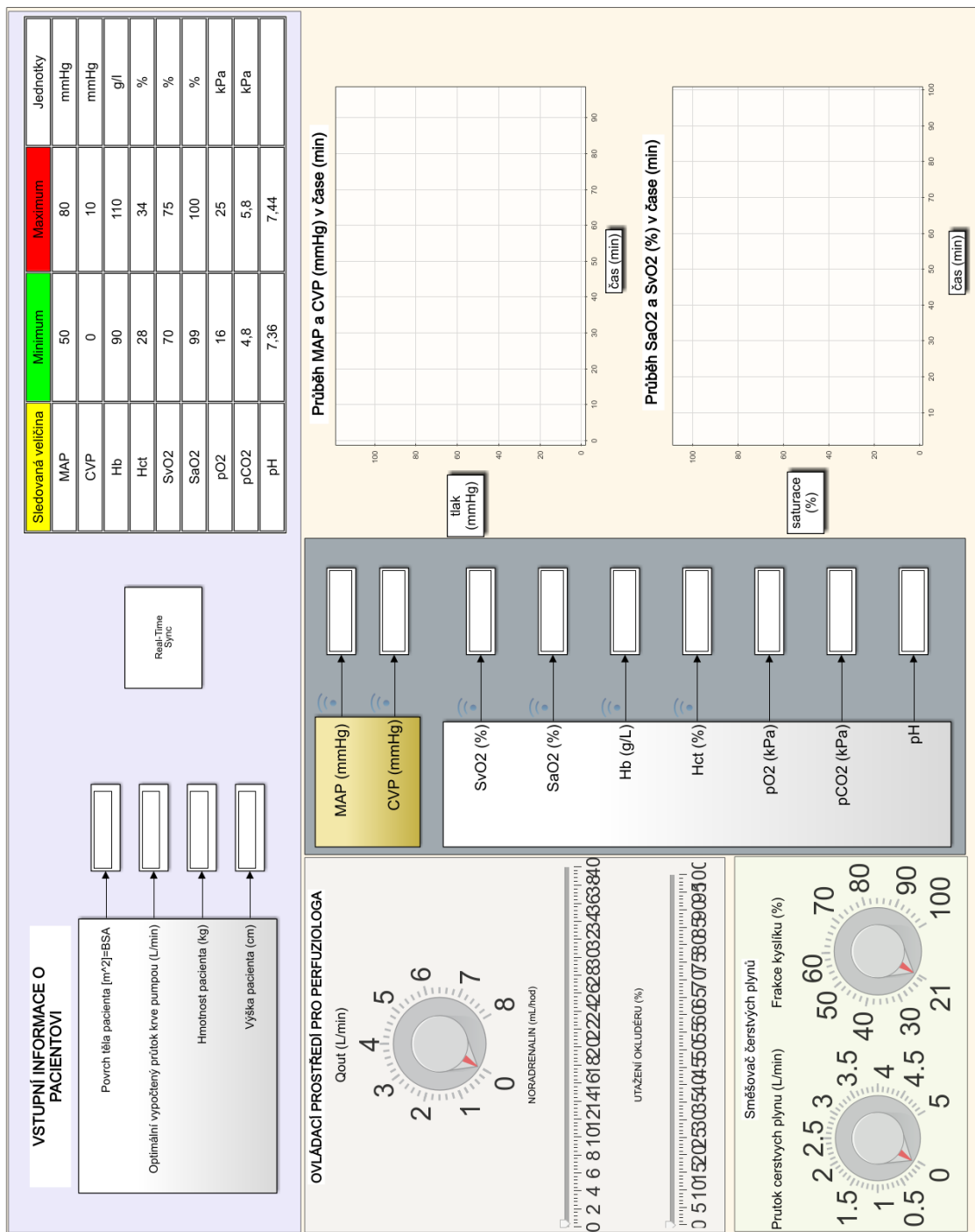
Vlevo nahoře se nachází oblast, ve které se zobrazují základní informace o pacientovi. Je zde uveden tělesný povrch pacienta BSA (m^2), vypočtený optimální průtok krve pumpou Q_{opt} (L/min), hmotnost (kg) a výška (cm) pacienta. Data pro zobrazení jsou pro každý scénář nahrány z *Matlab Workspace*.

Vpravo nahoře je zobrazena tabulka optimálních hodnot veličin, které se v simulátoru přímo simulují (MAP , CVP , SaO_2 a SvO_2), nebo pouze zobrazují (Hb , Hct , p_aO_2 , p_aCO_2 a pH).

Vlevo dole je ovládací prostředí pro interaktivní zásahy obsluhy modelu prostřednictvím měnitelných prvků, a to otočný prvek pro změnu Q_{out} (L/min), posuvný prvek simulující lineární dávkovač na dávkování NOR (mL/hod), posuvný prvek pro utažení okludéru (0–100%) a dále je zde směšovač plynů, kde lze pomocí otočných prvků nastavit FGF (L/min) a FiO_2 (%). Výše zmíněné interaktivní prvky přímo ovlivňují průběh simulace.

V prostřední části je monitor pro zobrazení jednotlivých měřených a simulovaných veličin. Měřenými veličinami jsou Hb (g/L), Hct (%), p_aO_2 (%), p_aCO_2 (%) a pH (-). Hodnoty těchto veličin jsou pro každý scénář uloženy v *Matlab Workspace*. Simulovanými veličinami jsou MAP (mmHg), CVP (mmHg), SaO_2 (%) a SvO_2 (%).

V pravé dolní části jsou dvě grafická vykreslovací okna, která v průběhu operace promítají průběh simulovaných veličin. Horní okno zobrazuje červenou čarou průběh MAP a modrou čarou průběh CVP (mmHg) v aktuálním čase simulace (min). Dolní okno zobrazuje červeně průběh SaO_2 a modře průběh SvO_2 (%) v aktuálním čase simulace (min).



Obrázek 2.7: Hlavní menu pro obsluhu simulátoru s monitory sledovaných veličin a s interaktivními ovládacími prvky.

2.9 Scénáře

V rámci diplomové práce byla zaznamenána data z celkově deseti kardiochirurgických operací. Pro vytvoření scénářů byly vybrány čtyři operace, které svým průběhem odpovídaly typickým situacím, které nastávají během operačních zákroků. Data z těchto

operací byla uložena v *Matlabu* pod výše definovanými názvy jednotlivých měřených veličin s označením „_time“. Současně byla pro každý scénář upravena délka simulace, aby odpovídala času operace.

Jako první scénář je využit záznam z operace, která měla hladký a bezproblémový průběh, bez větších výkyvů jednotlivých měřených veličin. Na tomto modelu si může obsluha modelu zkusit reakce pacienta na různé nastavení všech interaktivních ovládacích prvků jimiž jsou utažení okludéru, Q_{out} , NOR , FiO_2 a FGF . Správnost chování modelu ovšem nelze ověřit z důvodu absence dat, která by odpovídala reakcím na aktuálně změněné hodnoty výše zmíněných veličin. (viz příloha na CD: A)

V druhém scénáři jsou využita data z operace, kdy měl pacient velmi rychlé a výrazné reakce na podávání NOR , proto byla pro dávkování tohoto léčiva nutná vysoká opatrnost a znalost možných komplikací. Simulace zachycuje velké kolísání MAP a nutnost adekvátní reakce perfuziologa. (viz příloha na CD: B)

Třetí scénář zachycuje pacienta o vysoké hmotnosti a s tím spojené nutné úpravy dávkování léčiv, FiO_2 , FGF a Q_{out} . (viz příloha na CD: C)

Čtvrtý scénář simuluje častou manipulaci se srdcem v operačním poli, která způsobuje značné kolísání CVP . Současně je ve scénáři zachyceno ohřívání pacienta a s tím související vzrůstající spotřeba kyslíku organismem. (viz příloha na CD: D)

2.10 Ověření

Součástí práce bylo ověření věrohodnosti simulací jednotlivých scénářů na základě porovnání naměřených dat s daty simulovanými modelem. Během simulace byly ve stejných časových okamžicích měněny jednotlivé interaktivní ovládací prvky (Q_{out} , NOR , utažení okludéru, FiO_2 a FGF) stejně jako při operaci. Pro ověření věrohodnosti simulace byla využita funkce výpočtu koeficientu determinace R^2 . Ta je definována vztahem

$$R^2 = 1 - \frac{S_e}{S_T} \quad (2.25)$$

kde S_e je reziduální součet čtverců a S_T je celkový součet čtverců, $R^2 \in \langle 0,1 \rangle$.

Pro účel diplomové práce byl převzat přepis funkce „rsquare.m“ (15), kde se jako vstupní data „Y“ vkládají skutečné průběhy měřených veličin a jako vstupní data „F“ modelované průběhy simulovaných veličin. Výstupem funkce je koeficient determinace R^2 , jehož hodnota určuje míru korelace skutečných hodnot a simulovaných hodnot, kde

$R^2=0$ je nulová shoda a $R^2=1$ je maximální shoda. Druhým výstupem této funkce je střední polohová chyba RMSE (Root mean square error), která vyjadřuje rozptyl odchylek od reálných a simulovaných dat, kdy nižší hodnota znamená menší odchylku a naopak. Funkce je uložena v příloze na CD.

Ověření bylo aplikováno na všechny simulované veličiny v modelu (*MAP*, *CVP*, *SaO₂* a *SvO₂*), kdy veličina *SvO₂* byla ověřována při použití bloku reálné spotřeby kyslíku *K_{real}* a stejně tak při použití bloku spotřeby kyslíku závislé na teplotě *K_{tepl}*.

Data pro porovnání byla získána pomocí bloku *To Workspace*, který modelované hodnoty převádí do *Matlab Workspace*, odkud si je následně načítá již zmíněná funkce.

3 Výsledky

Výsledkem práce je vytvořený matematický model mimotělního oběhu. Model tvoří dvě základní části, a to část modelující oběhový systém a část modelující oxygenaci organismu. Obě tyto části jsou implementovány do prostředí *Matlab Simulink*. Zde se nachází ovládací menu pro obsluhu modelu a základní informace o pacientovi, které se nahrají při načtení dat z daného scénáře. Obsluha modelu zde má k dispozici tři interaktivní ovládací prvky na ovlivnění oběhové části modelu. Zmíněnými prvky jsou bloky na změnu průtoku krve pumpou Q_{out} , dávkování noradrenalinu *NOR* a utažení okludéru. Obsluha modelu má k dispozici také dva interaktivní ovládací prvky na ovlivnění výstupů z modelu oxygenace, a to regulační knoflíky na úpravu průtoku čerstvých plynů *FGF* a frakci kyslíku FiO_2 . (Obr. 2.7)

Součástí práce bylo vytvoření čtyř scénářů na základě naměřených klinických dat. Pro ověření věrohodnosti modelu byly pro každý scénář vytvořeny tři grafy. Ty zobrazují reálný, naměřený průběh měřených veličin a simulovaný průběh veličin. Simulovaný průběh veličin je ovlivněn změnami nastavitelných parametrů tak, aby jejich hodnota v daném okamžiku odpovídala co nejpřesněji nastaveným hodnotám v průběhu operace. Současně byl pro každý průběh reálné a simulované veličiny vypočten koeficient determinace R^2 a střední polohová chyba *RMSE*.

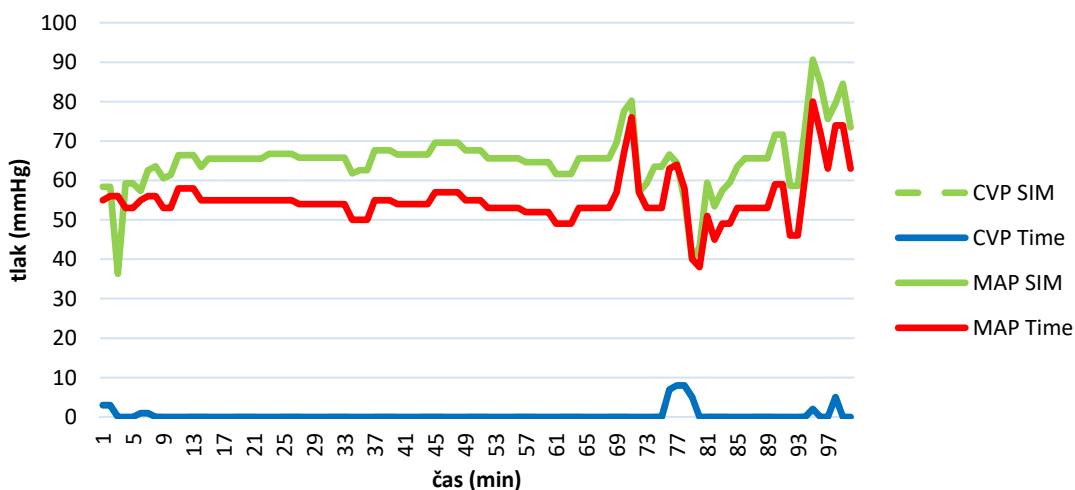
3.1 Scénář A

Scénář A popisuje standardní a optimální průběh operace, kdy střední arteriální *MAP* a centrální venózní *CVP* tlak v průběhu operace nekolísá až do okamžiku ohřívání pacienta. V tento moment tlak začíná kolísat a vzrůstá i spotřeba kyslíku organismem. Indikátorem zvýšené spotřeby je snížená saturace venózní krve *SvO₂* kyslíkem. Jednotlivé průběhy naměřených a simulovaných veličin byly podrobeny lineární interpolaci, kde míru jejich korelace vyjadřuje koeficient determinace R^2 . U každého hodnoceného průběhu byla současně vypočtena střední polohová chyba *RMSE*. Vypočtené hodnoty R^2 a *RMSE* pro scénář A jsou uvedeny v tabulce 3.1.

Tabulka 3.1: Vypočtené koeficienty determinace R^2 a střední polohové chyby *RMSE* po lineární interpolaci dat ze scénáře A trvajících 100 minut.

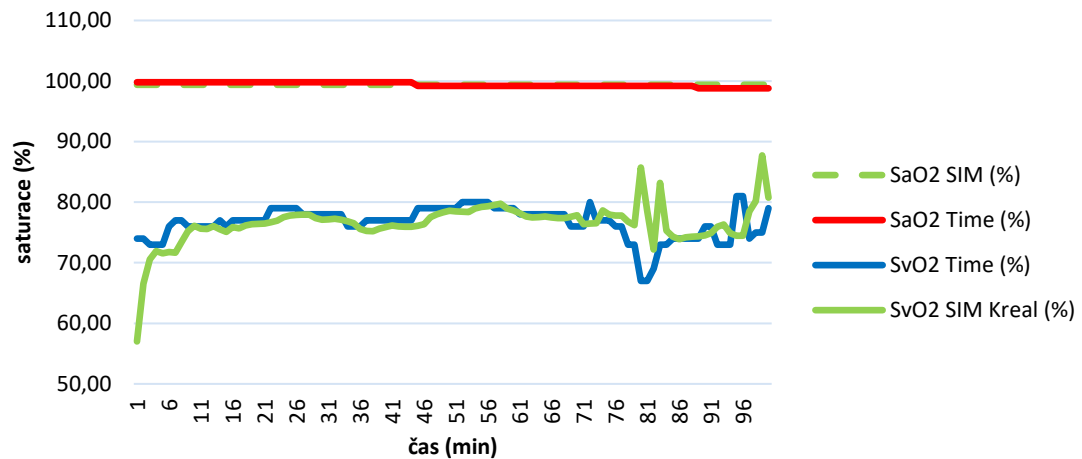
	MAP	CVP	SaO ₂	SvO ₂ K _{real}	SvO ₂ K _{tepl}
R²	0,86	1,00	1,00	0,99	0,94
RMSE	7,99	0,00	0,26	2,71	5,96

Graf na Obr.3.1 popisuje průběhy středního arteriálního *MAP* a centrální venózního *CVP* tlaku (mmHg) v průběhu scénáře A. Zelenou barvou je zde vykreslen simulovaný průběh hodnot *MAP* a přerušovanou zelenou čarou simulované hodnoty *CVP*. Červenou barvou je vykreslen průběh naměřených hodnot *MAP* a modře průběh naměřených hodnot *CVP* z dané operace.



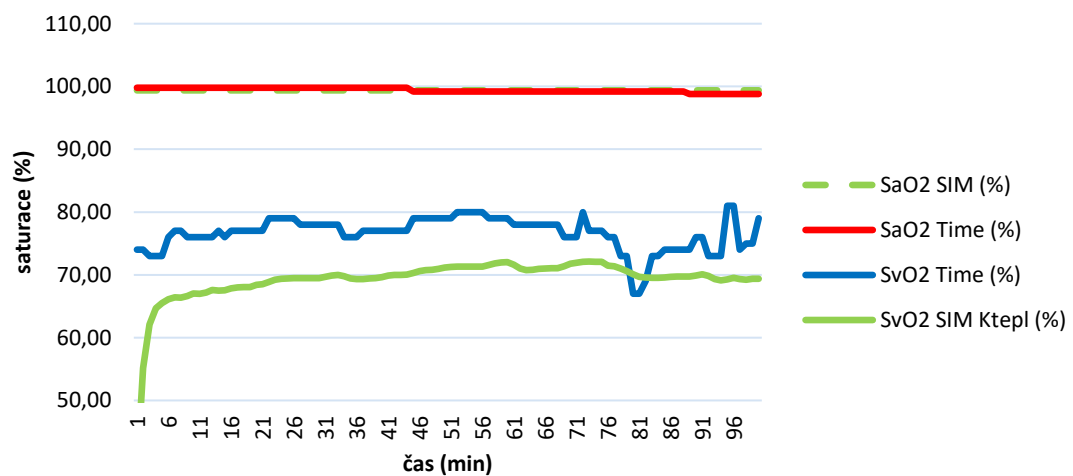
Obrázek 3.1:: Graf průběhu simulovaných a reálných veličin *MAP* a *CVP* ze scénáře A (viz příloha A).

Graf na Obr.3.2 zobrazuje průběh saturace arteriální SaO_2 a venózní SvO_2 krve kyslíkem (%) v průběhu scénáře A. Zelenou barvou je vykreslen průběh simulovaných hodnot SvO_2 vypočtených s využitím reálné spotřeby kyslíku organismem K_{real} . Zelenou přerušovanou čarou je znázorněn průběh simulované hodnoty SaO_2 . Modrou a červenou čarou jsou vykresleny reálné průběhy měřených veličin SvO_2 a SaO_2 .



Obrázek 3.2: Graf průběhu naměřených a simulovaných hodnot SaO_2 a SvO_2 s aplikací reálné spotřeby kyslíku K_{real} ze scénáře A (viz příloha A).

Druhý grafický výstup na Obr.3.3 popisuje saturaci arteriální SaO_2 a venózní SvO_2 krve kyslíkem (%) v průběhu scénáře A. Zelenou čarou je vykreslen průběh simulovaných hodnot SvO_2 vypočtených pomocí závislosti spotřeby kyslíku na aktuální teplotě K_{tepl} . Zelenou přerušovanou čarou je znázorněn průběh simulované hodnoty SaO_2 . Modrou a červenou čarou jsou vykresleny reálné průběhy měřených veličin SvO_2 a SaO_2 .



Obrázek 3.3: Graf průběhu naměřených a simulovaných hodnot SaO_2 a SvO_2 se závislostí spotřeby kyslíku na aktuální teplotě K_{tepl} ze scénáře A (viz příloha A).

3.2 Scénář B

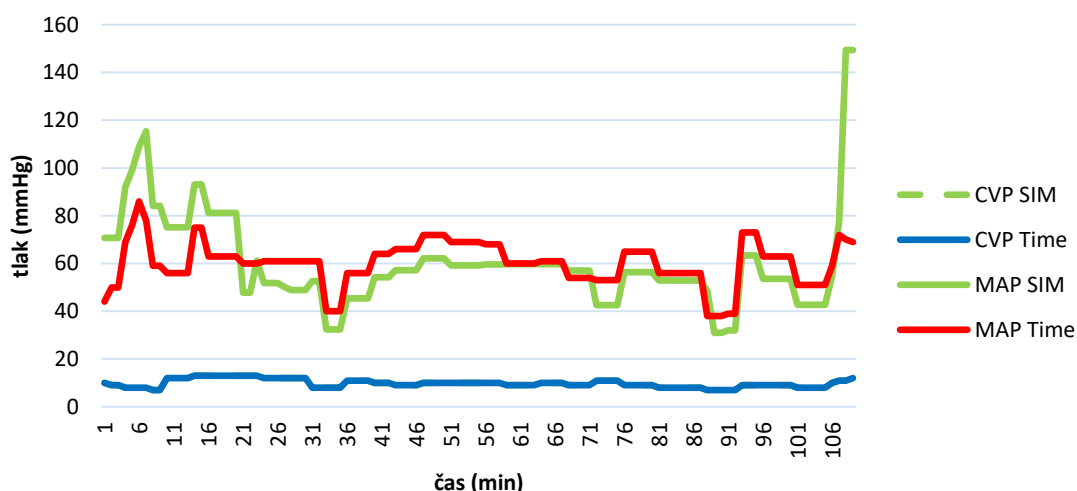
Ve scénáři B je zachycen průběh operace, kdy je pacient velmi citlivý na podávaný noradrenalin a jeho podávání způsobuje velké výkyvy v hodnotách středního arteriálního tlaku.

Jednotlivé průběhy naměřených a simulovaných veličin byly podrobeny lineární interpolaci, kde míru jejich korelace vyjadřuje koeficient determinace R^2 . U každého hodnoceného průběhu byla současně vypočtena střední polohová chyba $RMSE$. Vypočtené hodnoty R^2 a $RMSE$ pro scénář B jsou uvedeny v tabulce 3.2.

Tabulka 3.2: Vypočtené koeficienty determinace R^2 a střední polohové chyby $RMSE$ po lineární interpolaci dat ze scénáře B trvajících 109 minut.

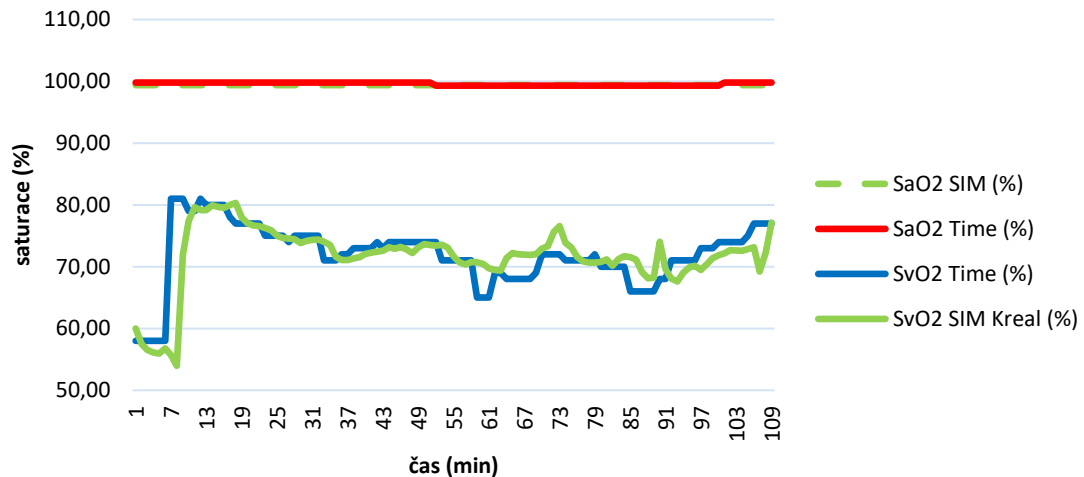
	MAP	CVP	SaO ₂	SvO ₂ K _{real}	SvO ₂ K _{tepl}
R²	0,76	1,00	1,00	0,98	0,85
RMSE	11,38	0,00	0,22	3,07	9,38

Graf na Obr.3.4 popisuje průběhy středního arteriálního MAP a centrální venózního CVP tlaku (mmHg) v průběhu scénáře B. Zelenou barvou je zde vykreslen simulovaný průběh hodnot MAP a přerušovanou zelenou čarou simulované hodnoty CVP . Červenou barvou je vykreslen průběh naměřených hodnot MAP a modře průběh naměřených hodnot CVP z dané operace.



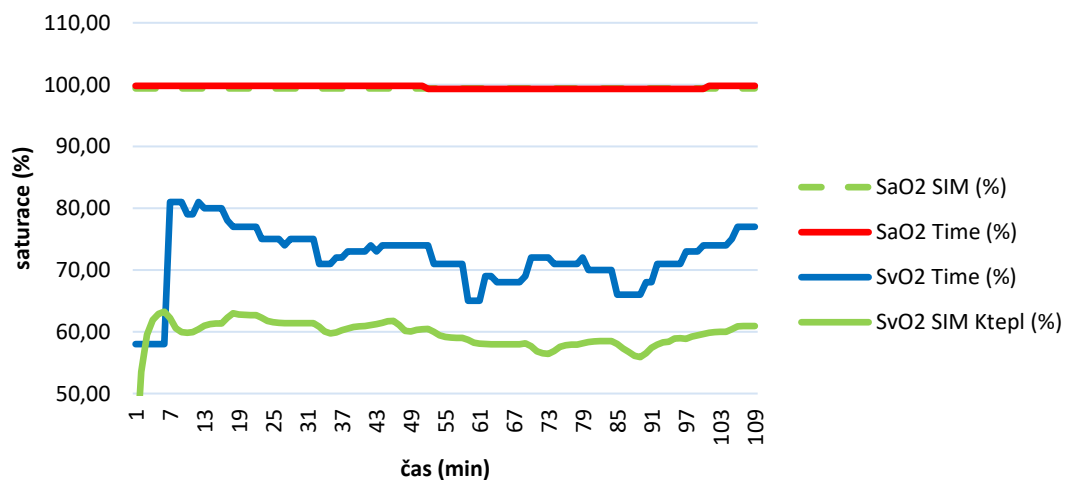
Obrázek 3.4: Graf průběhu simulovaných a reálných veličin MAP a CVP ze scénáře B (viz příloha B).

Graf na Obr.3.5 zobrazuje průběh saturace arteriální SaO_2 a venózní SvO_2 krve kyslíkem (%) v průběhu scénáře B. Zelenou barvou je vykreslen průběh simulovaných hodnot SvO_2 vypočtených s využitím reálné spotřeby kyslíku organismem K_{real} . Zelenou přerušovanou čarou je znázorněn průběh simulované hodnoty SaO_2 . Modrou a červenou čarou jsou vykresleny reálné průběhy měřených veličin SvO_2 a SaO_2 .



Obrázek 3.5: Graf průběhu naměřených a simulovaných hodnot SaO_2 a SvO_2 s aplikací reálné spotřeby kyslíku K_{real} ze scénáře B (viz příloha B).

Druhý grafický výstup na Obr.3.6 popisuje saturaci arteriální SaO_2 a venózní SvO_2 krve kyslíkem (%) v průběhu scénáře B. Zelenou čarou je vykreslen průběh simulovaných hodnot SvO_2 vypočtených pomocí závislosti spotřeby kyslíku na aktuální teplotě K_{tepl} . Zelenou přerušovanou čarou je znázorněn průběh simulované hodnoty SaO_2 . Modrou a červenou čarou jsou vykresleny reálné průběhy měřených veličin SvO_2 a SaO_2 .



Obrázek 3.6: Graf průběhu naměřených a simulovaných hodnot SaO_2 a SvO_2 se závislostí spotřeby kyslíku na aktuální teplotě K_{tepl} ze scénáře B (viz příloha B).

3.3 Scénář C

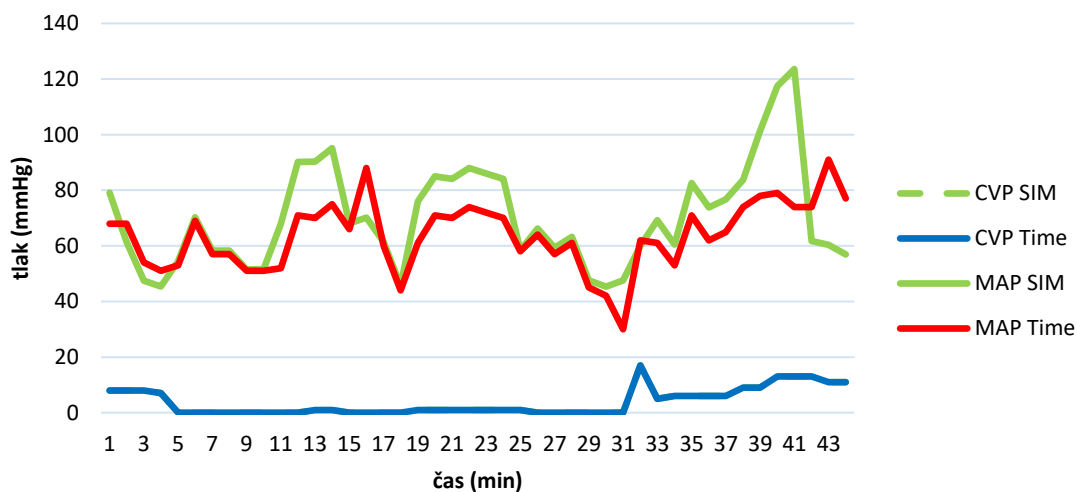
Ve scénáři C je zachycen průběh operace s pacientem o vysoké hmotnosti, která ovlivňuje potřebu adekvátní dodávky dýchacích plynů, léčiv a úpravy průtoku krve pumpou.

Jednotlivé průběhy naměřených a simulovaných veličin byly podrobeny lineární interpolaci, kde míru jejich korelace vyjadřuje koeficient determinace R^2 . U každého hodnoceného průběhu byla současně vypočtena střední polohová chyba $RMSE$. Vypočtené hodnoty R^2 a $RMSE$ pro scénář C jsou uvedeny v tabulce 3.3.

Tabulka 3.3: Vypočtené koeficienty determinace R^2 a střední polohové chyby $RMSE$ po lineární interpolaci dat ze scénáře C trvajících 44 minut.

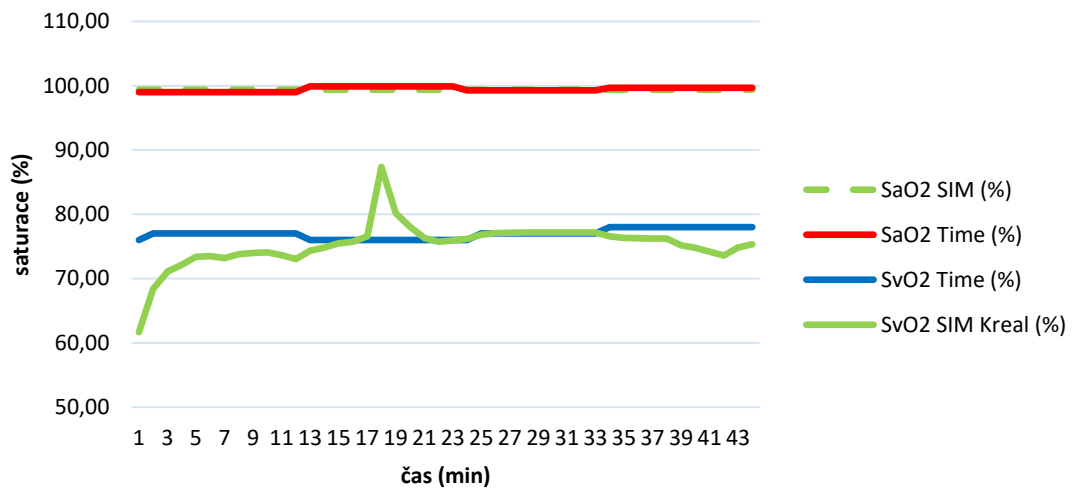
	MAP	CVP	SaO ₂	SvO ₂ K _{real}	SvO ₂ K _{tepl}
R²	0,80	1,00	1,00	0,98	0,95
RMSE	10,76	0,00	0,26	4,37	6,70

Graf na Obr.3.7 popisuje průběhy středního arteriálního MAP a centrální venózního CVP tlaku (mmHg) v průběhu scénáře C. Zelenou barvou je zde vykreslen simulovaný průběh hodnot MAP a přerušovanou zelenou čarou simulované hodnoty CVP . Červenou barvou je vykreslen průběh naměřených hodnot MAP a modře průběh naměřených hodnot CVP z dané operace.



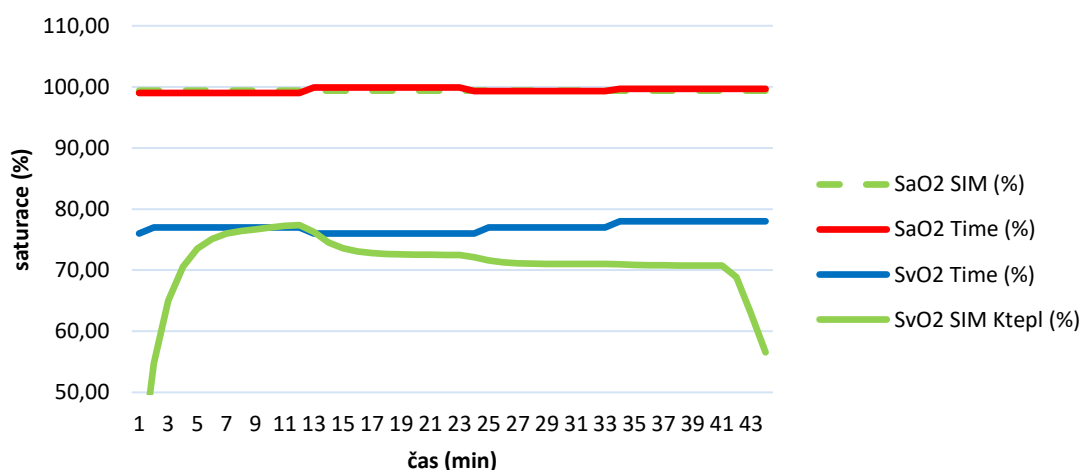
Obrázek 3.7: Graf průběhu simulovaných a reálných veličin MAP a CVP ze scénáře C (viz příloha C).

Graf na Obr.3.8 zobrazuje průběh saturace arteriální SaO_2 a venózní SvO_2 krve kyslíkem (%) v průběhu scénáře C. Zelenou barvou je vykreslen průběh simulovaných hodnot SvO_2 vypočtených s využitím reálné spotřeby kyslíku organismem K_{real} . Zelenou přerušovanou čarou je znázorněn průběh simulované hodnoty SaO_2 . Modrou a červenou čarou jsou vykresleny reálné průběhy měřených veličin SvO_2 a SaO_2 .



Obrázek 3.8: Graf průběhu naměřených a simulovaných hodnot SaO_2 a SvO_2 s aplikací reálné spotřeby kyslíku K_{real} ze scénáře C (viz příloha C).

Druhý grafický výstup na Obr.3.9 popisuje saturaci arteriální SaO_2 a venózní SvO_2 krve kyslíkem (%) v průběhu scénáře C. Zelenou čarou je vykreslen průběh simulovaných hodnot SvO_2 vypočtených pomocí závislosti spotřeby kyslíku na aktuální teplotě K_{tepl} . Zelenou přerušovanou čarou je znázorněn průběh simulované hodnoty SaO_2 . Modrou a červenou čarou jsou vykresleny reálné průběhy měřených veličin SvO_2 a SaO_2 .



Obrázek 3.9: Graf průběhu naměřených a simulovaných hodnot SaO_2 a SvO_2 se závislosti spotřeby kyslíku na aktuální teplotě K_{tepl} ze scénáře C (viz příloha C).

3.4 Scénář D

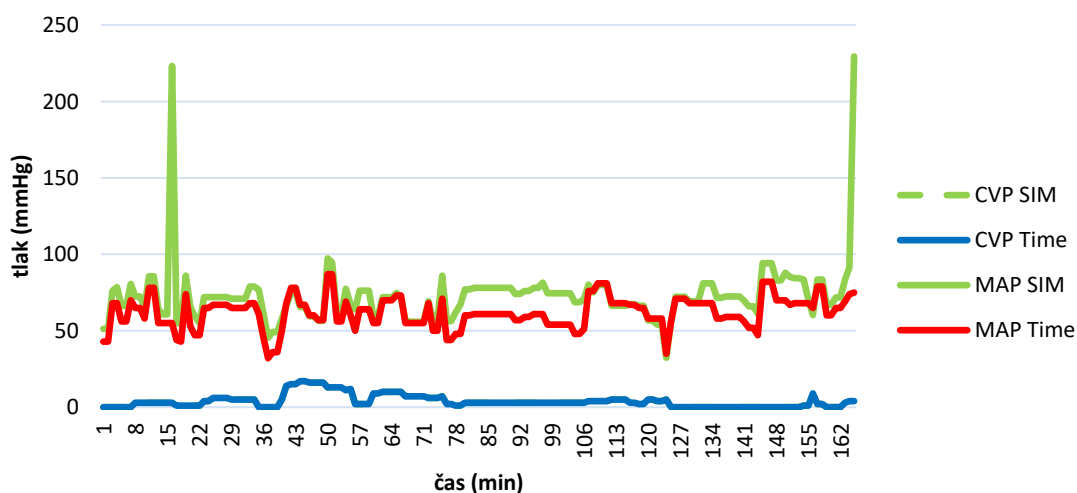
Ve scénáři D je zachycena operace, kdy bylo často mechanicky manipulováno se srdcem a tím pádem značně kolísal centrální žilní tlak. Současně je zde zachyceno ohřívání pacienta a s tím spojená rozdílná spotřeba kyslíku organismem.

Jednotlivé průběhy naměřených a simulovaných veličin byly podrobeny lineární interpolaci, kde míru jejich korelace vyjadřuje koeficient determinace R^2 . U každého hodnoceného průběhu byla současně vypočtena střední polohová chyba $RMSE$. Vypočtené hodnoty R^2 a $RMSE$ pro scénář D jsou uvedeny v tabulce 3.4.

Tabulka 3.4: Vypočtené koeficienty determinace R^2 a střední polohové chyby $RMSE$ po lineární interpolaci dat ze scénáře D.

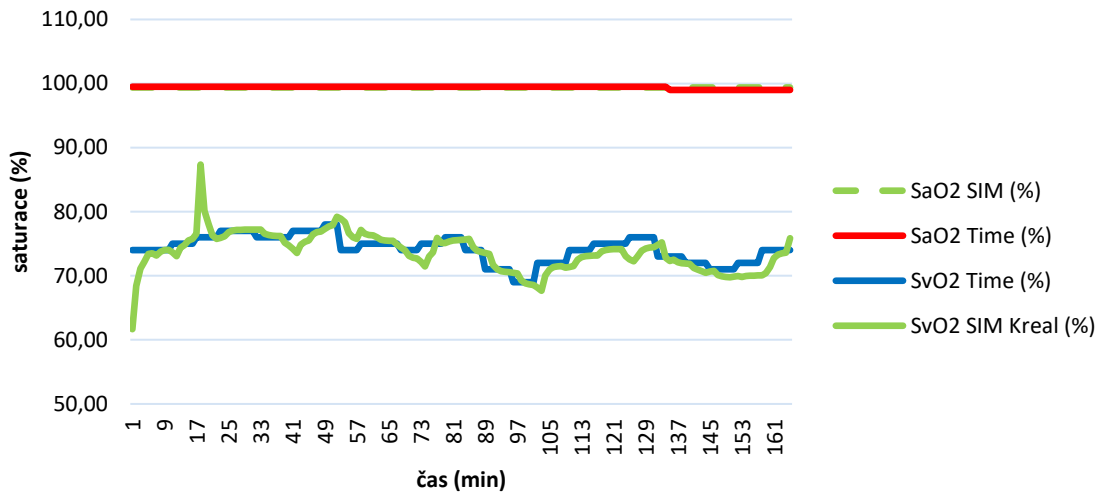
	MAP	CVP	SaO ₂	SvO ₂ K _{real}	SvO ₂ K _{tepl}
R²	0,83	1,00	1,00	1,00	0,98
RMSE	14,83	0,06	0,14	1,49	4,98

Graf na Obr.3.10 popisuje průběhy středního arteriálního MAP a centrální venózního CVP tlaku (mmHg) v průběhu scénáře D. Zelenou barvou je zde vykreslen simulovaný průběh hodnot MAP a přerušovanou zelenou čarou simulované hodnoty CVP . Červenou barvou je vykreslen průběh naměřených hodnot MAP a modře průběh naměřených hodnot CVP z dané operace.



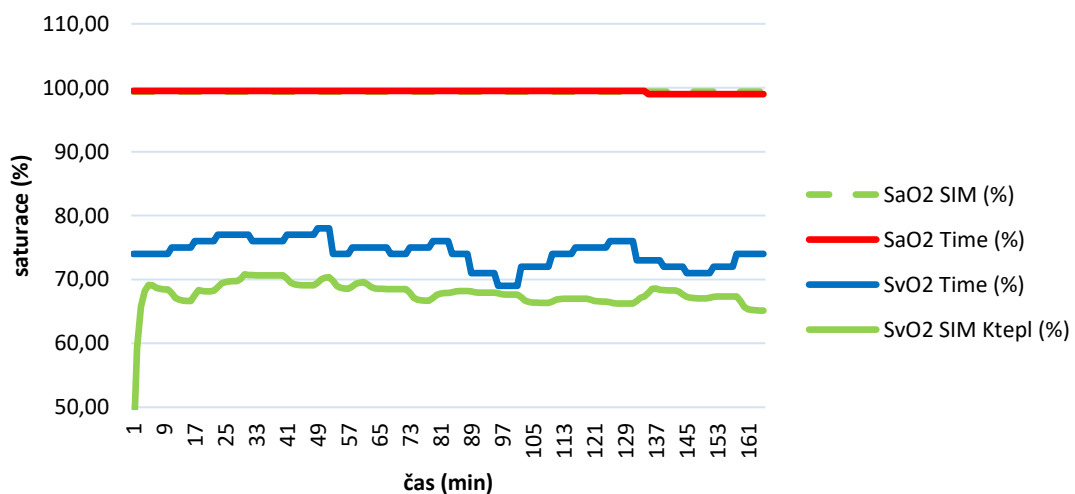
Obrázek 3.10: Graf průběhu simulovaných a reálných veličin MAP a CVP ze scénáře D (viz příloha D).

Graf na Obr.3.11 zobrazuje průběh saturace arteriální SaO_2 a venózní SvO_2 krve kyslíkem (%) v průběhu scénáře D. Zelenou barvou je vykreslen průběh simulovaných hodnot SvO_2 vypočtených s využitím reálné spotřeby kyslíku organismem K_{real} . Zelenou přerušovanou čarou je znázorněn průběh simulované hodnoty SaO_2 . Modrou a červenou čarou jsou vykresleny reálné průběhy měřených veličin SvO_2 a SaO_2 .



Obrázek 3.11: Graf průběhu naměřených a simulovaných hodnot SaO_2 a SvO_2 s aplikací reálné spotřeby kyslíku K_{real} ze scénáře D (viz příloha D).

Druhý grafický výstup na Obr.3.12 popisuje saturaci arteriální SaO_2 a venózní SvO_2 krve kyslíkem (%) v průběhu scénáře D. Zelenou čarou je vykreslen průběh simulovaných hodnot SvO_2 vypočtených pomocí závislosti spotřeby kyslíku na aktuální teplotě K_{tepl} . Zelenou přerušovanou čarou je znázorněn průběh simulované hodnoty SaO_2 . Modrou a červenou čarou jsou vykresleny reálné průběhy měřených veličin SvO_2 a SaO_2 .



Obrázek 3.12: Graf průběhu naměřených a simulovaných hodnot SaO_2 a SvO_2 se závislostí spotřeby kyslíku na aktuální teplotě K_{tepl} ze scénáře D (viz příloha D).

4 Diskuse

V rámci diplomové práce byl vytvořen matematický model mimotělního oběhu, který se skládá z modelu krevního oběhu a modelu oxygenace organismu. Tento model byl následně implementován do prostředí *Matlab Simulink*. Z deseti kardiologických operací, na kterých byla zaznamenávána data, byly vybrány čtyři, které svým průběhem odpovídaly typickým situacím při operacích využívajících mimotělní oběh. Tato data z operací byla využita pro vytvoření scénářů, které lze spustit ve vytvořeném modelu. Obsluha modelu si zde může vyzkoušet reakce organismu na základě intervencí pomocí interaktivních ovládacích prvků.

4.1 Ověření scénářů

Pro výběr scénářů byly využity záznamy z operací, které svým průběhem odpovídaly běžnému chování organismu pacienta, nebo běžným komplikacím nastávajícím při kardiologických operacích. Délka jednotlivých operací se liší podle komplikovanosti zákroku. Z toho vyplývá rozdílné množství dat k nalezení průměrných konstant popisujících chování organismu.

Scénáře byly zobrazeny pomocí simulace, při které byly v průběhu měněny jednotlivé nastavitelné hodnoty interaktivních prvků co nejpřesněji, jako tomu bylo na operačních sálech v průběhu daných operací. Jednotlivé výstupní veličiny byly ovšem v reálném průběhu ovlivněny dalšími faktory, které model nedokáže zachytit. Tyto faktory jsou uvedeny v podkapitole 4.2. Hodnota centrálního venózního tlaku *CVP* (mmHg) se u všech simulací shoduje s naměřenou hodnotou z důvodu neupravování tohoto parametru v průběhu simulací. Možnost utažení okludéru je v modelu zahrnuta pro lepší porozumění problematice vedení mimotělního oběhu a možnosti zásahu obsluhy modelu do simulace, při které uvidí následnou reakci organismu.

Jednotlivé výstupy simulací byly porovnány s reálnými naměřenými daty a byl vypočten koeficient determinace R^2 a střední polohová chyba *RMSE*. Hodnota R^2 nabývá hodnot od nuly do jedné a určuje míru korelace skutečných a simulovaných hodnot. *RMSE* vyjadřuje rozptyl odchylek od reálných a simulovaných dat.

Scénář A svými výslednými hodnotami $R^2 \geq 0,86$ a $RMSE \geq 7,99$ pro *MAP* i pro ostatní sledované veličiny, (viz tabulka 3.1) vypovídá o vysoké věrohodnosti simulace, která zachycuje důležité okamžiky v průběhu operace.

Scénář B má nejnižší hodnotu $R^2=0,76$ a současně vysokou hodnotu $RMSE=11,38$ pro MAP (viz tabulka 3.2). Tyto hodnoty ukazují, s jak velkou přesností je model schopen modelovat prudké změny MAP na základě podávání noradrenalinu NOR . Pro lepší výsledky by bylo nutné pro každého pacienta podrobně zpracovat časovou konstantu rychlosti účinku NOR a změnit v každé simulaci zpoždovací člen. Do současného modelu, s časovým krokem po jedné minutě, nelze tak drobné rozdíly implementovat. Hodnota $R^2=0,85$ pro saturaci venózní krve kyslíkem závislé na aktuální teplotě $SvO_2 K_{tepl}$ vykazuje také nepřesnost modelu, která je ovlivněna teoretickým výpočtem této hodnoty.

(1)

Scénář C se svými hodnotami $R^2=0,80$ pro MAP a $R^2=0,95$ pro $SvO_2 K_{tepl}$ (viz tabulka 3.3) vypovídá o schopnosti modelu simulovat chování pacienta i s malým množstvím dat, které v tomto případě byly měřeny po dobu 44 minut, tedy maximálně 44 různými naměřenými hodnotami.

Scénář D je charakterizován hodnotami $R^2=0,83$ a $RMSE=14,83$ pro MAP (viz tabulka 3.4), které popisují vysokou míru shody simulovaných a naměřených dat, avšak s velkou střední polohovou chybou. Ta je způsobena značným kolísáním tlaku v průběhu operace vyvolaném regulací průtoku krve pumpou Q_{out} na základě požadavků operatérů.

Hodnoty R^2 pro SaO_2 a SvO_2 s využitím reálné spotřeby kyslíku K_{real} vyšly pro všechny scénáře vyšší než 0,97. Tyto hodnoty vypovídají o vysoké míře věrohodnosti simulací.

Výsledné hodnoty koeficientu determinace R^2 a střední polohové chyby značí vysokou věrohodnost simulace s naměřenými daty. To je ovšem také způsobeno využíváním naměřených dat k vytvoření průběhu simulovaných hodnot veličin. Model je ověřen pro konkrétní sady dat, které byly získány v průběhu měření. Věrohodnost modelu pro všeobecné využití a aplikování vlastních dat nebylo možné provést z důvodu absence dat pro ověření.

4.2 Limitace modelu, možnosti rozšíření

Pro vedení mimotělního oběhu jsou na každém pracovišti stanoveny místní standardy a postupy. Současně různé operační sály disponují různou zdravotnickou technikou, která umožňuje získat data v jiných jednotkách či v jiných časových intervalech. Veškerá analyzovaná data byla získána na Kardiochirurgickém oddělení FN v Motole při

dodržování místních standardů a postupů. Všechny operace probíhaly v normotermii. Dávkování léčiv je zde kontinuální s výjimečným aplikováním jednorázové dávky (tzv. bolus).

Model využívá přesně definovaný časový krok simulace, a to krok po jedné minutě. Ten byl zvolen z důvodu nejmenšího časového intervalu, ve kterém byla data observačně zaznamenána. Pokud by daná zdravotnická technika umožňovala kontinuální měření jednotlivých měřených a nastavovaných veličin, přesnost a možnosti nastavování simulace by to značně zvýšilo. Z důvodu simulace po jedné minutě není možné simulovat nástup a ústup účinku léčiv, či postupné reakce organismu na jiné zásahy během operace. Příkladem je vynechání zpoždovacího členu mezi SaO_2 a následnou reakce členu SvO_2 , kde je časové zpoždění přibližně 20 vteřin.

Další limitací modelu je odhadování objemu krve pacienta V_{krve} (L) na základě obecných vztahů z literatury a jeho anatomických proporcí. Pro přesnější hodnoty V_{krve} by bylo třeba provést odběr vzorku krve těsně před napojením pacienta na mimotělní oběh a následně ihned po napojení, kde se do krve dostane přesně definovaný objem tekutiny, kterou je mimotělní oběh před připojením naplněn (tzv. priming). Z rozdílu hodnoty hematokritu a přidaného objemu tekutiny do krevního oběhu by šel vypočítat přesnější objem V_{krve} . S tím souvisí další významná limitace modelu, která neumožňuje simulovat změnu objemu V_{krve} způsobenou podáním fyziologických roztoků při řízené hemodiluci. Venózní rezervoár je pouze rigidní nádoba s filtrem, do které je přivedena venózní linka, linky koronárního sání a linka na podávání NOR. Rezervoár nedisponuje žádným displejem, ze kterého by bylo možné odečítat aktuální hodnoty objemu krve. Je zde pouze orientační ryska a hlídač hladiny krve, aby objem v rezervoáru neklesl pod 250 mL. Pro implementaci této proměnné do modelu by bylo nutné rozšířit rezervoár o měřící jednotku, která bude kontinuálně monitorovat objem krve v rezervoáru. Poté by bylo možné do modelu zahrnout podávání dilučních roztoků a současně i koronárního sání, které také není do modelu zahrnuto. Vynechání této části mimotělního oběhu bylo taktéž z důvodu nemožnosti kontinuálního měření změn objemu ve venózním rezervoáru. Hodnoty průtoku pumpami na koronární sání byly zaznamenány, nicméně neodpovídají reálnému přítoku krve do rezervoáru. Tento rozdíl je způsoben nepravidelným nárůstem objemu krve v operační ráně.

Další veličinu, kterou model pouze zobrazuje na základě naměřených dat, a neprovádí její výpočet a simulaci, je hematokrit. Pro možnost simulace hematokritu by bylo nutné kontinuálního měření objemu vyloučené moči a měření dodávaných dilučních roztoků do krevního oběhu pacienta. Objem vyloučené moči v průběhu operace sleduje anesteziolog a podává pouze orientační informace obsluze mimotělního oběhu. Rozšíření modelu o tento parametr by přispělo k porozumění rozsahu informací, které musí perfuziolog zvážit před začátkem operace. V tomto případě je důležitou informací čas, kdy je pacient operován a s tím spojený čas od posledního příjmu tekutin. Odpolední pacienti standardně dostávají více dilučních roztoků než pacienti v ranních hodinách.

Model oxygenace pracuje na základě několika zjednodušení a předpokladů. Pro výpočty je uvažováno ideální oxygenátor, ve kterém se vyrovnávají parciální tlaky kyslíku v krvi a v oxygenátoru a přestup kyslíku do krve je tak okamžitý a v celé ploše oxygenátoru stejný. Současně je uvažováno, že se naváže veškerý dodaný kyslík, který podle kyslíkové kapacity V_{Hbmax} dokáže krev pojmout. Oxygenátory používané v klinické praxi nemají 100% účinnost a nedokáží předat veškerý kyslík, který krev podle své aktuální kyslíkové kapacity V_{Hbmax} může přijmout. Část dodaného kyslíku se tedy odvětrá z oxygenátoru do ovzduší společně s odebraným oxidem uhličitým. Při výpočtu kyslíkové kapacity krve zanedbáváme 2 % fyziologicky rozpuštěného kyslíku v plazmě a uvažujeme, že veškerý kyslík v krvi je navázaný na hemoglobin.

V rámci modelu jsou využívány dvě různé spotřeby kyslíku organismem pacienta. Veličina K_{tepl} (LO_2/min), kde je spotřeba závislá na aktuální teplotě pacienta není příliš přesná, protože vychází z všeobecných předpokladů uvedených v odborné literatuře a neuvažuje individuální chování organismu pacienta. (1) Přesnější metoda pro modelování spotřeby kyslíku je podle výpočtu aktuálních hodnot SaO_2 , SvO_2 , Q_{out} a V_{Hbmax} , označovaná K_{real} (LO_2/min). (12)

Současný model mimotělního oběhu seznamuje uživatele se základními principy, postupy a možnostmi, které obsluha mimotělního oběhu v průběhu operací musí znát a bezpečně ovládat. Pomocí interaktivních prvků si může v jednotlivých scénářích zkusit rozdílné reakce organismu na změny nastavených veličin. Systém by bylo možné do budoucna rozšířit o linku na podávání plegických roztoků a o měření rozdílu krevního objemu na základě řízené hemodiluce.

5 Závěr

V této diplomové práci byl vytvořen matematický model mimotělního oběhu, který vychází z naměřených a analyzovaných klinických dat získaných v průběhu kardiochirurgických operací. Pro tvorbu modelu byly definovány klíčové vstupní a výstupní veličiny, pro které byly sestaveny příslušné matematické rovnice. Model byl následně implementován do *Matlab Simulink*, kde nabízí uživateli možnost interaktivních zásahů do probíhající simulace. Z klinických dat byly vytvořeny čtyři scénáře standardních situací, které nastávají při vedení mimotělního oběhu. Chování modelu bylo ověřeno. Výstupy modelu se významně shodují s klinickými daty, kdy dosahuje R^2 hodnot od 0,76 do 1.

Seznam použité literatury

- (1) LONSKÝ, Vladimír. *Mimotělní oběh v klinické praxi*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0653-9.
- (2) *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011, **141**(1), 284-92 s. ISSN 1097-685X. Dostupné také z:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522310003144>
- (3) MORRIS & PYBUS, D. A., R. W. "Orpheus" Cardiopulmonary Bypass Simulation System. *The Journal of Extra-Corporeal Technology*. 2007, **39**(4), 228–233.
- (4) BAUERNSCHMITT, R, E NAUJOKAT, H MEHMANESH, S SCHULZ, CF VAHL, S HAGL a R LANGE. Mathematical modelling of extracorporeal circulation: simulation of different perfusion regimens. *Perfusion*. 1999, **14**(5), 321-330.
- (5) GRAVLEE, Glenn P. *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008. ISBN 0781768152.
- (6) DU BOIS, DELAFIELD. CLINICAL CALORIMETRY. *Archives of Internal Medicine* [online]. 1916, (62), 863- [cit. 2018-05-17]. DOI: 10.1001/archinte.1916.00080130010002. ISSN 0730-188X. Dostupné z:
<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.1916.00080130010002>
- (7) SANTAMBROGIO, Luisa, Cristian LEVA, Giorgio MUSAZZI, Piergiorgio BRUNO, Andrea VAILATI, Franco ZECCHILLO a Germano DI CREDICO. Determination of Pump Flow Rate During Cardiopulmonary Bypass in Obese Patients Avoiding Hemodilution. *Journal of Cardiac Surgery* [online]. 2009, **24**(3), 245-249 [cit. 2018-05-04]. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2008.00792.x. ISSN 08860440. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1540-8191.2008.00792.x>
- (8) *SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU: NORADRENALIN LÉČIVA*. In: . b.r., 21.7.2015, 78/033/69-C.
- (9) PROF. MUDR. HERGET, DRSC, Jan. Transport O₂ a CO₂ krví. <Http://fyziologie.lf2.cuni.cz> [online]. Praha: Ústav fyziologie 2. lékařské fakulty University Karlovy, b.r. [cit. 2018-04-16]. Dostupné z:
http://fyziologie.lf2.cuni.cz/uceni/lecture_notes/transport_plynu/index.htm
- (10) DE VILLOTA, E. DOMÍNGUEZ, M.T. GARCÍA CARMONA, J.J. RUBIO a S. RUIZ DE ANDRÉS. EQUALITY OF THE IN VIVO AND IN VITRO OXYGEN-BINDING CAPACITY OF HAEMOGLOBIN IN PATIENTS WITH SEVERE RESPIRATORY DISEASE. *British Journal of Anaesthesia* [online]. 1981, **53**(12), 1325-1328 [cit. 2018-05-04]. DOI: 10.1093/bja/53.12.1325. ISSN 00070912. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217418794>

- (11) Atmosféra (jednotka): Fyzikální atmosféra. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001 [cit. 2018-05-17]. Dostupné z: [https://cs.wikipedia.org/wiki/Atmosf%C3%A9ra_\(jednotka\)](https://cs.wikipedia.org/wiki/Atmosf%C3%A9ra_(jednotka))
- (12) MOROZOFF, E.P. a M. SAIF. OXYGEN THERAPY CONTROL OF NEONATES - PART I: A MODEL OF NEONATAL OXYGEN TRANSPORT. *Control and Intelligent Systems* [online]. Calgary, 2008, **36**(3), 227-237 [cit. 2018-05-17]. Dostupné z: <https://search.proquest.com/openview/1dbbac0496834fde2f36fa34cb955907/1?q-origsite=gscholar&cbl=43587>
- (13) Blood volume calculator. *OMNI Calculator* [online]. Kraków: Omni Calculator sp. z o.o., b.r. [cit. 2018-05-11]. Dostupné z: <https://www.omnicalculator.com/health/blood-volume>
- (14) KELMAN, G R. Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation. *Journal of Applied Physiology* [online]. 1966, **21**(4), 1375-1376 [cit. 2018-05-17]. DOI: 10.1152/jappl.1966.21.4.1375. ISSN 8750-7587. Dostupné z: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1966.21.4.1375>
- (15) WELLS, Jered. R-square: The coefficient of determination. *MathWorks* [online]. United States: The MathWorks, Inc., 2012 [cit. 2018-05-12]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/34492-r-square--the-coefficient-of-determination>

Přílohy

Příloha A: Obsah přiloženého CD

- 17PMBDP_419015_Vanda_Ličková.pdf – kompletní diplomová práce
- Zadání diplomové práce.pdf – naskenované zadání diplomové práce
- Abstrakt_cz.pdf – abstrakt v českém jazyce
- Abstrakt_en.pdf – abstrakt v anglickém jazyce
- Klíčová_slova.pdf – klíčová slova v českém
- Key_words.pdf – klíčová slova v anglickém jazyce
- A – data, model a grafy pro scénář A
- B – data, model a grafy pro scénář B
- C – data, model a grafy pro scénář C
- D – data, model a grafy pro scénář D
- Operace – záznam naměřených dat z operací
- OHDC_inicial_funkce.m – iniciační funkce pro přepočítání OHDC křivky spustitelná v programu *MATLAB*
- rsquare.m – Funkce pro výpočet koeficientu determinace spustitelná v programu *MATLAB*
- spotreba_teplota.m – funkce pro výpočet spotřeby kyslíku na základě teploty spustitelná v programu *MATLAB*

Příloha B: Záznamový arch

