



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE
FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Analýza vlivu frakce kyslíku ve ventilační směsi na saturaci arteriální krve kyslíkem u novorozence

Analysis of the influence of oxygen fraction in the gas mixture on arterial blood oxygen saturation in newborns

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínský inženýr

Autor diplomové práce: Bc. Leoš Tejkl

Vedoucí diplomové práce: Ing. Petr Kudrna, Ph.D.

Kladno 2018

Katedra biomedicínské techniky

Akademický rok: 2017/2018

Zadání diplomové práce

Student: **Bc. Leoš Tejkl**
Studijní obor: Biomedicínský inženýr
Téma: **Analýza vlivu frakce kyslíku ve ventilační směsi na saturaci arteriální krve kyslíkem u novorozence**
Téma anglicky: Analysis of the influence of oxygen fraction in the gas mixture on arterial blood oxygen saturation in newborns

Zásady pro vypracování:

Navrhněte a realizujte laboratorní experiment s cílem zjistit, jaká je prodleva změny frakce kyslíku ve ventilačních systémech CPAP nebo HFHHNC při změně nastavení frakce kyslíku na ventilátoru v závislosti na aktuálním průtoku plynu patientským okruhem a nastaveném ventilačním módu (pouze u CPAP). Změřte a analyzujte data z průběhu apnoických stavů novorozenců, jejichž respirační funkce jsou podporovány CPAP nebo HFHHNC. Zjistěte, jaká byla odezva organismu na navýšení frakce kyslíku ve ventilační směsi. Na základě získaných experimentálních dat, vlastních klinických pozorování a odborné literatury optimalizujte model vlivu frakce kyslíku ve ventilační směsi na saturaci arteriální krve kyslíkem při podpoře dýchání novorozence.

Seznam odborné literatury:

- [1] Rafl, J., Kulhanek, F., Kudrna, P., et al., Response time of indirectly accessed gas exchange depends on measurement method, *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*, 2017, doi:10.1515/bmt-2017-0070
[2] John G. Webster, *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*, ed. 6, Wiley, 2006, ISBN 978-0-471-26358-6

Vedoucí: Ing. Petr Kudrna, Ph.D.
Konzultant: Ing. Jakub Ráfl, Ph.D., Thomas E. Bachman, M.Sc.

Zadání platné do: 20.09.2019

.....
vedoucí katedry / pracoviště

.....
děkan

V Kladně dne 19.02.2018

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Analýza vlivu frakce kyslíku ve ventilační směsi na saturaci arteriální krve kyslíkem u novorozence“ 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).

V Kladně dne 18. 5. 2018

.....

Bc. Leoš Tejkl

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval vedoucímu své diplomové práce, Ing. Petru Kudrnovi, Ph.D., za odbornou pomoc, věcné rady a připomínky, které mi velmi pomohly nejen při tvorbě této diplomové práce. Také děkuji svému konzultantovi Ing. Jakubu Ráflovi, Ph.D., za pomoc a oporu při práci na matematickém modelu a Thomasu E. Bachmanovi, M. Sc., za odborné rady při řešení problematiky. V neposlední řadě patří velké poděkování mé rodině za to, že mi umožnili studium na vysoké škole, během kterého mě neustále podporovali.

Poděkování patří také společnosti Economedtrix (Lake Arrowhead, CA, USA) za poskytnutá klinicky naměřená data na předčasně narozených novorozencích.

Práce byla podpořena projektem „Péče o nezralé novorozence“, reg. č. CZ.2.16/3.1.00/21564, spolufinancovaným v rámci Operačního programu Praha – Konkurenceschopnost z Evropského fondu pro regionální rozvoj. Práce byla dále podpořena grantem Studentské grantové soutěže ČVUT v Praze, číslo SGS17/203/OHK4/3T/17 - Výzkum a vývoj zdravotnické techniky pro intenzivní péči a urgentní medicínu.



OPERAČNÍ PROGRAM PRAHA
KONKURENCESCHOPNOST



*Evropský fond pro regionální rozvoj
Praha & EU: Investujeme do vaší budoucnosti*

Název diplomové práce

Analýza vlivu frakce kyslíku ve ventilační směsi na saturaci arteriální krve kyslíkem u novorozence

Abstrakt

Předčasně narozené děti často trpí hypoxémií a k udržení normální hladiny kyslíku v krvi vyžadují oxygenoterapii, tedy léčbu kyslíkem. Normoxémie je udržována v požadovaném rozmezí hodnot saturace periferní krve kyslíkem (SpO_2) automaticky nebo manuálně nastavováním frakce kyslíku v inspirační směsi (FiO_2). Automatické systémy přinášejí mnoho výhod, z nichž nejdůležitější je doba v požadovaném rozmezí SpO_2 hodnot. Matematický model popisující transport kyslíku u neonatologických pacientů je cenným nástrojem k návrhu, testování, porovnání a validaci automatických zpětnovazebních algoritmů. Cílem této práce je optimalizace současného modelu na základě experimentálních dat a dostupné literatury. Dále návrh a realizace laboratorního experimentu s cílem zjistit prodlevu změny frakce kyslíku ve ventilačním systému nCPAP a HFHHNC při změně nastavení frakce kyslíku na ventilátoru v závislosti na aktuálním průtoku plynu patientským okruhem.

Práce je rozdělena do dvou částí, kde v první části je popsán laboratorní experiment, který prokázal nezanedbatelné zpoždění distribuce kyslíku ve ventilačním systému nCPAP a HFHHNC po změně frakce kyslíku na ventilátoru. Průběhy prodlevy distribuce kyslíku v závislosti na průtoku vzduchu ve ventilačním systému při zvyšování i snižování frakce kyslíku jsou popsány rovnicemi a implementovány do modelu. Díky tomu je průběh simulace při automatickém zpětnovazebním řízení věrohodnější. Ve druhé části z provedené analýzy modelu vyplynula potřeba vylepšení bloku alveolo-kapilární membrány. Nově je popsána pomocí difuzního koeficientu, který ovlivňuje tok kyslíku z alveolu do plicní kapiláry. Řešení s difuzním koeficientem se více přibližuje fyziologickému procesu výměny kyslíku přes alveolo-kapilární membránu a vylepšuje dynamickou odezvu modelu. V rámci optimalizace modelu byl změněn typ solveru matematických výpočtů. Správná funkce modelu s provedenými změnami byla ověřena při porovnání SpO_2 na výstupu modelu s naměřenými daty na neonatologických pacientech s R^2 až 0,87.

Klíčová slova:

Matematický model, neonatologický pacient, transport kyslíku, alveolo-kapilární membrána, respirační podpora.

Master's Thesis title

Analysis of the influence of oxygen fraction in the gas mixture on arterial blood oxygen saturation in newborns

Abstract

Premature infants often suffer from hypoxemia and require oxygen therapy to maintain normal blood oxygen level. Normoxemia is maintained in the desired target range of the peripheral oxygen saturation (SpO_2) automatically or manually by an adjustment of the fraction of oxygen in the inhaled gas mixture (FiO_2). Automatic closed-loop systems for control of oxygenation have many advantages; most importantly the longer time for that SpO_2 is kept in the target area. A mathematical model of neonatal oxygen transport was proposed that could be a useful tool for design, validation, and comparison of the automatic control algorithms. The aim of this work is the optimization of the current model based on the experimental data and literature. The second aim is the design and realization of a laboratory experiment to determine time delay of O_2 delivery after a change of FiO_2 during the nCPAP and HFHHNC respiratory support according to actually flow of gas mixture.

The work is divided into two parts. First, the laboratory experiment is described and shows not negligible time delay of O_2 delivery in ventilatory system nCPAP and HFHHNC after a change of FiO_2 . The time delay of O_2 delivery according to flow is described by functions and implemented into the model for episodes of FiO_2 increase and decrease. This allow more realistic performance of the model during simulations of closed-loop control of oxygenation. Second, requirements on the enhancement of the alveolar-capillary membrane emerged from the analysis of the current model. The description is based on the diffusion coefficient, which affects the O_2 flow from the alveolus to the pulmonary capillary. This solution closely follows physiological process of O_2 transport and improves the dynamic response of the overall model. As part of the model optimalization it was the computing solver changed. The updated model was verified by comparing the SpO_2 output of the model with clinical data; R-squared as high as 0,87 was reached.

Key words:

Mathematical model, premature infant, oxygen transport, alveolar-capillary membrane, respiratory support.

Obsah

Seznam zkratk	9
Seznam symbolů	10
1 Úvod	12
1.1 Cíle práce	14
1.2 Přehled a uspořádání práce	14
2 Současné technologie pro podporu neonatologických pacientů	15
2.1 Řízení oxygenace organismu	15
2.2 Automatické řízení frakce kyslíku ve ventilační směsi	16
2.3 Přehled ventilátorů s automatickým zpětnovazebním systémem FiO ₂ -SpO ₂	18
2.3.1 AVEA, Carefusion - CLiO ₂	18
2.3.2 Fabian, ACUTRONIC - PRICO	19
2.3.3 HAMILTON, Hamilton - INTELLiVENT-ASV	20
2.4 Neinvazivní ventilační režimy pro CLiO ₂ , PRICO a INTELLiVENT-ASV	21
2.4.1 CPAP	21
2.4.2 HFHHNC	23
2.5 Dostupné pulzní oxymetry	24
2.5.1 Masimo	24
2.5.2 Nihon Kohden	26
2.5.3 Nellcor	27
3 Analýza současného stavu modelu	28
4 Zpoždění distribuce O₂ do organismu po změně frakce kyslíku	32
4.1 Uspořádání laboratorního experimentu	32
4.2 Výsledky	36
4.2.1 Naměřená zpoždění pro nCPAP a HFHHNC	36
4.2.2 Implementace zpožďovacího členu do modelu	40
4.2.3 Ověření funkce zpožďovacího členu v modelu	44
4.3 Diskuze	46

5	Úpravy modelu vlivu frakce kyslíku na stav neonatologického pacienta	48
5.1	Metody	49
5.1.1	Nastavení parametrů matematického řešení simulace	49
5.1.2	Popis přenosu kyslíku přes alveolo-kapilární membránu	50
5.1.3	Implementace alveolo-kapilární membrány do modelu	52
5.1.4	Porovnání s daty z klinické praxe	54
5.2	Výsledky	54
5.3	Diskuze	56
5.3.1	Případová analýza s Fathabadiho daty	57
6	Diskuze	60
7	Závěr	62
	Reference	63
A	Obsah přiloženého CD	70
B	POSTER 2018: příspěvek na konferenci	71

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR
SpO ₂	Saturace periferní krve kyslíkem
FiO ₂	Frakce kyslíku ve vdechované ventilační směsi
CPAP	Pozitivní tlak kontinuálně dodávaný do dýchacích cest (Continuous Positive Airway Pressure)
HFHNC	Vysokoprůtočná zvlhčená směs dodávaná nosní kanylou (High Flow High Humidity Nasal Cannula)
BPD	Bronchopulmonální dysplázie
NICU	Neonatologická jednotka intenzivní péče (Neonatal Intensive Care Unit)
OHDC	Disociační křivka hemoglobinu pro přepočet parciálního tlaku kyslíku na saturaci krve kyslíkem (OxyHemoglobin Dissociative Curve)
PID	Proporčně integračně derivační regulátor
CLiO ₂	Closed-Loop Inspired Oxygen Control
PRICO	Predictive Intelligent Control of Oxygenation
HFNC	Vysokoprůtočná směs dodávaná nosní kanylou (High Flow Nasal Canula)
ASV	Adaptivní podpůrná ventilace (Adaptive Support Ventilation)
PEEP	Pozitivní tlak na konci výdechu (Positive End Expiratory Pressure)
RDS	Syndrom dechové tísně (Respiratory Distress Syndrome)
nCPAP	Kontinuální přetlak dodávaný nosní dutinou
BiPAP	Dvouúrovňový režim pozitivního kontinuálního přetlaku v dých. cestách
NIPPV	Neinvazivní/nosní přerušovaná ventilace pozitivním přetlakem (Noninvasive/Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation)
SET	Technologie extrakce signálu (Signal Extraction Technology)
APOD	Adaptivní detekce vyšetřování (Adaptive Probe Off Detection)
nHFV	Namodulovaná vysokofrekvenční ventilace na nCPAP (Nasal High Frequency Ventilation)
SNIPPV	Synchronizovaná přerušovaná ventilace pozitivním přetlakem podávaná nosní dutinou (Synchronized Nasal Intermittent Positive Pressure Vent.)
Hi-VNI	Vysokorychlostní nosní insuflace (High Velocity Nasal Insufflation)
SS	Velikost časového kroku (Step Size)
SIMV	Synchronizovaná občasná zástupová ventilace
HR	Srdeční frekvence
RR	Dechová frekvence
HbA	Dospělý hemoglobin
HbF	Dětský hemoglobin

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
T_cPO_2	mmHg	Tkáňový parciální tlak kyslíku
T_cPCO_2	mmHg	Tkáňový parciální tlak oxidu uhličitého
P_aO_2	mmHg	Parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
P_aCO_2	mmHg	Parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi
FiO_2	-	Frakce kyslíku ve vdechované ventilační směsi
SpO_2	%	Saturace periferní krve kyslíkem
SaO_2	%	Saturace areteriální krve kyslíkem
$PetCO_2$	mmHg	Parciální tlak oxidu uhličitého na konci výdechu
$p_{atm}O_2$	mmHg	Parciální tlak kyslíku v atmosféře
$p_M O_2$	mmHg	Parciální tlak kyslíku v ústech
$p_T O_2$	mmHg	Parciální tlak kyslíku v průdušnici
$p_B O_2$	mmHg	Parciální tlak kyslíku v průduškách
$p_A O_2$	mmHg	Parciální tlak kyslíku v alveolech
$p_c O_2$	mmHg	Parciální tlak kyslíku v plicních kapilárách
$p_a O_2$	mmHg	Parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
$p_v O_2$	mmHg	Parciální tlak kyslíku ve venózní krvi
$sFiO_2$	-	Nastavená frakce kyslíku v inspirační směsi
$mFiO_2$	-	Měřená frakce kyslíku v inspirační směsi
$t_{delayU1}$	s	Časové zpoždění při zvyšování FiO_2 o 10 %
$t_{delayD1}$	s	Časové zpoždění při snižování FiO_2 o 10 %
$t_{delayU3}$	s	Časové zpoždění při zvyšování FiO_2 o 30 %
$t_{delayD3}$	s	Časové zpoždění při snižování FiO_2 o 30 %
$t_{delayUp}$	s	Průměrné časové zpoždění při zvyšování FiO_2
$t_{delayDp}$	s	Průměrné časové zpoždění při snižování FiO_2
f	L/min	Průtok
F_{insp}	L/min	Průtok, o který je navýšen BiPAP
V/\dot{Q}	-	Poměr ventilace a perfuze
p_xO_2	mmHg	Parciální tlak kyslíku v konkrétním místě x
p_x	mmHg	Velikost tlaku v konkrétním místě x
FO_2	mL/s	Tok kyslíku
κ	mL/s/mmHg	Difuzní koeficient
FB_{PC}	mL/s	Průtok krve plicní kapilárou
FB	mL/s	Celkový průtok krve
FB_{S3}	mL/s	Průtok krve pravo-levým zkratem
$S3$	-	Pravo-levý zkrat, podíl zkratu

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

1 Úvod

První nádech po narození je ten nejtěžší v životě [1]. Novorozenec se po porodu adaptuje na dýchání okolního vzduchu. V matčině těle probíhá výměna plynů společně s veškerým zásobováním pomocí placenty. Proces změny příjmu plynů není vůbec jednoduchý a zahrnuje mnoho fyziologických dějů. Plná respirační adaptace na vnější prostředí mimo matčinu dělohu trvá týdny [1, 2].

Dýchací systém se skládá z plic, dýchacích cest, dýchacích svalů hrudníku a bránice. Respirační soustava poskytuje okysličení organismu z vnějšího prostředí. Současně eliminuje přebytečný oxid uhličitý z krve. Správný anatomický vývoj dýchacího systému je nezbytný pro celkovou respirační funkci u novorozence. Společně s histologickým a biochemickým dozráváním plic zajišťuje vhodnou fyziologickou funkci při narození [1, 3].

Předčasně narozené děti mohou trpět ne zcela vyvinutým dýchacím systémem a proto je pro ně spontánní dýchání komplikované a nedostatečné [3]. V současné době je stále větší množství případů předčasně narozených dětí, které se podaří zachránit. Podle Zdravotnické ročenky České republiky, kterou vydává ÚZIS se v roce 2016 narodilo celkem 1278 dětí, jejichž porodní hmotnost nedosahuje ani 1500 g [4].

Současný práh viability se u předčasně narozených dětí pohybuje mezi 22. – 24. týdnem, kdy se hmotnost novorozence pohybuje okolo 500 g. Je však zásadně ovlivněna faktory individuálního vývoje, porodní váhou, pohlavím nebo zralostí plic. Po domluvě odborné komunity je ve většině vyspělých zemí resuscitace a intenzivní péče povinná od 26. týdne, protože děti narozené v tomto termínu mají vysoké šance na přežití. Při tomto rozhodování je nutný komplexní pohled lékařů zahrnující fyziologické funkce novorozence a etickou zodpovědnost [5, 6].

Rozhodnutí závisí na fyziologických procesech, které připraví novorozence k samostatnému přežití. Hlavní problém je v oblasti dýchacího a kardiovaskulárního systému, na kterém je závislá výměna plynů, která souvisí s oxygenací organismu a udržením acidobazické rovnováhy výdejem oxidu uhličitého [3]. Právě na dostatečné oxygenaci závisí vývoj plic, ostatních orgánů a hlavně mozku [7].

Novorozenci, kteří jsou předčasně narození, velice často trpí problémy spojenými s respiračním systémem a tím i zhoršenou oxygenací z důvodu nedostatečně dovyvinuté dýchací soustavy a mozkových center, které řídí její činnost. Pak dochází k hypoxémickým stavům, které v dlouhodobé míře vážně ohrožují stav a vývoj novorozence [3, 8].

Dlouhodobým cílem je dodržení správné hodnoty koncentrace kyslíku v krvi, tzv. normoxémie. Normoxémie je základním předpokladem pro aerobní metabolismus [8]. Mnohé studie se zabývaly správným nastavením parametrů pro udržení požadované hodnoty saturace periferní krve kyslíkem SpO_2 , která se monitoruje pomocí pulzních oxymetrů. Přesto, že se někteří autoři shodují na určitém rozmezí hodnot saturace periferní krve kyslíkem u předčasně narozených novorozenců, neexistuje jediná správná hodnota, kterou by bylo možné použít univerzálně.

V dostupných publikacích je hodnota SpO_2 uváděna jako doporučená v určitém rozmezí hodnot [9]. Podle doporučených postupů v neonatologii podle České neonatologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně je doporučené rozmezí saturace krve kyslíkem u novorozenců s nízkou a extrémně nízkou porodní hmotností (24. – 30. gestační týden) v rozmezí 85 % až 92 % [10]. I přes snahy udržení normoxémie dochází ke stavům nedostatečného okysličení organismu, nebo naopak zbytečného překysličování.

Hypoxémie, čili snížená koncentrace kyslíku v krvi způsobuje nedostatečnou oxygenaci tkání, zpomalení vývoje, zvýšenou plicní hypertenzi a také znovuotevření Bottalovy dučeje, která se ihned po porodu uzavírá, aby nedocházelo k mísení arteriální a venózní krve [3, 8]. Problém koncentrace kyslíku v krvi u novorozenců souvisí s bradykardií, tedy zpomalenou srdeční činností. A také s hypoventilací, která může přecházet v apnoické pauzy, které vedou k hypoxemii [2, 11]. Apnoická pauza je zástava samovolného dýchání na dobu delší než 20 sekund [3].

Léčba je prováděna podáváním suplementárního kyslíku a přistupuje se k ní pouze u prokazatelné hypoxémie. Aplikuje se při poruchách dýchání, oběhu, prokrvení a snížené hodnotě parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi pod 45 mmHg [10].

Dávkování kyslíku se vyjadřuje jako frakce kyslíku ve ventilační směsi medicínálních plynů, tedy FiO_2 , kdy je za normálních podmínek v okolním vzduchu obsaženo 21 % kyslíku [10]. Možnosti podání jsou inhalační zejména u jedinců, kteří jsou schopni spontánního dýchání, kdy se do inkubátoru, maskou nebo nostrilami zvyšuje procentuální zastoupení kyslíku. U novorozenců, kteří nezvládnou dýchat bez podpory se podává insuflačně ve spojení s některým z ventilačních režimů jako je CPAP (Continuous Positive Airways Pressure = pozitivní tlak kontinuálně dodávaný do dýchacích cest), HFHNC (High Flow High Humidity Nasal Cannula = vysokoprůtočná směs podávaná nosní kanylou) nebo klasická mechanická ventilace. Cílem této léčby je zajistit správné zásobení organismu kyslíkem a zároveň nevyvolat hyperoxémii, která může nastat nesprávně vedenou léčbou [7, 10].

Hyperoxémie způsobuje zvýšené množství volných kyslíkových radikálů, čili zvýšené riziko oxidačního stresu [12]. Poškozuje plíce a způsobuje chronické onemocnění bronchopulmonální dysplasii (BPD) [12]. Dále působí negativně na vývoj nervového systému a tvoří problémy se sítnicí [2, 13]. Právě retinopatie, oslepující onemocnění předčasně narozených dětí, je jedním z nejčastějších ukazatelů nesprávně vedené léčby kyslíkem [13].

Zvýšená frakce kyslíku ve ventilační směsi může vést k chronickým plicním poruchám, protože dochází ke špatnému vývoji plicních alveolů. Za normálních okolností se zvyšuje jejich aktivní plocha, podle potřeb organismu [3]. Proto je nutné správné nastavení oxygenace organismu a udržení normoxémie v úzkém rozmezí hodnot. Normoxémie je u předčasně narozených dětí udržována manuálním nebo automatickým nastavováním FiO_2 .

Automatické zpětnovazební řídicí systémy mají rychlejší odezvu a často udržují správné rozmezí SpO_2 hodnot po delší čas. Vývoj, testování, validace a porovnání nových algoritmů řídicích oxygenaci novorozence přináší technické, bezpečnostní a etické problémy. Proto jsou

využívány matematické modely, u kterých nehrozí bezpečnostní rizika a není potřeba schválení etické komise. Martínek ve své diplomové práci [14] implementoval matematický model oxygenace předčasně narozených dětí podle modelu Morozoffa [15] a vylepšil jej v mnoha ohledech. Nicméně, model nevykazuje očekávanou dynamickou odezvu a nezahrnuje další nezanedbatelné komponenty týkající se distribuce kyslíku a oxygenace novorozence.

1.1 Cíle práce

Cílem této diplomové práce je optimalizace modelu, která bude vycházet ze získaných experimentálních dat, klinického pozorování novorozenců a odborné literatury. Dále bude navrhnout a realizován laboratorní experiment pro zjištění prodlevy změny frakce kyslíku ve ventilačním systému CPAP a HFHHNC při změně nastavení frakce kyslíku v závislosti na průtoku plynu patientským okruhem a režimu v případě CPAP podpory. Prodleva změny frakce kyslíku pro ventilační režim CPAP bude implementována do současného modelu. Chování modelu bude ověřeno porovnáním s naměřenými klinickými daty na předčasně narozených novorozencích.

1.2 Přehled a uspořádání práce

Výše je všeobecný úvod, ve kterém jsou shrnuty potřeby předčasně narozených neonatologických pacientů. Dále je práce rozčleněna na jednotlivé části podle zadání diplomové práce. Ve druhé kapitole jsou popsány současně dostupné technologie pro podporu neonatologických pacientů. Třetí kapitola popisuje analýzu současného stavu modelu a návrhy k jeho vylepšení. Ve čtvrté kapitole je popsán laboratorní experiment vývoje prodlevy frakce kyslíku ve ventilačním systému nCPAP a HFHHNC při nastavení frakce kyslíku na ventilátoru v závislosti na aktuálním průtoku plynu patientským okruhem a nastaveném ventilačním módu včetně výsledků a implementace zpoždovacího členu distribuce kyslíku k pacientovi do modelu. Čtvrtá kapitola popisuje návrh a realizaci vylepšení modelu a analýzu výsledků v porovnání s experimentálně získanými daty. Poslední kapitoly obsahují souhrnnou diskuzi a závěr diplomové práce.

2 Současné technologie pro podporu neonatologických pacientů

Cílem terapií zvyšujících množství kyslíku ve ventilační směsi je dlouhodobé nastavení normoxémie a udržení rovnováhy mezi dodávkou a spotřebou kyslíku v organismu [7]. Kyslík je distribuován krví a je z 98 % navázán na hemoglobin. V minimálním množství se vyskytuje samovolně rozpuštěný v plazmě [3].

2.1 Řízení oxygenace organismu

Kontinuální monitorování saturace periferní krve kyslíkem se provádí pomocí pulzních oxymetrů [10]. Jedná se o neinvazivní optickou metodu fungující na principu absorpce červeného a infračerveného světla skrz periferní tkáň s pulzatilním krevním tokem, kde se právě podle útlumu jednotlivých spektrálních složek světla určuje hodnota saturace periferní krve kyslíkem SpO_2 [16]. Toto měření však skýtá mnohá omezení, která zahrnují pohybové artefakty, nepřesné měření na slabě prokrvených periferních tkáních a nastavení kalibrace měření na zdravých jedincích [17]. Více o pulzních oxymetrech v samostatné kapitole 2.5 Dostupné pulzní oxymetry.

Zároveň není jednoznačně určené rozmezí SpO_2 , ve kterém by se měly předčasně narozené děti nacházet [8]. Používané rozmezí vychází z místních standardů a dostupných poznatků [10]. Touto problematikou se zabývaly mnohé studie, například [8], kde Lakshminrusimha a kolektiv snížili horní hranici a snažili se udržet hodnotu SpO_2 v rozmezí 85 % až 89 %. Jednalo se o multicentrickou studii a bylo zjištěno, že v tomto rozmezí nedochází k retinopatii, ale došlo ke zvýšení pravděpodobnosti vzniku nekrotizující enterokolitidy a ke zvýšenému riziku pulmonární hypertenze [8]. Další práce [9] Huizinga a kol. se zaměřila na internetový průzkum NICU (Neonatal Intensive Care Unit = neonatologické jednotky intenzivní péče). Do výzkumu se zapojilo 193 NICU ve 27 zemích s 8590 novorozenci mladšími 28 týdnů. Z výzkumu vyplynulo, že nejčastěji používaný rozsah je 90 – 95 % [9].

Claure ve své práci [18] zveřejnil publikované cílové hodnoty SpO_2 za poslední roky od různých autorů. Trend, který je možné ve zveřejněných hodnotách pozorovat, popisuje postupné snižování cílové hranice. V 90. letech byla hranice SpO_2 okolo 95 %, po roce 2010 se nachází na hranici 90 % [18].

Dále se kontinuální monitorace provádí pomocí tkáňového parciálního tlaku kyslíku $TcPO_2$, ačkoliv tato metoda není tak častá jako pulzní oxymetrie. Sandberg a kolektiv ve své studii [19] porovnávali hodnoty $TcPO_2$ a $TcPCO_2$ s hodnotami měřeními z odebírané arteriální krve u předčasně narozených novorozenců. Průměrný rozdíl mezi těmito měřeními byl malý a klinicky přijatelný pro neonatologické jednotky intenzivní péče. Autoři studie doporučují transkutánní měření jako cenný doplněk monitorování krevních plynů i u dětí s nízkou porodní hmotností [19, 20].

Nejpřesnější, ale zároveň invazivní metodou zjišťování aktuálního stavu krevních plynů novorozence je odebírání arteriální krve pro analýzu. Jedná se hlavně o parciální tlak kyslíku

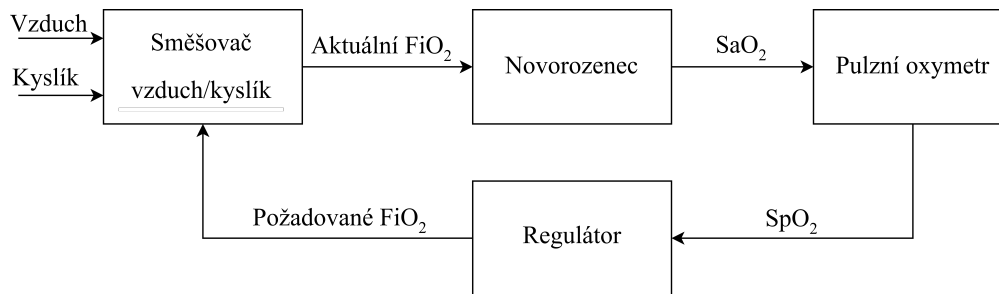
v arteriální krvi PaO_2 a parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi $PaCO_2$. Měření neprobíhá kontinuálně, ale odběry se provádějí po 4 až 6 hodinách vzhledem ke stavu novorozence. Z těchto hodnot není možné vyčíst průběh apnoických pauz, nebo příhody před a po zvyšování frakce kyslíku [20].

Vztahem mezi hodnotou SpO_2 a PaO_2 se zabývala studie Castilla a kolektivu [21], která se zabývala přijatelným rozsahem pro novorozence na kyslíkové podpoře a zároveň porovnávala oba tyto parametry. Dle této studie je optimální rozmezí SpO_2 mezi 85 % až 93 %, kde se pohybuje hodnota PaO_2 mezi 40 až 80 mmHg, medián je 54 mmHg. Toto rozmezí SpO_2 je přijatelné a nepředstavuje zvýšené riziko pro novorozence [21]. Přepočtení hodnot saturace krve kyslíkem a parciálního tlaku kyslíku se provádí pomocí OHDC (Oxyhemoglobin Dissociative Curve = disociační křivka hemoglobinu). Její podobu pro použití v počítačových programech definoval Kelman [22].

Metodicky starším postupem pro udržení normoxémie je manuální nastavování hodnoty FiO_2 podle aktuální hodnoty oxygenace organismu měřené pulzními oxymetry, hodnotou SpO_2 . Tato metoda není příliš efektivní, protože během manuálního nastavování je pacient mimo požadované rozmezí až 40 % času. Zároveň je při manuálním nastavování nastavena vyšší hodnota frakce kyslíku po delší časový úsek, než je nutné. Manuální nastavování FiO_2 představuje značnou časovou zátěž pro obsluhu, protože ke změnám dochází až 113krát během 24 hodin, kdy obsluhující personál může věnovat svou péči dalším důležitým úkonům. Neopomenutelným problémem je časová prodleva mezi zjištěním desaturační příhody s potřebou navýšení frakce kyslíku v inspirační směsi a samotnou realizací personálu, nejčastěji zdravotní sestřičky, která FiO_2 upraví. Právě v těchto případech dochází k nastavení vyšší frakce, než je pro novorozence nutné [18]. Proto se od 70. let minulého století vyvíjejí automatické zpětnovazební systémy pro řízení dávkování FiO_2 [18, 20, 21].

2.2 Automatické řízení frakce kyslíku ve ventilační směsi

Automatické řízení frakce kyslíku ve ventilační směsi je možné provádět pouze s přístroji, které disponují elektromechanickým směšovačem kyslíku a vzduchu. Přístroje s čistě mechanickým nastavováním frakce není možné použít pro automatický systém. Snahou je docílit normoxémie, která se u předčasně narozených novorozenců podle Soly nebo Morozoffa nachází v rozmezí 85 – 95 % SpO_2 [23, 24]. Současným cílem je maximální snížení hodnoty FiO_2 tak, aby novorozenec netrpěl nedostatkem kyslíku [18]. Na obrázku 2.1 je znázorněno schéma automatického systému řízení oxygenace, které se skládá ze čtyř hlavních bloků: elektromechanický směšovač kyslíku a vzduchu, neonatologický pacient, pulzní oxymetr a regulátor neboli řídicí člen, který vyhodnocuje saturaci kyslíku v periferních tkáních a z těchto dat vyhodnocuje nastavení požadovaného množství kyslíku dodávaného pacientovi [23].



Obrázek 2.1: Automatický systém oxygenace neonatologického pacienta. Převzato a upraveno z [23].

Studie Urschitze a kol. [25] se zabývá vývojem automatického zpětnovazebního systému pro řízení FiO_2 . Pro ověření systému byla provedena náhodná křížová studie na 12 předčasně narozených dětech. Popisují 11% zvýšení podílu času stráveného v požadovaném rozmezí v automatickém režimu se zpětnou vazbou oproti manuálnímu režimu. Došlo k výraznému snížení frekvence a trvání hyperoxémických epizod. A významně se snížila pracovní vytíženost personálu při zapojení automatické regulace FiO_2 až o 89 % [25].

Práce Claura [18] také popisuje vývoj automatických systémů oproti manuálnímu nastavování. Je zde porovnáván čas strávený v požadovaném rozmezí SpO_2 při manuální a automatické kontrole. Data jsou shrnuta z článků za posledních 30 let a již v 80. letech minulého století byl pomocí automatického řízení znatelný rozdíl ve prospěch automatických systémů, až o třetinu času stráveném v požadovaném rozmezí [18].

Ve snaze udržet předčasně narozené dítě v požadovaném rozmezí PaO_2 , resp. SpO_2 , jsou používány stavové, PID, adaptivní a robustní algoritmy. Cílem je omezit časové úseky strávené mimo normální rozmezí těchto hodnot. K řízení se využívá hodnota saturace periferní krve kyslíkem SpO_2 . Proto se kvalita automatického zpětnovazebního systému odvíjí od kvality signálu měřeného pulzním oxymetrem [18, 26].

Stavové regulátory pracují na principu řídicí logiky, která podle aktuálního stavu vyhodnotí požadovanou odezvu. Tedy při hypoxémii je zvýšena frakce kyslíku ve ventilační směsi. Regulátory se mohou lišit rychlostí odezvy a užívají se zejména společně se systémem CPAP. Složitější systémy využívají principy fuzzy logiky [26].

PID regulátory nastavují aktuální hodnotu frakce kyslíku podle velikosti odchylky od požadované hodnoty. Je nutné přiřadit proporční, integrační a derivační konstanty, které se nastavují experimentálně, aby byl systém stabilní s adekvátní odpovědí [26].

Adaptivní regulátory také využívají principu zpětné vazby a vyhodnocují více než jeden regulační parametr pro nastavení požadované hodnoty normoxémie [26].

Robustní regulátory jsou navrženy tak, aby i za extrémních podmínek velikých změn zůstaly stabilní [26].

Ve studii [27] byly porovnány tři řídicí algoritmy, a to stavový regulátor, PID regulátor a adaptivní regulátor, které byly aplikovány na 7 ventilovaných novorozencích. Automatické řízení bylo porovnáváno mezi sebou a také oproti manuálnímu nastavování. Všechny automatické algoritmy zvýšily dobu normoxémie oproti manuálnímu nastavení a snížily počet manuálních zásahů do FiO_2 . Adaptivní regulátor v této studii vykazoval nejlepší výkon s potřebou nejmenšího počtu ručních zásahů a nejdelším časem, 73 % z celkového času, v cílovém pásmu [27].

Automatické nastavování frakce kyslíku se musí provádět na přístrojích, které disponují elektronickou, respektive elektromechanickou regulací směšovacího systému, aby mohl být využit softwarový potenciál a aktuální data snímaná z pacienta. Dále je přehled ventilátorů, které disponují systémy s automatickým řízením.

2.3 Přehled ventilátorů s automatickým zpětnovazebním systémem FiO_2 – SpO_2

V této části jsou porovnány komerčně dostupné ventilátory, které nabízejí regulaci plynů pomocí elektromechanického směšovače a zároveň disponují módy, které jsou využitelné v prostředí neonatologických jednotek intenzivní péče. V tabulce 2.1 je výčet takových ventilátorů společně s názvem řídicího systémem a značkou pulzního oxymetru, který k automatickému řízení využívají.

Tabulka 2.1: Seznam ventilátorů s automatickým zpětnovazebním systémem a používaným pulzním oxymetrem.

Ventilátor	Zpětnovazební systém	Pulzní oxymetr
AVEA	CLiO2	Masimo-Set
Fabian	PRICO	Masimo-Set
HAMILTON-C1 neo	INTELLiVENT-ASV	Masimo/Nihon Kohden

2.3.1 AVEA, Carefusion - CLiO₂

Jedním z nejvýznamnějších zástupců ventilátorů s automatickým zpětnovazebním řízením oxygenace je AVEA (Carefusion, USA). Disponuje systémem CLiO₂ (Closed-Loop Inspired Oxygen Control) a k měření SpO_2 využívá pulzní oxymetr Masimo-Set společnosti Masimo [28].

CLiO₂ pracuje na principu PID regulátoru, který porovnává aktuální hodnotu saturace periferní krve kyslíkem SpO_2 s nastavenou požadovanou hodnotou saturace. Podle velikosti odchylky (error) nastavuje hodnotu frakce kyslíku v inspirované směsi FiO_2 tak, aby byla zachována normoxémie [28].

Algoritmus vyhodnocuje množství dodávané frakce kyslíku pacientovi pomocí čtyř faktorů, které se skládají zejména z rozdílu mezi aktuální a požadovanou hodnotou SpO_2 . Dále rych-

lostí změny SpO_2 , oblastí SpO_2 , ve které se pacient nachází (hyperoxémie, normoxémie nebo hypoxémie) a jak dlouho je SpO_2 pacienta mimo požadované rozmezí [28].

Během hypoxémické periody novorozenců je navýšena frakce kyslíku FiO_2 proporcionálně k velikosti rozdílu měřené hodnoty od požadované hodnoty SpO_2 . Při normoxémických periodách je hladina FiO_2 ponechána, nebo po krátké době snižována, z důvodu odvykání od zvýšeného množství kyslíku ve ventilační směsi, ale jen do té míry, aby zůstal zachován požadovaný stav normoxémie. V případě hyperoxémických stavů je pacientovi FiO_2 sníženo v závislosti na velikosti nechtěné příhody na 15 až 90 sekund tak, aby byla dodržena normoxémie [29, 30]

V nastavení přístroje jsou předdefinovaná rozmezí, ve kterých se má hodnota SpO_2 nacházet. Nižší hranice je ve výchozím nastavení na 88 %, s možným nastavením rozmezí od 80 % do 98 %. Vyšší hranice je základně na 95 % s rozmezím 82 % až 100 %. Vždy je zde možnost vlastního nastavení s přesností 1 %. Nejužší přípustné rozmezí, ve kterém se bude hodnota SpO_2 nacházet, jsou 2 % [29].

Měření SpO_2 se provádí pomocí pulzního oxymetru Masimo-Set. Pulzní oxymetrie není bezchybnou metodou při určování správné hodnoty a trpí poruchami přenosu signálu. Proto je přístroj nastaven tak, aby při těchto signálových pauzách spustil alarmy a udržoval stávající hodnotu FiO_2 nebo ji zvyšoval při měření velmi nízkých hodnot, vždy podle probíhajícího nastaveného scénáře [28, 29].

2.3.2 Fabian, ACUTRONIC - PRICO

Automatický systém kontroly oxygenace organismu, kterým disponují všechny ventilátory Fabian (ACUTRONIC Medical Systems AG, Švýcarsko) nese název PRICO (Predictive Intelligent Control of Oxygenation) [31]. Ventilátory Fabian jsou dětské ventilátory. Stejně jako výše zmíněný systém CLiO₂ využívá PRICO pro měření saturace periferní krve kyslíkem pulzní oxymetr Masimo-Set [32].

PRICO je podle výrobce nejmodernějším vyvinutým algoritmem pracujícím na principu stavových regulátorů, tedy regulátorů s řídicími pravidly. Vyhodnocuje jednotlivé kroky a epizody bez manuálních zásahů obsluhy, ze kterých vytváří rozhodnutí o dávkování kyslíku pacientovi. Využívá trend křivky SpO_2 pro vyhodnocení změny a doladuje hodnotu FiO_2 tak, aby nedocházelo k nežádoucím vysokým či nízkým hodnotám saturace [26].

Od června roku 2016 je systémem PRICO vybavený každý ventilátor Fabian a to ve všech dostupných ventilačních režimech. Podíl kyslíku ve ventilační směsi může nabývat hodnot 21 až 100 %. Dále tyto ventilátory umožňují kyslíkový proplach, což znamená časově omezené navýšení FiO_2 pro zajištění preoxygenace [32].

Ventilátory Fabian jsou vyvinuté přímo pro novorozence a předčasně narozené děti, nejedná se tedy o ventilátor pro dospělé, které mají pouze softwarovou úpravu. Verze Fabian HFO nabízí dokonce možnost vysokofrekvenční oscilační ventilace společně se zapnutým systémem

PRICO. Malý ventilátor Fabian Therapy Evolution je zkonstruován pro neinvazivní ventilační podporu novorozenců, nabízí režimy CPAP a kyslíkovou terapii pomocí HFNC (High Flow Nasal Canula = vysokorýchlostná směs plynů dodávaná nosní kanylou) [32].

2.3.3 HAMILTON, Hamilton - INTELLiVENT-ASV

HAMILTON-C1 neo (Hamilton Medical AG, Švýcarsko) je univerzální plicní ventilátor vyvinutý pro neonatologické pacienty kombinující invazivní i neinvazivní ventilační režimy včetně nCPAP a kyslíkové terapie s vysokým průtokem. Nabízí tedy tlakově i objemově řízené režimy, tlakovou a objemovou podporu a také neinvazivní režimy. Ventilátor dokáže rozpoznat spontánní nádech pacienta ve všech režimech. Pro nCPAP režim je dodáván speciální nástavec, který obejme celý nos [33].

Plicní ventilátory firmy Hamilton disponují integrovaným pulzním oxymetrem firmy Masimo nebo Nihon Kohden [34]. Algoritmus, který řídí automatický zpětnovazební systém, se nazývá INTELLiVENT-ASV (Adaptive Support Ventilation = adaptivní podpurná ventilace), kde lékař nastaví požadované hodnoty $PetCO_2$ (parciální tlak oxidu uhličitého na konci výdechu) a SpO_2 . Systém pomocí řídicího algoritmu ovlivní parametry FiO_2 , $PEEP$ a také minutovou ventilaci podle fyziologických hodnot pacienta. Ventilátor nabízí integrovanou výkonnou turbínu, která je schopná vytvořit špičkový průtok až 260 L/min. To zaručuje optimální výkon i při velkých netěsnostech [35].

INTELLiVENT-ASV automaticky vybere ventilační režim, dechový objem a dechovou frekvenci tak, aby bylo dosaženo co nejmenší dechové práce podle ASV algoritmu. $PEEP$ a FiO_2 jsou nastavovány podle naměřených hodnot SpO_2 z pulzního oxymetru, který je umístěn na prstu nebo ušním lalůčku. Minutový objem je nastaven pomocí $PetCO_2$ a podle spontánní dechové frekvence pacienta [35].

Tento algoritmus je volitelně dostupný pro ventilátor HAMILTON-G5 a HAMILTON-C6 a standardně pro HAMILTON-S1. Je vytvořen pro dospělé i neonatologické pacienty [35]. Nastavení oxygenace je na principu „protokolu založeném na důkazech“, kdy ASV podle dostupných dat o pacientovi, jeho zdravotním stavu a ventilačních parametrech zvolí vhodný ventilační režim. $PEEP$ a FiO_2 je nastavováno proporcionálně podle difference mezi naměřenou a požadovanou hodnotou SpO_2 . Ventilační směs s kyslíkem je v rozmezí 30 až 100 % s krokem 1 % a hodnota $PEEP$ je 5 až 25 cmH₂O s krokem 1 cmH₂O v automatickém režimu. Při hyperoxémii dochází ke snížení FiO_2 o 5 % každých 60 s, dokud tento stav přetrvává. Při hypoxémii dochází ke zvýšení FiO_2 o 10 % každých 30 s, pokud tento stav setrvává. INTELLiVENT-ASV umožňuje také auto-recruitment manévr při kolapsu plic, kdy se na 20 s zvýší tlak až na 40 cmH₂O [36].

V následující tabulce 2.2 jsou shrnuty neinvazivní ventilační režimy, které nabízejí plicní ventilátory s automatickým zpětnovazebním systémem FiO_2 - SpO_2 s algoritmy: CLiO₂, PRICO a INTELLiVENT-ASV.

Tabulka 2.2: Neinvazivní ventilační režimy plicních ventilátorů s podporou CLiO₂, PRICO a INTELLiVENT-ASV [30, 32, 33].

AVEA (CLiO ₂)	Fabian (PRICO)	HAMILTON (INTELLiVENT-ASV)
nCPAP	nCPAP	nCPAP
BiPAP	DuoPAP	DuoPAP
-	HFNC	HiFlowO ₂

2.4 Neinvazivní ventilační režimy pro CLiO₂, PRICO a INTELLiVENT-ASV

Klasické ventilátory nabízejí invazivní ventilační režimy, které jsou rizikové nejen pro novorozence. Současným trendem je omezení invazivních ventilačních režimů na dobu nezbytně nutnou a nasazení neinvazivní ventilační podpory. Endotracheální trubice způsobují poranění dýchacích cest, tzv. endotraumata, poškození plic, zejména bronchopulmonální dysplázii, volumnotraumata (poškození objemem) nebo barotraumata (poškození tlakem). Následné poranění může vést ke vzniku infekcí, biotraumat [2].

Neinvazivní ventilační podpora se využívá při spontánním dýchání pacienta. Potíže u neinvazivní ventilace spočívají v komplikovaných fixačních technikách k pacientovi a vzniku otlačenin a nosních traumat. Podle výrobců a potřeb pacientů jsou využívány různě velké obličejové nebo nosní masky, popřípadě nostrily [37]. Dalším problémem je neznámá hodnota frakce kyslíku, kterou pacient inhaluje do plic. Není možné monitorovat, kolik ventilační směsi bylo distribuováno do plic a kolik se jí dostalo do okolí netěsnostmi systému [38].

Mezi hlavní indikace neinvazivních ventilačních režimů patří apnoické pauzy nedonošených dětí, postextubační období, tedy odvykání od invazivní ventilační podpory a pro prevenci a léčbu syndromu dechové tísně RDS [39].

2.4.1 CPAP

Standartním režimem, který nabízí většina neinvazivních ventilátorů je CPAP. U některých výrobců nese jiné označení, ale princip je zachován. Jedná se o určitou hodnotu přetlaku (jako je *PEEP*), která je distribuována pacientovi pomocí obličejových masek nebo nostril a nechává plíce, respektive alveoly otevřené, aby nedocházelo k jejich kolapsu [2, 40].

Fyziologický efekt kontinuálního pozitivního přetlaku v dýchacích cestách přispívá ke zvýšení parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi. Mezi mechanismy, kterými je toho dosahováno, patří zvýšení funkční reziduální kapacity plic, redukce velikosti shuntu (zkratu) díky vyrovnání poměru ventilace a perfuze, snížení průtočného odporu zvětšením průřezu dýchacích cest a také redukcí počtu a vážnosti apnoických pauz včetně stabilizace dechové frekvence [41].

Modifikací klasického režimu CPAP je nCPAP (Nasal Continuous Positive Pressure = kontinuální přetlak dodávaný nosní dutinou), tedy CPAP režim, který je distribuován prostřednictvím

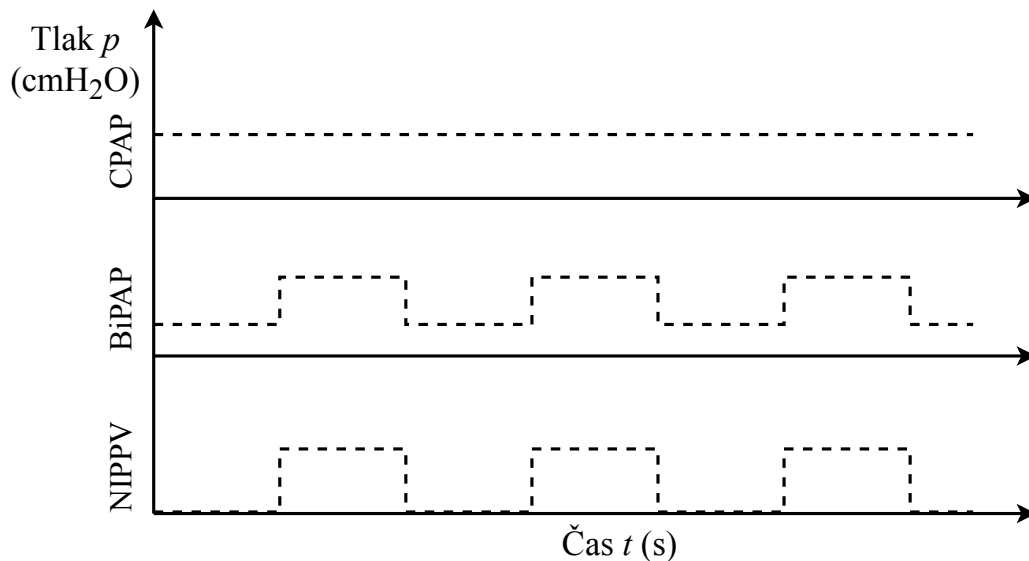
dutiny nosní a je v neonatologické péči nejrozšířenější [2]. Právě pro písmeno „n” před zkratkou CPAP mají výrobci různá vysvětlení, jako neonatologický (neonatal), neinvazivní (noninvasive) nebo nosní (nasal). Ve všech případech se jedná o stejnou technologii režimu CPAP, kdy je vzduch distribuován neinvazivně prostřednictvím nosní dutiny. Distribuce do nosní dutiny může být zprostředkována nosní maskou nebo systémem nostril, které jsou zavedeny do nosních dírek.

Fyzikálně je jev výměny plynů prostřednictvím nástavců se systémem nostril popsán Benvenisteho principem, kdy je nádech podporován pozitivním přetlakem. Výdech je ulehčován prouděním vzduchu ve speciálně tvarovaném aplikátoru odebráním vydechovaného vzduchu. Tlak je generován dvěma možnými mechanismy, změnou průtoku nebo zajištěním konstantního průtoku a změnou jiných parametrů. Typické hodnoty tlaku pro novorozence jsou v rozmezí 5 až 7 cmH₂O. Průtok se typicky pohybuje mezi 4 až 10 L/min [40, 41].

U běžného CPAP ventilátoru je nastavována hodnota požadovaného průtoku a na displeji přístroje bývá možnost odečtu velikosti daného tlaku, který je ve ventilačním okruhu. Novější verzí je možnost nastavení požadovaného pozitivního tlaku, kde je průtok automaticky variabilně nastavován podle netěsností systému tak, aby byl dodržen nastavený tlak [32].

Rozšířenou verzí těchto systémů je BiCPAP/Bilevel CPAP (Biphasis Continuous Positive Airways Pressure, Carefusion) nebo DuoPAP (Acutronic, Hamilton), podle označení jednotlivých výrobců. Všeobecně se jedná o dvouúrovňový režim pozitivního kontinuálního přetlaku v dýchacích cestách. Periodicky se střídají dvě úrovně tlaků, vyšší a nižší, ve zvoleném poměru. Režim může automaticky spolupracovat s pacientem v tzv. triggerovaném módu. Pak zvyšuje tlak při nádechu a snižuje při výdechu [2, 39].

Další modifikací je NIPPV (Noninvasive Intermittent Positive Pressure Ventilation = neinvazivní přerušovaná ventilace pozitivním tlakem), jindy také jako nIPPV, tedy nasální přerušovaná ventilace pozitivním přetlakem [42]. Přerušovaná ventilace pozitivním přetlakem se mění v průběhu dechového cyklu. Nádech je podporován jako při klasickém CPAP režimu, ale při výdechu je tlaková podpora vypnutá. Nasální, případně obličejové masky jsou používány univerzální, jedná se pouze o modalitu režimu CPAP, který může být dostupný ve ventilátoru mezi dalšími módy [43]. Na obrázku 2.2 jsou znázorněny tlakové průběhy CPAP, BiPAP a NIPPV módu kontinuálního pozitivního přetlaku v dýchacích cestách.



Obrázek 2.2: Tlakové průběhy režimů CPAP, BiPAP a NIPPV. Převzato a upraveno z [44].

Při aplikaci CPAPu musejí lékaři dbát na správné připojení pacienta. Systém musí být těsný, ale zároveň nesmí dojít k zalomení nostril. Při zalomení nostril je v okruhu indikován dosažený tlak, přičemž pacient není ventilován. Existují systémy, které drobné úniky kompenzují, například MEDIJET cca 2 L/min [40]. Nejčastějším nežádoucím účinkem je nafouknutí, dlouhodobá dilatace žaludku a gastrointestinálního systému. Proto se plyn ven z těla pacienta odvádí gastrickou sondou. Další nepříjemnosti způsobuje přefouknutí plic z důvodu využití příliš vysokého tlaku, který způsobuje snížení srdečního výdeje kvůli nedostatečnému žilnímu návratu. Nebo mechanické poškození částí obličeje, kterými je podpora podávána [2, 41].

2.4.2 HFHHNC

Jinou neinvazivní ventilační technikou je HFHHNC, tedy vysoce průtočná zvlhčená směs distribuovaná pomocí nosní kanyly, jejíž popularita roste při podpoře předčasně narozených novorozenců. Používá se jako alternativa k nCPAPu, nebo také při odvykání od tlakové podpory. Nosní kanyla je malá tenká trubička (méně než 1 cm), která je usazena uvnitř každé nosní dírky. Rozhraní aplikátoru je tedy menší, lehčí a výrazně méně poškozuje nosní přepážku, než je tomu u nCPAPu [41, 45].

Jedna z definic tohoto režimu pro neonatologické pacienty říká, že se jedná o zvlhčené a ideálně ohřáté ventilační plyny podávané nosní kanylou s průtokem v typickém rozmezí 2 až 8 L/min. HFHHNC předchází vysušování a ochlazování dýchacích cest a také zamezuje zahušťování sekretů [2].

Hlavní použití je u neonatologických pacientů při problémech s apnoickými pauzami, syndromem akutní dechové tísně a chronickými onemocněními plic. Aplikace je velmi snadná, pro

pacienta pohodlnější. HFHHNC je preferován sestrami i rodiči na neonatologických jednotkách intenzivní péče in Wilkinson a kol. [45].

Na rozdíl od režimu CPAP není u HFHHNC tlak v obvodu přímo měřen a regulován. Fyziologické účinky jsou podobné jako u nCPAPu, projevují se významným snižováním dechové práce. Nicméně některé studie ukazují, že HFHHNC nedosahuje tak dobré konzistence přetlaku při otevřených ústech pacienta [41, 45].

Pro správnou funkci každého ventilátoru s automatickým nastavováním FiO_2 je zásadní měření saturace periferní krve kyslíkem, které se provádí pomocí pulzních oxymetrů.

2.5 Dostupné pulzní oxymetry

V průběhu let bylo využíváno několika metod monitorace oxygenace organismu ve zpětnovazebním řízení oxygenace. Mezi metody v současné době již nevyužívané patří zaváděné PaO_2 elektrody, které mají invazivní charakter, a transkutánní PO_2 elektrody, kde je nutná častá kalibrace. V současné době jsou používány pulzní oxymetry. Klíčovým požadavkem na kvalitní zpětnovazební řízení je schopnost podávat kontinuální věrohodné informace o aktuální oxygenaci organismu [18].

Od kvality signálu z pulzního oxymetru a přesnosti měření SpO_2 se odvíjí nastavení FiO_2 , která má pacienta udržet v normoxémickém stavu po co nejdelší čas bez zbytečných příhod mimo požadované rozmezí. V současné době je metoda pulzní oxymetrie stále doprovázena celou řadou nepřesností, které se doposud nepodařilo odstranit. Mezi obecné zdroje chyb patří pohybové artefakty, nesprávné umístění senzoru, vstup okolního světla a také kalibrace pulzních oxymetrů na zdravých subjektech. Právě kalibrace způsobuje značné odchylky skutečné a měřené hodnoty během desaturačních příhod. U neonatologický pacientů s nízkou perfuzí je obtížné odlišit tepennou a žilní pulsaci. Mezi jednotlivými pulzními oxymetry je odchylka přibližně 2 %, která je způsobena použitím různých vyhodnocovacích algoritmů [38].

Výrobci ventilátorů s automatickým zpětnovazebním řízením využívají pulzní oxymetry Masimo a Nihon Kohden.

2.5.1 Masimo

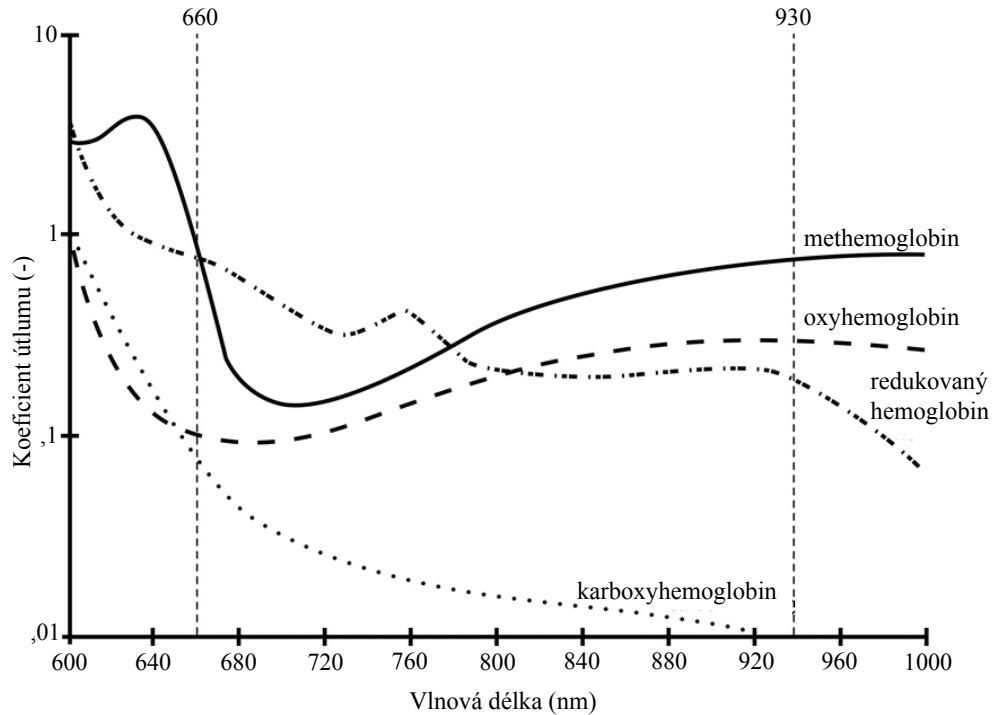
Masimo Set (Masimo Corporation, USA) je modulární pulzní oxymetr, kterým je doplněn ventilátor AVEA a Hamilton pro monitoraci SpO_2 ve zpětné vazbě a nastavení FiO_2 pro udržení normoxémie. Zkratka SET označuje technologii Signal Extraction Technology, která zahrnuje digitalizaci, filtraci a normalizaci měřeného signálu pro získání co nejlepších výsledků [29, 46].

Výrobce Masimo na svých stránkách uvádí, že pomocí své technologie překonává nedostatky běžných pulzních oxymetrů. Prokazují to studie, které sám výrobce inicioval a potvrzují vyšší citlivost i specifitu u pacientů v kritickém stavu [46].

Pulzní oxymetry Masimo Set nabízejí tři úrovně citlivosti, podle individuálních potřeb pacienta. Režim Maximum se využívá u pacientů, kde je velice obtížné měřit saturaci. Normální režim poskytuje nejlepší výsledky pro měření za standardních podmínek a je doporučen k běžné monitoraci. Třetí režim APOD (Adaptive Probe Off Detection) je nejméně citlivý, ale je vhodný pro pacienty, kde existuje riziko odpojení senzoru a časté pohybové artefakty tj. právě u pediatrických pacientů [29, 46].

Samotné hodnoty jsou před zobrazením na displeji filtrovány a průměrovány, kdy je ve výchozím nastavení perioda průměrování 8 s. Průměrovací okno je možné adaptivně upravit v nastavení přístrojů. Společnost Masimo, jako jedna z mála nechává možnost náhledu a úpravy průměrování a také prezentuje ve svých dokumentech zpracování signálu a filtraci. Alarm oznamující SpO_2 mimo požadovaný rozsah souvisí s alarmem kvality signálu, kterým je vždy doprovázen. Zpoždění alarmu je až 60 s, aby se zabránilo hlášení chybových hodnot získaných špatným signálem. Ve zkouškách důvěryhodnosti alarmů pulzní oxymetry využívající technologii Masimo Set jednoznačně zvítězily. Při testování hlásily falešné alarmy pouze ve 2 % pozorovaných případech, oproti tomu pulzní oxymetr společnosti Nellcore ve 43 % případech. Procentuální zastoupení nenahlášených epizod, tzv. zmeškaných alarmů, je u Masima 1 %, oproti tomu Nellcore vykazuje 4 % takových příhod [46].

Vlajkovou lodí firmy je Masimo Rainbow Set, který je výjimečný množstvím měřených fyziologických signálů, které dříve vyžadovaly laboratorní vyšetření nebo složitou analýzu. Vychází z klasického pulzního oxymetru Masimo Set, který využívá více než 7 vlnových délek, řadu filtrů a speciální algoritmy pomocí nichž dosahuje dobrých výsledků měření SpO_2 i při pohybu a nízké perfuzi. Kromě SpO_2 a tepové frekvence, která je odečítána z pletysmografické křivky všemi popsanými přístroji měří další parametry, které jsou dopočítány pomocí speciální kombinace algoritmů z naměřených útlumů pro všechny použité vlnové délky. Specialitou Rainbow Setu je měření perfuzního indexu (Pi), celkového hemoglobinu ($SpHb$), obsahu kyslíku ($SpOC$), indexu pletysmografické variability (PVi), obsahu methemoglobinu ($SpMet$), karboxyhemoglobinu ($SpCO$) a akustické dechové frekvence (RRa). Pomocí akustické dechové frekvence je možné detekovat apnoické pauzy. Na obrázku 2.3 jsou znázorněny průběhy měřených parametrů oxyhemoglobinu, redukovaného hemoglobinu, methemoglobinu a karboxyhemoglobinu. Společnost Masimo si nechala provést řadu studií, které potvrzují správnost a přesnost měřených dat bez nutnosti invazivního zásahu [47].



Obrázek 2.3: Graf znázorňující průběh absorbance v závislosti na vlnové délce pro oxyhemoglobin, redukovaný hemoglobin, methemoglobin a karboxyhemoglobin pro Masimo Rainbow Set. Převzato a upraveno z [47].

2.5.2 Nihon Kohden

BluPRO SPO2 (Nihon Kohden, Německo) je pulzní oxymetr, který může být používán společně s ventilátory Hamilton. Měří SpO_2 pomocí jasných diod, které jsou schopny odolat i pohybovým artefaktům [48].

Senzory Nihon Kohden se zaměřují na komfort pacienta a je k dispozici velké množství použitelných senzorů. Některé z nich jsou univerzální pro měření na prstě dospělé osoby a zároveň je lze připevnit na nohu neonatologického pacienta. Kromě senzorů pro opakované použití jsou vyráběny také senzory jednorázové, které jsou vhodné zejména pro neonatologické pacienty, kdy je možné nastavit velikost přesně podle rozměrů dětského prstu nebo nohy, v závislosti na umístění senzoru. Poté se senzor ke končetině přilepí a tím se omezí rušení pohybovými artefakty [49].

Oproti pulznímu oxymetru Masimo Set používanému také v přístrojích Hamilton BluPRO nedisponuje pulzní oxymetr Nihon Kohden pokročilým zpracováním signálu [34].

2.5.3 Nellcor

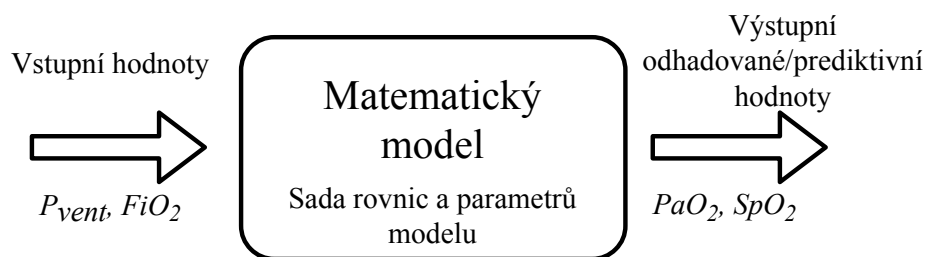
Pulzní oxymetry Nellcor (COVIDIEN AG, Medtronic, USA) nabízejí technologii OxiMax, pomocí které dochází k přesnějšímu měření při nízké perfuzi a pohybech pacienta. Digitální paměťový čip je umístěn přímo v senzoru a obsahuje všechny kalibrační a provozní charakteristiky. Nellcor se řadí mezi pohybově tolerantní pulzní oxymetry [50].

Pracují na klasickém principu dvou led diod v červené (660 nm) a infračervené (900 nm) oblasti vlnových délek světelného záření. Novinkou je senzor, který je umístěný na čele pacienta. Obecně hlava, včetně čela, je zásobena krví rychleji a nedochází ke snižování perfuze ani při poklesu teplot a změny SpO_2 se zde projevují dříve. Hlava bývá na lůžku po většinu času ve statické poloze, nedochází k tak častým změnám polohy jako je tomu u končetin, proto je toto snímání méně náchylné na pohybové artefakty [50].

Senzory Nellcor jsou v široké nabídce a to opakovaně použitelné, jednorázové lepidlo a nelepivé. Právě pro nejmenší pacienty jsou senzory s fixací na suchý zip, aby jejich citlivá pokožka netrpěla. Pulzní oxymetry Nellcor díky své technologii umístění senzoru na čele dokáží odhalit hypoxickou příhodu až o 2 s dříve než konkurenční přístroje. To má významný efekt při desaturačních příhodách během apnoických pauz [51].

3 Analýza současného stavu modelu

Modelování a simulace se využívají v celé řadě odvětví kvůli zjednodušení, názornosti a bezpečnosti procesů reálných systémů. Matematické modelování fyziologických systémů využívá interdisciplinárního propojení matematických a fyzikálních vztahů pro popis fyziologických procesů v organismu [52]. V medicíně se matematické modely využívají zejména z důvodu bezpečnosti pacientů, pro ověření nových postupů léčby. Dynamické biologické modely popisují funkce živých organismů pomocí matematických vztahů. Simulace správně vytvořených modelů dokáží předvídat vývoj onemocnění nebo průběh zdravotního stavu po aplikaci léčiva. Modely zjednodušují popis reálného systému a přesnost simulací závisí na jejich struktuře a komplexnosti, respektive na počtu a správném odhadu parametrů. Výsledky simulací jsou platné v definované oblasti stanovených podmínek. Při testování na umělých či matematických modelech není třeba schválení etické komise, lze porovnávat jednotlivé modelové scénáře mezi sebou s různým nastavením parametrů modelu. V případě experimentů na animálních modelech je souhlas etické komise zapotřebí [14, 26].



Obrázek 3.1: Schématický diagram matematického fyziologického modelu. Převzato a upraveno z [52].

Základy matematického modelování dynamických změn respiračního systému položil Grodins se svými kolegy. Na jejich poznatcích byly vyvíjeny další modely výměny plynů u dospělých osob. Modelování respirační soustavy vychází z fyziologických principů dýchání. Základní procesy lze popsat ventilací plic, přenosem plynů přes alveolo-kapilární membránu, napojením na kardiovaskulární systém včetně metabolické spotřeby kyslíku v tkáních a žilní návrat. Obsáhlé komplexní modely dokonce zahrnují řízení ventilace pomocí chemoreceptorů [53].

Je vytvořeno několik modelů popisujících transport kyslíku organismem u předčasně narozených dětí, které vycházejí z modelů pro dospělé osoby antropometrickou úpravou parametrů. Některé modely respirační soustavy byly vytvořeny jako sada kompartmentů, jiné byly vytvořeny pomocí jednoho kompartmentu.

Sands a kol. [54] vytvořili matematický model novorozence, který je dvou kompartmentový a zabývá se zejména desaturací rychlostí během apnoické pauzy. Do modelu je zahrnuta alveolo-kapilární membrána s oběhovou soustavou. Model zohledňuje zásoby kyslíku v organismu a

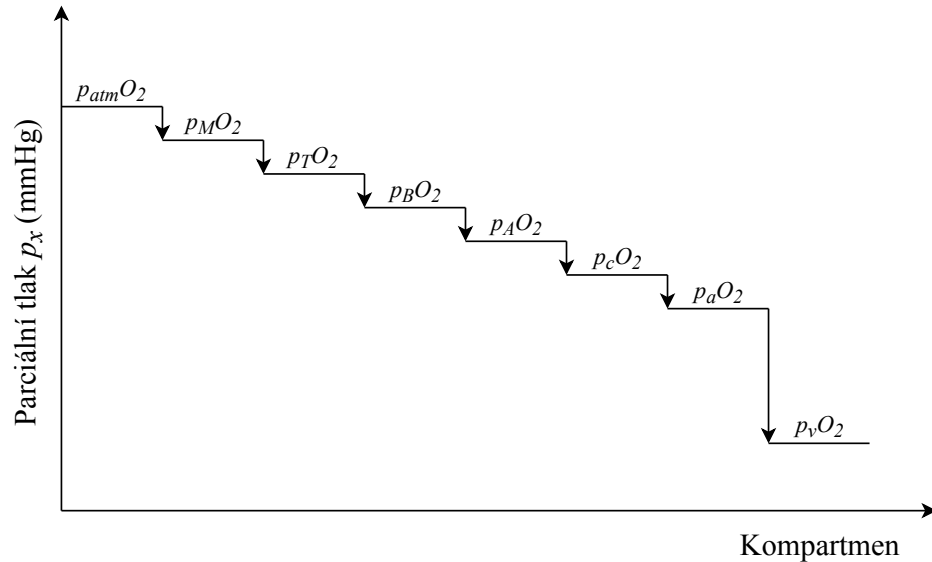
také jejich spotřebu a rychlost vyčerpání. Detailní popis je věnován dějům během apnoické pauzy v časovém sledu [54].

Morozoff a kol. [15] vytvořili model přenosu kyslíku v organismu novorozence, který vychází z modelu výměny plynů pro dospělého člověka, ale je upraven podle parametrů novorozence. Jedná se o čtyřkompartimentový model dýchacího systému. Tento model byl otestován na obecném případě, který byl popsán jako špatná výměna plynů [15].

Žádný z popsaných modelů nebyl vytvořen tak komplexně, aby dostatečně přesně simuloval poruchy výměny plynů u novorozenců včetně zahrnutí ventilační podpory a reakcí organismu na její nastavování [15, 54].

Komplexní model vytvořil Martínek ve své diplomové práci [14], kde primárně vychází z Morozoffova modelu [15]. Martínkův model se skládá ze šesti vzájemně propojených kompartmentů a popisuje vliv frakce kyslíku ve vdechované ventilační směsi F_iO_2 na saturaci arteriální SaO_2 a periferní SpO_2 krve kyslíkem u předčasně narozených novorozenců. Kompartmenty zahrnují dýchací soustavu, oběhovou soustavu, alveolo-kapilární membránu, konvenční ventilátor, nCPAP ventilátor a pulzní oxymetr. Ověření správné funkce modelu bylo realizováno pomocí experimentálně naměřených dat z pilotního experimentu [14].

Dýchací soustavou je transportován vzduch z dutiny ústní do alveol. Oběhová soustava zásobuje tkáň, respektive mitochondrie kyslíkem. Přenos plynů mezi vzduchem a krví se odehrává na alveolo-kapilární membráně. Zjednodušené schéma cesty kyslíku, tzv. kyslíková kaskáda, je na obrázku 3.2. Popisuje množství kyslíku v jednotlivých částech dýchací soustavy a jeho změny v oběhové soustavě. Parciální tlak kyslíku v alveolech je nižší z důvodů zvlhčování vzduchu v respiračním systému, mísením vdechovaného a vydechovaného vzduchu a z důvodu mrtvého prostoru. Na stejném principu fungují matematické modely, které pracují se změnami kyslíku v jednotlivých kompartmentech.



Obrázek 3.2: Zjednodušená kyslíková kaskáda. Jednotlivé hodnoty značí parciální tlak kyslíku v daném kompartimentu (písmena v indexu značí příslušný kompartiment): atm - atmosféra, M - ústa, T - průdušnice, B - průdušky, A - alveoly, c - plicní kapiláry, a - arteriální krev a v - venózní krev. Převzato a upraveno z [15].

I přes svou komplexnost Martínkův model nereaguje na dynamické změny dostatečně výrazně a rychle. Modelové průběhy byly porovnány s Fathabadiho [55] daty naměřenými na předčasně narozených novorozencích. Jedná se o odpověď SpO_2 po navýšení hodnoty FiO_2 . Parametry modelu byly nastaveny podle dostupných dat z Fathabadiho studie. Ze souboru dat byla upozorována odpověď prvního řádu s časovou konstantou definovanou pro zvyšování i snižování FiO_2 a ziskem (v práci značeno „gain“), který popisuje poměr mezi změnou FiO_2 a reakcí změny SpO_2 .

Z důvodu pomalé reakce a nízkého zisku byla provedena analýza Martínkova modelu a bylo zjištěno, že možnou příčinou je zjednodušené modelování alveolo-kapilární membrány, které nepopisuje výměnu plynů dostatečně věrohodně s ohledem na fyziologické principy. Model předpokládá úplné vyrovnání parciálních tlaků v alveolech a plicní kapiláře. Míra vyrovnání parciálních tlaků je určována jedním parametrem, který určuje o jakou část rozdílu parciálních tlaků v alveolech a venózní krvi se navýší parciální tlak kyslíku v plicní kapiláře.

Další nepřesnost, kterou zahrnují i další neonatologické modely, se týká časového zpoždění distribuce kyslíku do organismu po změně frakce kyslíku ve vdechované směsi. Zpoždění lze pozorovat u neonatologických pacientů nebo ověřit při laboratorním experimentu. O časovém zpoždění se ve své práci zmiňuje Fathabadi [55], který popisuje zvýšení SpO_2 po navýšení FiO_2 jako odezvu prvního řádu. U neonatologických pacientů pozoroval různě dlouhé prodlevy od doby počátku navýšení FiO_2 po časový okamžik, kdy začalo docházet ke změně SpO_2 [55].

Martínkův model je naprogramován v Matlabu, Simulink (Mathworks, Natick, USA). Využívá

bloky, které dovolují použít variabilní krok s kontinuálním solverem (Variable-Step Continuous Solver). To znamená, že časový krok mezi jednotlivými výpočty není konstantní, ale mění se podle dynamiky modelu. Solver s proměnným krokem zvyšuje nebo snižuje velikost kroku tak, aby splňoval nastavené tolerance chyb. Řešení s proměnným krokem může zkrátit simulační čas modelu, protože upravuje velikost kroku podle dynamiky modelu. Hlavní motivací pro změnu solveru je využití modelu pro simulace s navrhovanými automatickými systémy řízení oxygenace v reálném čase. K tomu je nutná příprava modelu pro vygenerování kódu do programového jazyka C. Pro možnost vygenerování kódu se používá řešení s pevným krokem (Fixed-Step Solver). Zároveň se při volbě solveru vybírá mezi diskretním (Discrete Solver) nebo kontinuálním (Continuous Solver). Rozdíl při použití jedné nebo druhé varianty se promítne v použitých blocích, které jsou jiné pro diskretní a kontinuální stavy. Kontinuální solvery používají numerickou integraci pro výpočet spojitých stavů, které bloky definují. Diskretní bloky jsou zodpovědné za výpočet hodnot v každém kroku.

4 Zpoždění distribuce O_2 do organismu po změně frakce kyslíku

Časové zpoždění transportu kyslíku do organismu po změně frakce kyslíku nebylo doposud v žádném neonatologickém matematickém modelu uvažováno ve smyslu implementace zpoždovacího členu. Ze studie Fathabadiho [55] a diplomové práce Kroneho [56] však plynou poznatky o nezanedbatelné době mezi změnou frakce kyslíku na přístroji a jejími projevy v organismu. Z podstaty věci je zřejmé, že zpoždění distribuce se vyskytuje z důvodu postupného zvyšování frakce kyslíku pomocí elektromechanického směšovače, který je řízen algoritmem daného výrobce ventilátoru a dále kvůli dopravnímu zpoždění v patientském okruhu přivádějícím vzduch k pacientovi. Elektromechanický směšovač je zmíněn z důvodu využití s automatickým zpětnovazebním řízením FiO_2 podle velikosti SpO_2 . Mechanický směšovač plynů musí být ovládán obsluhou, proto není žádný takový přístroj zahrnutý v experimentu.

Pro zjištění velikosti zpoždění transportu kyslíku do organismu při podpoře dýchání neinvazivní tlakovou podporou nCPAP a HFHHNC byl sestaven laboratorní experiment, díky němuž byly naměřeny hodnoty zpoždění distribuce kyslíku. Výsledné zpoždění bylo implementováno do modelu vlivu frakce kyslíku ve ventilační směsi na saturaci arteriální krve kyslíkem při podpoře dýchání novorozence.

4.1 Uspořádání laboratorního experimentu

Laboratorní experiment byl proveden na Fakultě biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze. Pro experiment bylo využito zdrojů kyslíku a vzduchu z centrálních rozvodů plynů.

V laboratorním experimentu byly použity nCPAP ventilátor a HFHHNC ventilátor, které se používají běžně v klinické praxi jako neinvazivní ventilační podpora pro předčasně narozené děti. Hlavní podmínkou byl elektromechanický směšovač plynů, tedy kyslíku a vzduchu pro získání požadované frakce kyslíku v inspirační směsi plynů. Tuto podmínku splňuje nCPAP ventilátor medinCNO a HFHHNC ventilátor Vapotherm Precision Flow Plus.

medinCNO (Medical Innovations GmbH, Německo) je všestranné nCPAP zařízení, které se používá k zajištění respirační podpory předčasně narozených dětí a novorozenců. V kombinaci s Medijet je kompaktní přístroj samostatným systémem a splňuje všechny požadavky na neinvazivní terapii nCPAP. S pěti režimy nabízí medinCNO komplexní neinvazivní podporu v neonatologii a je jediným zařízením nCPAP s nHFV (Nasal High Frequency Ventilation = Namodulovaná vysokofrekvenční ventilace na nCPAP). nCPAP je nejčastěji používaným způsobem neinvazivní respirační podpory u předčasně narozených dětí a novorozenců, kteří jsou schopni spontánně dýchat a je základem některých dalších variant, jako jsou NIPPV (Nasal intermittent Positive Pressure Ventilation = Přerušovaná ventilace pozitivním přetlakem podávaná nosní dutinou), SNIPPV (Synchronized Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation = Synchronizovaná přerušovaná ventilace pozitivním přetlakem dodávaná nosní dutinou), ApneaCPAP a nHFV. Varianta NIPPV odpovídá výše popsanému BiPAP režimu, kde

se kromě kontinuálního *PEEP* podávají dechy s pevným nastavením (úroveň tlaku, trvání a frekvence). SNIPPV je režim, který je synchronizován s pacientovým spontánním dýcháním pomocí MediTRIG. S jeho pomocí může pacient spustit asistovaný dech, který podporuje inspirium průtokem a tlakem. Apnoická pauza je zjištěna funkcionalitou MediTRIG. Výsledkem je spuštění automatické stimulace dýchání. Frekvence, úroveň tlaku a trvání dechu lze individuálně nastavit. nHFV kombinuje výhody vysokofrekvenční ventilace a neinvazivní podpory nCPAP. Možnost nastavení FiO_2 je v rozmezí 21 % až 100 % s krokem 1 %. Pracovní oblast nastavování průtoků je v rozmezí 4 – 10 L/min s maximem 17,5 L/min [40, 57].



Obrázek 4.1: Ventilátor medinCNO vlevo a systém nostril Medijet vpravo. Převzato a upraveno z [57].

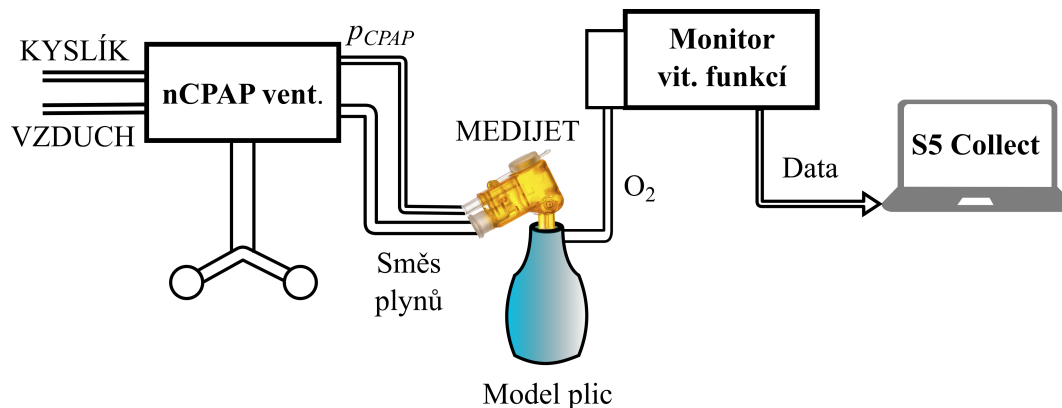
Vapotherm Precision Flow Plus (Vapotherm Inc., USA) využívá technologii Hi-VNI (High Velocity Nasal Insufflation = Vysokorychlostní nosní insufflace), díky které dokáže propláchnout horní cesty dýchací čerstvou směsí plynů až o 30 % efektivněji oproti běžným HFNC systémům. Pro Hi-VNI technologii jsou v Precision Flow Plus používány speciálně uzpůsobené nosní kanyly, které jsou úzké a dovolují snadný výdech. Před použitím se do ventilátoru umísťuje jednorázový patientský okruh, který se skládá z jednorázové vodní cesty, patrony pro přenos páry a dávkovací trubice. Samotný ventilátor nepřichází do kontaktu s vodou právě díky jednorázovému okruhu, který je připojený ke zdroji sterilní vody pro zvlhčování směsi. Pro neonatologické pacienty se využívá okruh označený červenou barvou (Low Flow = pro nízké průtoky), u kterého je možné nastavení průtoků v rozmezí 1 – 8 L/min. Okruh pro dospělé umožňuje průtok až 40 L/min. Ovládání přístroje je velice jednoduché, pomocí jednoho tlačítka se volí průtok, teplota a frakce kyslíku směsi plynů dodávané pacientovi. Teplota se nastavuje v rozmezí 33 – 43 °C s krokem 1 °C. Možnost nastavení FiO_2 je v rozmezí 21 % až 100 % s krokem 1 % [58].



Obrázek 4.2: Ventilátor Vapotherm Precision Flow Plus vlevo a systém nosních kanyl pro předčasně narozené děti (modrá barva) vpravo. Převzato a upraveno z [58].

Uspořádání přístrojů pro zjištění zpoždění distribuce kyslíku po změně FiO_2 je znázorněno na obrázku 4.3 pro případ nCPAP ventilátoru. Zapojení s HFHHNC ventilátorem bylo analogické, došlo ke změně samotného přístroje a systém nostril byl nahrazen nosní kanylou.

Na přístroji ventilační podpory byla nastavována hodnota $sFiO_2$ (set - nastavené), která se šířila ventilačním okruhem. Malá lahvička byla použita jako model pacienta, respektive jeho plic pro své podobné vlastnosti s plicemi skutečnými tak, aby bylo možné měřit množství kyslíku, a aby ventilátor nehlásil chybu rozpojeného okruhu. Směs plynů byla do modelu pacienta přiváděna pomocí systému nostril Medijet v případě nCPAP systému a pomocí nosních kanyl u HFHHNC ventilátoru Vapotherm. Množství distribuovaného kyslíku $mFiO_2$ (measure - měřené) bylo měřené pomocí modulu E-COVX patientského monitoru vitálních funkcí Carescape Monitor B650 (GE Healthcare, Velká Británie). Data z monitoru vitálních funkcí byla ukládána do počítače pomocí softwaru Datex-Ohmeda S/5 Collect software (GE Healthcare, Finsko). Analýza a vyhodnocení naměřených dat bylo prováděno v programovém prostředí Matlab (Mathworks, Natick, USA).

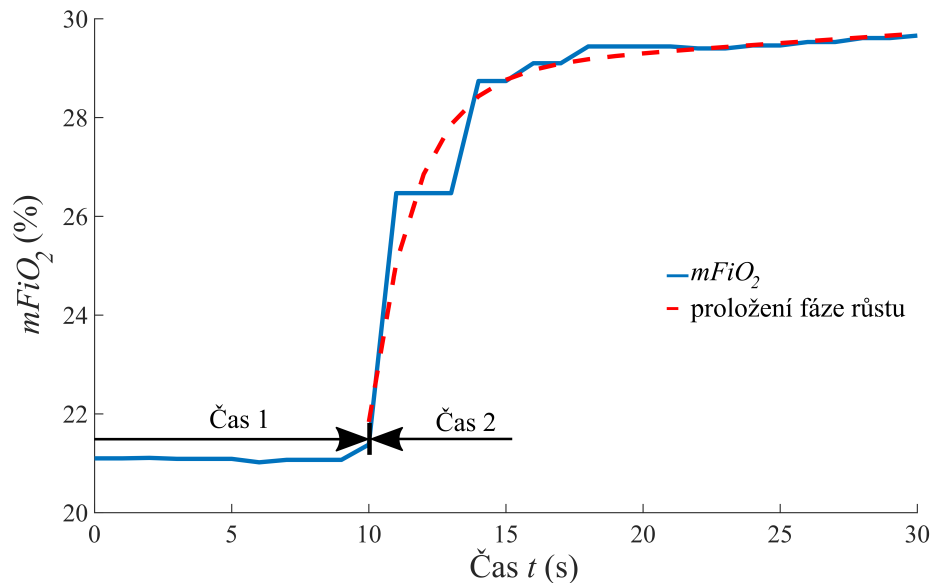


Obrázek 4.3: Schéma zapojení ventilátoru, monitoru životních funkcí a modelu plic pro měření zpoždění distribuce kyslíku po nastavené změně F_iO_2 . Na obrázku je varianta zapojení s nCPAP ventilátorem a systémem nostril Medijet.

Přípravná fáze měření byla zahájena zapojením ventilátoru ke zdroji kyslíku a vzduchu a zapnutím všech přístrojů. Samotná série měření byla započata po dosažení ustáleného stavu konstantních hodnot na displejích všech přístrojů při neměnném nastavení. Každé měření bylo zahájeno zaznamenáním časového okamžiku, kdy došlo k nastavení zvýšené frakce kyslíku na ventilátoru. Měření zahrnovalo změnu $sFiO_2$ z 21 % na 31 %, tedy ($\Delta sFiO_2 = 10$ %). Po dosažení ustáleného stavu na vyšší hodnotě frakce kyslíku bylo měřeno také zpoždění při sestupné epizodě distribuce kyslíku, tedy z 31 % na 21 %. Další série měření byla provedena pro změnu $sFiO_2$ z 21 % na 51 % ($\Delta sFiO_2 = 30$ %) a stejně tak pro snižování množství kyslíku. Zaznamenaný čas počátku změny $sFiO_2$ byl označen jako čas nula, začátek měření zpoždění distribuce kyslíku.

Měření zpoždění distribuce kyslíku bylo prováděno ve ventilačních systémech nCPAP a HFHHNC při změnách frakce kyslíku v závislosti na aktuálním průtoku plynů ve ventilačním systému. U nCPAP bylo provedeno měření v módu klasického jednoúrovňového nCPAP, dvouúrovňového tzv. BiPAP a v módu oscilační nCPAP podpory.

Při analýze zaznamenaných dat z měření bylo celkové zpoždění rozděleno na dvě části, jak je znázorněno na obrázku 4.4. Na první část zpoždění, fázi plató, kde se $mFiO_2$ nemění. A na druhou část zpoždění, fázi růstu, kde $mFiO_2$ dosahuje požadované hodnoty. První část je reprezentována odečtením časového úseku plató a ve druhé části je průběh proložen exponenciální křivkou, pomocí níž bylo zpoždění interpretováno trojnásobkem časové konstanty. Od celkového zpoždění každého měření je odečtena konstantní hodnota 2,9 s, která je uvedena v technické dokumentaci k modulu E-COVX k monitoru vitálních funkcí jako zpoždění způsobené senzorem a délkou hadic měřicího zařízení monitoru vitálních funkcí [59]. Veškerý spojovací materiál, tedy hadičky ventilátoru i monitoru vitálních funkcí, byly použity originální, stejně jako by tomu bylo v klinické praxi.



Obrázek 4.4: Průběh zpoždění $mFiO_2$ s průtokem 6 L/min. Na obrázku je znázorněna fáze plató jako Čas 1, fáze růstu jako Čas 2. Fáze růstu je proložena exponenciální křivkou pro získání časové konstanty.

4.2 Výsledky

Výsledky v první části zahrnují naměřená zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi po navýšení FiO_2 při podpoře dýchání novorozence za pomoci nCPAP a HFHHNC. Ve druhé části je popsána implementace a ověření zpožďovacího členu v modelu.

4.2.1 Naměřená zpoždění pro nCPAP a HFHHNC

Zpoždění jednoúrovňového nCPAP módu při zvyšování hodnoty frakce kyslíku v inspirační směsi je v tabulce 4.1. Zpoždění jednoúrovňového nCPAP módu při snižování hodnoty frakce kyslíku v inspirační směsi je v tabulce 4.2 pro jednotlivé průtoky. Celkové zpoždění se skládá z času 1, který reprezentuje fázi plató a z času 2, který představuje fázi růstu. Od celkového zpoždění je odečtena konstantní hodnota zpoždění 2,9 s způsobená hadičkami a měřením monitorem vitálních funkcí.

Tabulka 4.1: Zpoždění po částech a celkové zpoždění pro zvyšování FiO_2 při jednoúrovňovém nCPAP módu.

Průtok (L/min)	$\Delta sFiO_2 = 10 \%$			$\Delta sFiO_2 = 30 \%$		
	Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)	Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)
2	19	8,4	24,5	13	16,3	26,4
4	13	7,4	17,5	10	12,8	19,9
6	10	5,4	12,5	7	13,8	17,9
8	10	2,5	9,6	8	5,9	11,0
10	8	8,0	13,1	7	4,7	8,8
12	8	5,6	10,7	7	7,1	11,2

Tabulka 4.2: Zpoždění po částech a celkové zpoždění pro snižování FiO_2 při jednoúrovňovém nCPAP módu.

Průtok (L/min)	$\Delta sFiO_2 = 10 \%$			$\Delta sFiO_2 = 30 \%$		
	Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)	Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)
2	11	7,4	15,5	11	15,1	23,2
4	9	4,7	10,8	7	10,1	14,2
6	8	5,5	10,6	6	11,0	14,1
8	7	8,4	12,5	7	5,3	9,4
10	7	6,0	10,1	6	9,4	12,5
12	6	6,9	10,0	4	8,0	9,1

Zpoždění dvouúrovňového BiPAP módu se zvýšením průtoku $F_{insp} = 4$ L/min oproti původní hodnotě je uvedeno v tabulce 4.3 pro zvyšování frakce kyslíku a v tabulce 4.4 pro snižování frakce kyslíku. V případě dvouúrovňového BiPAP ventilačního módu bylo provedeno měření s různou dobou trvání nižšího a vyššího tlaku respektive průtoku a v tabulce je označeno jako Poměr. Poměr 3/2 značí periodicky se opakující hodnoty nižšího tlaku po dobu 3 s a hodnoty vyššího tlaku po dobu 2 s. Analogicky s poměrem 2/1.

Tabulka 4.3: Zpoždění po částech a celkové zpoždění pro zvyšování FiO_2 při dvouúrovňovém BiPAP módu. Navýšení průtoku $F_{insp} = 4$ L/min.

Průtok (L/min)	Poměr (s)	$\Delta sFiO_2 = 10 \%$			$\Delta sFiO_2 = 30 \%$		
		Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)	Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)
5	3/2	10	10,5	17,6	8	8,4	13,5
7	3/2	8	9,3	14,4	7	10,2	14,3
9	3/2	8	8,1	13,2	8	9,0	14,1
11	3/2	9	6,0	12,1	7	7,8	11,9
5	2/1	11	6,0	14,1	10	6,6	13,7
7	2/1	11	3,3	11,4	9	6,9	13,0
9	2/1	9	10,5	16,6	10	5,9	13,0
11	2/1	9	4,2	10,3	9	5,2	11,3

Tabulka 4.4: Zpoždění po částech a celkové zpoždění pro snižování FiO_2 při dvouúrovňovém BiPAP módu. Navýšení průtoku $F_{insp} = 4$ L/min.

Průtok (L/min)	Poměr (s)	$\Delta sFiO_2 = 10 \%$			$\Delta sFiO_2 = 30 \%$		
		Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)	Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)
5	3/2	12	4,5	13,6	8	9,6	14,7
7	3/2	8	4,3	9,4	8	4,8	9,9
9	3/2	8	3,9	9,0	6	13,5	16,6
11	3/2	7	8,4	12,5	7	9,6	13,7
5	2/1	8	7,2	12,3	7	10,5	14,6
7	2/1	9	8,4	14,5	8	5,7	10,8
9	2/1	8	9,9	15,0	7	6,9	11,0
11	2/1	7	4,2	8,3	8	4,5	9,6

Zpoždění dvouúrovňového CPAP módu se zvýšením průtoku $F_{insp} = 7,5$ L/min oproti původní hodnotě je uvedeno v tabulce 4.5 pro zvyšování FiO_2 a v tabulce 4.6 pro snižování FiO_2 .

Tabulka 4.5: Zpoždění po částech a celkové zpoždění pro zvyšování FiO_2 při dvouúrovňovém BiPAP módu. Navýšení průtoku $F_{insp} = 7,5$ L/min.

Průtok (L/min)	Poměr (s)	$\Delta sFiO_2 = 10 \%$			$\Delta sFiO_2 = 30 \%$		
		Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)	Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)
5	3/2	11	4,0	12,1	8	7,8	12,9
7	3/2	10	3,9	11,0	8	9	14,1
5	2/1	10	9,1	16,2	10	8,4	15,5
7	2/1	10	6,6	13,7	8	9,3	14,4

Tabulka 4.6: Zpoždění po částech a celkové zpoždění pro snižování FiO_2 při dvouúrovňovém BiPAP módu. Navýšení průtoku $F_{insp} = 7,5$ L/min.

Průtok (L/min)	Poměr (s)	$\Delta sFiO_2 = 10 \%$			$\Delta sFiO_2 = 30 \%$		
		Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)	Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)
5	3/2	9	3,9	10,0	9	6,6	12,7
7	3/2	8	11,7	16,8	8	5,4	10,5
5	2/1	9	5,4	11,5	7	8,4	12,5
7	2/1	10	3,9	11,0	9	4,5	10,6

Posledním měřeným módem pro ventilační režim nCPAP je oscilační mód, který ventilátor medinCNO nabízí. Jedná se o modulaci vysokofrekvenčního signálu na klasický jednoúrovňový nCPAP. Naměřené hodnoty zpoždění jsou pro jednotlivé průtoky v tabulce 4.7 pro zvyšování FiO_2 a v tabulce 4.8 pro snižování FiO_2 . Oscilace byly nastaveny s frekvencí 10 Hz.

Tabulka 4.7: Zpoždění po částech a celkové zpoždění pro zvyšování FiO_2 při oscilačním CPAP módu.

Průtok (L/min)	$\Delta sFiO_2 = 10 \%$			$\Delta sFiO_2 = 30 \%$		
	Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)	Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)
5	12	9,3	18,4	9	7,8	13,9
7	11	7,8	15,9	10	5,4	12,5
9	10	4,2	11,3	9	5,7	11,8
11	9	6,9	13,0	12	4,9	14,0

Tabulka 4.8: Zpoždění po částech a celkové zpoždění pro snižování FiO_2 při oscilačním CPAP módu.

Průtok (L/min)	$\Delta sFiO_2 = 10 \%$			$\Delta sFiO_2 = 30 \%$		
	Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)	Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)
5	10	4,2	11,3	9	6,9	13,0
7	8	6	11,1	8	11,7	16,8
9	9	4,1	10,2	8	8,1	13,2
11	8	3,3	8,4	8	5,7	10,8

Výsledky naměřených zpoždění při použití ventilátoru Vapotherm s režimem HFHHNC jsou pro zvyšování hodnoty frakce kyslíku v inspirační směsi v tabulce 4.9 a pro případ snižování FiO_2 v tabulce 4.10. Při měření byla nastavena teplota směsi ve ventilačním okruhu na 37 °C.

Tabulka 4.9: Zpoždění po částech a celkové zpoždění pro zvyšování FiO_2 při použití HFHHNC.

Průtok (L/min)	$\Delta sFiO_2 = 10 \%$			$\Delta sFiO_2 = 30 \%$		
	Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)	Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)
1	44	12,6	53,7	18	7,2	22,3
2	22	6,9	26,0	11	6,9	15,0
3	17	5,1	19,2	10	8,4	15,5
4	13	4,2	14,3	11	9,0	17,1
5	11	7,2	15,3	10	8,4	15,5
6	9	8,4	14,5	8	3,6	8,7
7	11	2,1	10,2	11	2,1	10,2
8	10	1,5	8,6	10	5,4	12,5

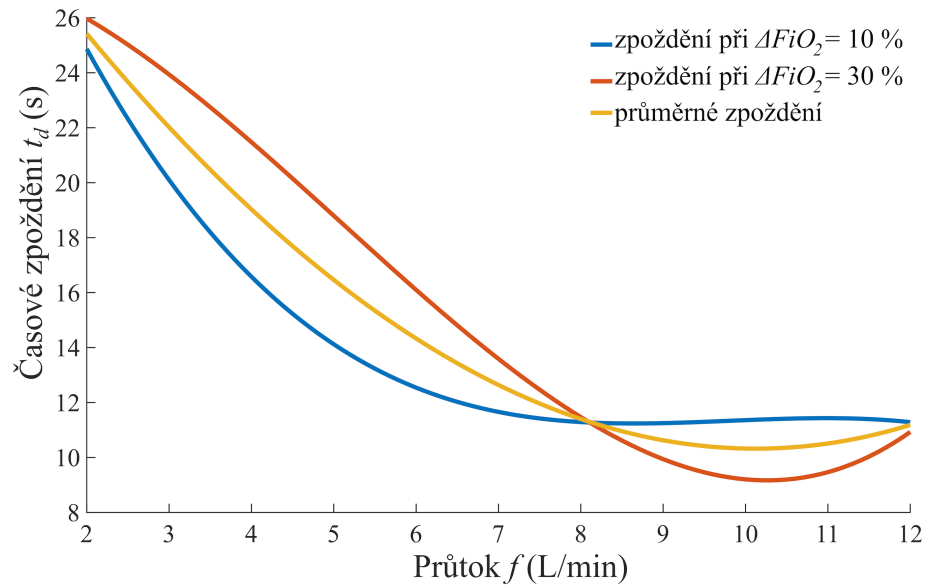
Tabulka 4.10: Zpoždění po částech a celkové zpoždění pro snižování FiO_2 při použití HFHHNC.

Průtok (L/min)	$\Delta sFiO_2 = 10 \%$			$\Delta sFiO_2 = 30 \%$		
	Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)	Čas 1 (s)	Čas 2 (s)	Celkové zpoždění (s)
1	9	7,8	13,9	8	6,9	12,0
2	7	3,3	7,4	6	4,5	7,6
3	5	2,1	4,2	5	1,8	3,9
4	6	0,9	4,0	5	0,9	3,0
5	19	0,6	16,7	5	0,6	2,7
6	4	1,5	2,6	4	6,3	7,4
7	4	1,2	2,3	4	0,6	1,7
8	5	0,9	3,0	5	0,6	2,7

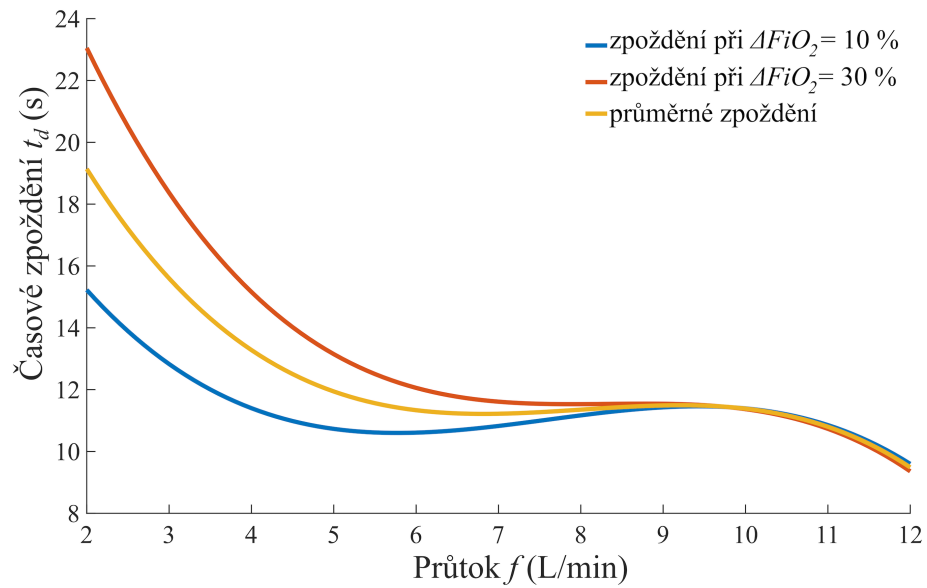
4.2.2 Implementace zpožďovacího členu do modelu

Z naměřených zpoždění pro jednotlivé průtoky nCPAP a změny frakce kyslíku byl do modelu implementován zpožďovací člen, který porovnává velikosti změny frakce a podle průtoku nastaví velikost zpoždění distribuce FiO_2 k pacientovi.

Hodnoty zpoždění pro zvyšování a snižování frakce kyslíku při $\Delta sFiO_2 = 10 \%$ a $\Delta sFiO_2 = 30 \%$ jsou odlišné, zvláště při nižších průtocích. Naměřená zpoždění pro jednotlivé epizody byly proloženy polynomem třetího řádu ve smyslu metody nejmenších čtverců, aby koeficient determinace R^2 dosahoval hodnoty alespoň 0,95. Ve zpožďovacím členu jsou použity tři rozsahy změn frakce kyslíku. Dva z naměřených hodnot $\Delta sFiO_2 = 10 \%$, $\Delta sFiO_2 = 30 \%$ a třetí z průměrů naměřených hodnot. Grafické znázornění vzniklých průběhů ukazuje obrázek 4.5, kde jsou polynomy popisující velikost zpoždění v závislosti na velikosti průtoku při zvyšování frakce kyslíku. Na obrázku 4.6 jsou zobrazeny polynomy ukazující velikost zpoždění v závislosti na velikosti průtoku při snižování frakce kyslíku.



Obrázek 4.5: Průběhy zpoždění v závislosti na velikosti průtoku pro navyšování frakce kyslíku v inspirační směsi.



Obrázek 4.6: Průběhy zpoždění v závislosti na velikosti průtoku pro snižování frakce kyslíku v inspirační směsi.

Do zpožďovacího členu jsou implementovány rovnice, které popisují průběhy na obrázcích 4.5 a 4.6. Pro zvyšování frakce je polynom pro $\Delta sFiO_2 = 10\%$ popsán vztahem (4.1) jako $t_{delayU1}$ (s). V případě snižování frakce je polynom pro $\Delta sFiO_2 = 10\%$ popsán rovnicí (4.2) jako $t_{delayD1}$ (s). V případě $\Delta sFiO_2 = 30\%$ je polynom popisující zvyšování frakce $t_{delayU3}$ (s)

popsán rovnicí (4.3) a polynom popisující snižování frakce $t_{delayD3}$ (s) popsán rovnicí (4.4). Polynomy popisující průměrné zpoždění při zvyšování $t_{delayUp}$ (s) a snižování $t_{delayDp}$ (s) frakce jsou v rovnicích (4.5) a (4.6). Symbolem f je značena aktuální velikost průtoku ventilační směsi v nCPAP systému v L/min.

$$t_{delayU1} = -0,0305 \cdot f^3 + 0,8972 \cdot f^2 - 8,6728 \cdot f + 38,867 \quad (4.1)$$

$$t_{delayD1} = -0,0351 \cdot f^3 + 0,8006 \cdot f^2 - 5,734 \cdot f + 23,773 \quad (4.2)$$

$$t_{delayU3} = 0,0338 \cdot f^3 - 0,5153 \cdot f^2 - 0,1039 \cdot f + 27,973 \quad (4.3)$$

$$t_{delayD3} = -0,0461 \cdot f^3 + 1,1519 \cdot f^2 - 9,5668 \cdot f + 37,947 \quad (4.4)$$

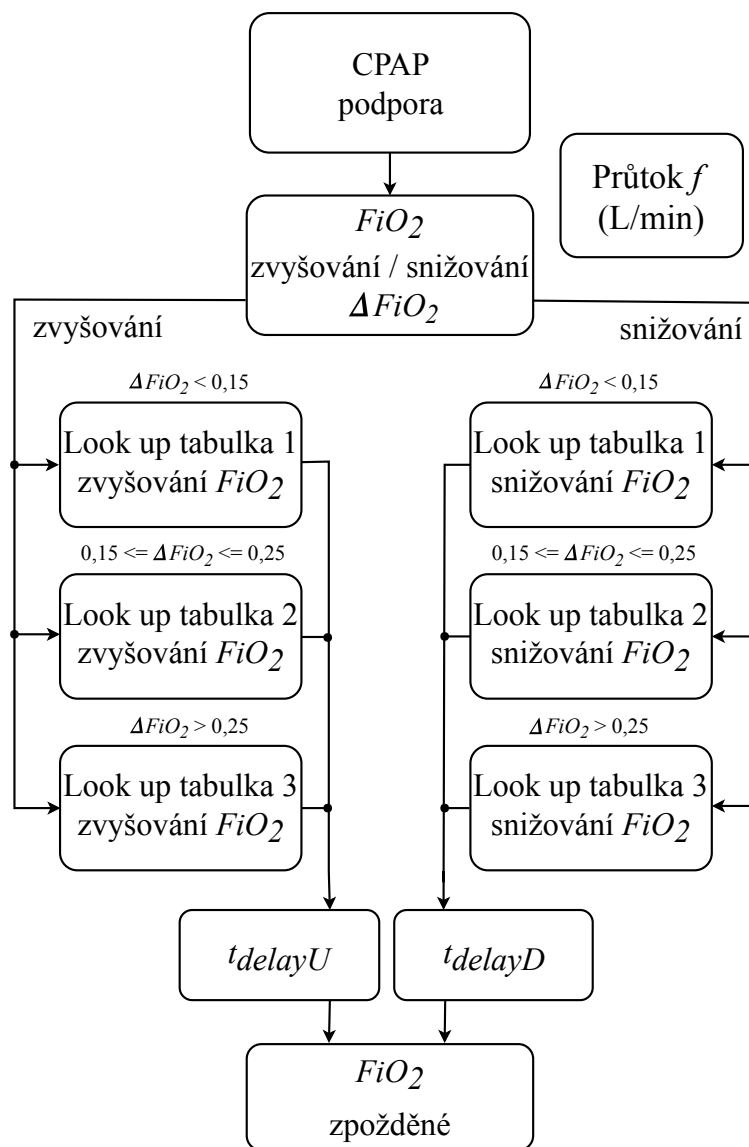
$$t_{delayUp} = 0,0017 \cdot f^3 + 0,1909 \cdot f^2 - 4,3884 \cdot f + 33,42 \quad (4.5)$$

$$t_{delayDp} = -0,0406 \cdot f^3 + 0,9763 \cdot f^2 - 7,6504 \cdot f + 30,86 \quad (4.6)$$

Zpoždovací člen, který pracuje podle schématu na obrázku 4.7 je zakomponován jako subsystém do stávajícího Martínkova modelu [14], který vychází z Morozoffova neonatologického modelu [15]. Na vstupy zpoždovacího subsystému jsou přiváděny informace o aktuální hodnotě FiO_2 (%) a průtoku (L/min). Frakce kyslíku je v každém kroku simulace porovnávána s předchozí hodnotou. Pokud jsou hodnoty FiO_2 stejné, nedochází k žádné změně. Pokud dojde při porovnávání k rozdílu aktuální a předchozí hodnoty FiO_2 , je podle směru změny frakce rozhodnuto, zda se jedná o zvyšování či snižování FiO_2 . V rámci zvyšování a snižování mohou nastat situace, kdy je změna frakce $\Delta FiO_2 < 15 \%$, potom jsou v rámci zpoždovacího členu využity look up tabulky s implementovanými rovnicemi (4.1) a (4.2). Polynomy, které vznikly na základě průměrování naměřených hodnot, popisují změnu frakce kyslíku v rozmezí $15 \% \leq \Delta FiO_2 \leq 25 \%$ a popisují je rovnice (4.5) a (4.6). Pokud je změna $\Delta FiO_2 > 25 \%$, tak jsou v look up tabulkách využity rovnice (4.3) a (4.4). Do každé z rovnic je dosazována aktuální hodnota průtoku.

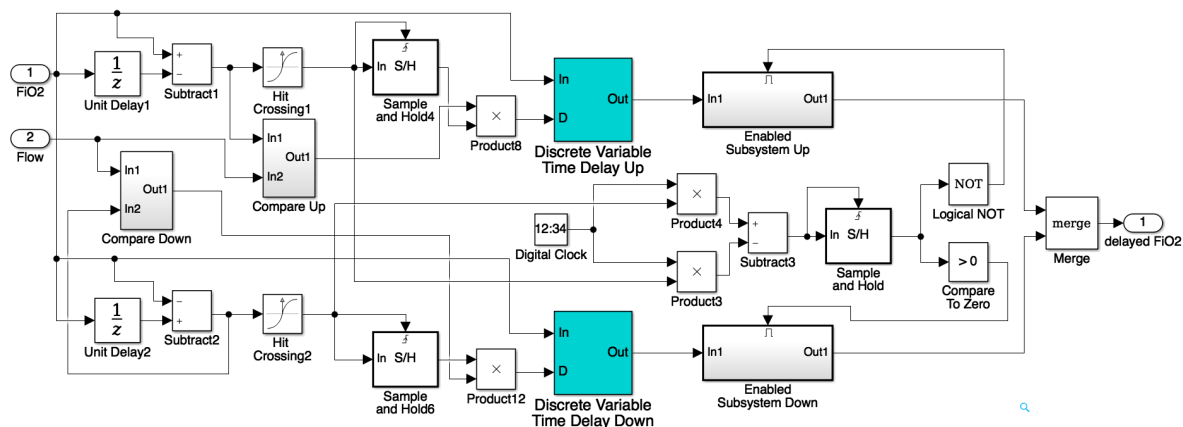
Pomocí rozhodovací logiky je použita vždy ta část zpoždění vycházející z rovnice t_{delayD} nebo t_{delayU} v takovém směru a s takovým rozdílem velikosti frakce, který odpovídá vypočítané epizodě ze změn FiO_2 . Celý zpoždovací člen byl navržen a implementován tak, aby bylo možné jeho zakomponování do automatického zpětnovazebního systému. Proto není závislý na iniciální hodnotě frakce, ani na směru průběhu změn. Reaguje na všechny změny, které

v systému nastanou. Výstupem subsystému je zpožděná hodnota FiO_2 , která je přiváděna do horních cest dýchacích. Výsledná časová zpoždění jsou platná v rozsahu naměřených hodnot, které odpovídají rozsahům používaným v klinické praxi.



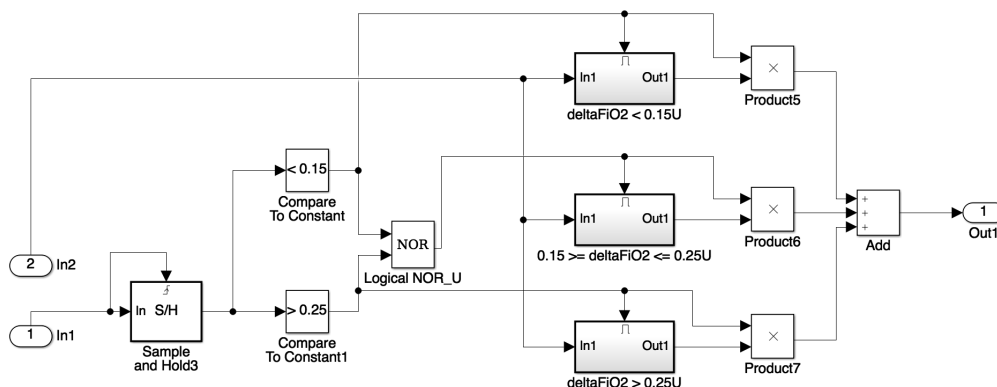
Obrázek 4.7: Blokové schéma zpožďovacího členu, který je použit pro zpoždění distribuce FiO_2 při použití nCPAP ventilační podpory v modelu.

Na obrázku 4.8 je struktura bloku zpožďovacího členu ($Delay FiO_2$) v níž lze pozorovat výpočet velikosti zpoždění a jeho aplikaci na FiO_2 průběh. Blok *Merge* skládá výstupní signál podle řídicí logiky, která určuje, zda se jedná o vzestupnou nebo sestupnou tendenci vývoje frakce kyslíku.



Obrázek 4.8: Struktura bloku zpoždovacího členu $Delay FiO_2$ implementovaného v Simulinku.

Porovnávání velikostí změn frakce kyslíku probíhá v samostatných subsystémech, které jsou popsány bloky *Compare Up* a *Compare Down* v rámci bloku $Delay FiO_2$. Vnitřní struktura bloku *Compare Up* je na obrázku 4.9. Na tomto obrázku je struktura řídicí logiky pro případ zvyšování FiO_2 . Pro snižování je princip porovnávání a přiřazování příslušných hodnot z look up tabulky stejný.

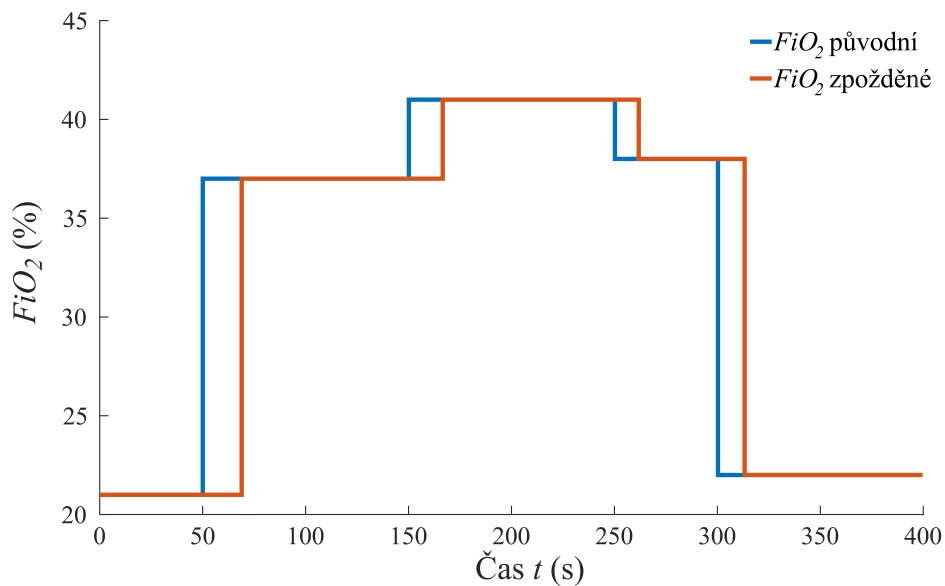


Obrázek 4.9: Vnitřní uspořádání subsystému *Compare Up* umístěné v bloku $Delay FiO_2$, který provádí porovnání velikostí změn frakce kyslíku v Simulinku.

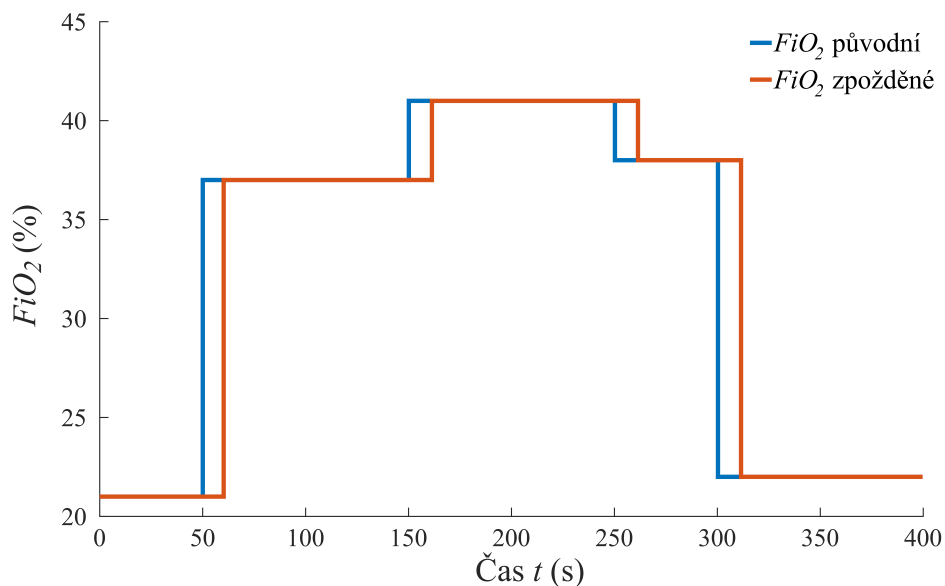
4.2.3 Ověření funkce zpoždovacího členu v modelu

Zpoždovací člen automaticky rozpozná, zda se jedná o nárůst nebo pokles frakce kyslíku v inspirační směsi. Podle změny FiO_2 vybere look up tabulku, respektive rovnici, která je použita pro výpočet zpoždění. Dosazením aktuální velikosti průtoku vzduchu vypočítá velikost zpoždění a aplikuje ji na aktuální průběh vstupních hodnot FiO_2 . Na obrázku 4.10 je porovnání původních a zpožděných hodnot FiO_2 při průtoku 4 L/min. Na obrázku 4.11 je porovnání původních a zpožděných hodnot FiO_2 při průtoku 10 L/min. V obou případech byla v čase

0 s nastavena hodnota FiO_2 na 21 %, v čase 50 s byla zvýšena na 37 % a v čase 150 s bylo FiO_2 navýšeno na 41 %. V čase 250 s byla nastavena velikost FiO_2 na 38 % a v čase 300 s na 22 %.



Obrázek 4.10: Porovnání původního a zpožděného FiO_2 průběhu při průtoku 4 L/min. Zvyšování FiO_2 v časech 50 s a 150 s. Snižování FiO_2 v časech 250 s a 300 s.



Obrázek 4.11: Porovnání původního a zpožděného FiO_2 průběhu při průtoku 10 L/min. Zvyšování FiO_2 v časech 50 s a 150 s. Snižování FiO_2 v časech 250 s a 300 s.

4.3 Diskuze

Tato kapitola se zabývá časovým zpožděním distribuce kyslíku do organismu po změně frakce kyslíku v inspirační směsi. Laboratorní experiment ukázal, že časové zpoždění distribuce kyslíku po změně FiO_2 v elektromechanickém směšovači plynů nelze zanedbávat v matematickém modelu popisujícím změnu saturace arteriální krve po změně nastavení frakce kyslíku, protože časové konstanty fyziologických procesů simulovaných modelem jsou srovnatelně velké s časovým zpožděním distribuce kyslíku k pacientovi. To je obzvláště důležité neopomenout při přípravě modelu, který bude využíván na testování automatického zpětnovazebního řídicího systému, kde je FiO_2 nastaveno podle toho, jaká je aktuální hodnota SpO_2 .

Celková zpoždění se skládají ze dvou částí, jak je popsáno v metodách. První část analyzovaného úseku změny měřené frakce kyslíku vykazuje konstantní hodnoty $mFiO_2$, proto byl možný odečet přímo z naměřených dat. Průběh druhé části zpoždění je proložen exponenciální křivkou, protože vzhledem k vzorkovací periodě 1 s a nekonzistentní hodnotě $mFiO_2$ po provedené změně by nebylo možné velikost zpoždění kvantifikovat jednoduchým odečtením naměřených hodnot pro všechna měření shodně. Exponenciální děje jsou považovány za dokončené z 95 % při použití trojnásobku časové konstanty.

Tabulky s naměřenými daty ukazují trendové výsledky, kdy s nárůstem průtoku klesá celkové zpoždění, při nižších průtocích strměji a při vyšších průtocích velmi pozvolna. U jednoúrovňového nCPAPu lze pozorovat, že při větší změně frakce (ΔFiO_2) se celkové zpoždění prodlužuje. Při nižších průtocích plynu trvá zvýšení FiO_2 delší dobu než pokles FiO_2 , pokud je uvažována stejná diference frakcí kyslíku. Při vysokém průtoku jsou časy zpoždění podobné pro nárůst i pokles FiO_2 . V případě BiPAPu jsou hodnoty méně konzistentní. To je způsobeno různou periodou, při které dochází k navyšování FiO_2 . Měření uvedená v tabulkách 4.5 a 4.6 obsahují pouze malý počet měření, protože s daným nastavením se ventilátor s vyššími průtoky dostával za maximální přípustnou hodnotu tlaku.

Změřené časové zpoždění odpovídá údajům z měření u pacientů, které publikovali Fathabadi a Krone [55, 56]. Zpoždění získaná během laboratorního experimentu představují pouze zpoždění distribuce k pacientovi, zatímco Fathabadi a Krone uvažují zpoždění SpO_2 křivky, tedy zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi společně se zpožděním fyziologického procesu nárůstu saturace. V takovém testu při nCPAP podpoře s průtokem 5 L/min a nárůstu frakce kyslíku dochází ke zpoždění v modelu o 22,3 s. Fathabadi uvádí průměrné časové zpoždění distribuce při ventilační podpoře CPAP během zvyšování FiO_2 22 s a během poklesu FiO_2 34 s, přičemž v práci není uvedeno při jakých průtocích bylo zpoždění odečítáno. Průměrný tlak podpory CPAP, na který byli všichni pacienti připojeni je 7 cmH₂O [55]. Krone uvádí pouze hodnoty po zvyšování FiO_2 a to v rozmezí 25 až 105 s, přičemž v práci je zmínka o připojení pacientů na ventilační podpoře, ale není popsáno na jaké konkrétně [56]. Výsledné trendy zpoždění uvedené na obrázku 4.5 pro zvyšování FiO_2 a obrázku 4.6 pro pokles FiO_2 vykazují podobné průběhy s daty ve zmíněných pracích.

V tabulkách jsou v některých místech nehomogenní hodnoty, kdy se při nastavených průtocích zpoždění výrazně zkrátí nebo prodlouží. To je způsobeno zejména neznalostí řídicího algoritmu ventilátoru, který ovládá elektromechanický směšovač plynů během jednotlivých měření. Časové úseky fáze plató se od sebe liší jen málo, ale časové úseky samotného nárůstu jsou proměnlivé. To je nejzřetelnější u BiPAP módu, kde doba růstu závisí na části cyklu sníženého nebo zvýšeného průtoku.

Časové zpoždění distribuce kyslíku v případě HFHHNC trendově klesá se zvyšujícím se průtokem. Doba při poklesu FiO_2 je zhruba poloviční oproti době při nárůstu frakce. V tabulkách 4.9 a 4.10 lze pozorovat homogenitu časů fáze plató a větší variabilitu časů popisující fázi růstu. Výrazně odlišná hodnota fáze plató je při poklesu FiO_2 o 10 % při průtoku 5 L/min, kdy dosáhla času 19 s. To může být způsobeno větší prodlevou elektromechanického směšovače plynů.

Počátek změny FiO_2 a označení času bylo prováděno manuálně, proto zde mohlo dojít k drobné odchylce nastavení počátečního času. Tato odchylka je ale vzhledem k celkovému zpoždění a vzorkovací frekvenci 1 Hz softwaru Datex Ohmeda S/5 Collect zanedbatelná. Nízká vzorkovací frekvence způsobuje skokové změny během měření, jak je patrné na obrázku 4.4. Drobné odchylky je dosaženo také u měření samotné hodnoty FiO_2 monitorem vitálních funkcí, který v modulu E-COVX využívá paramagnetický senzor [59].

Implementace zpožďovacího členu v modelu je řešena na základě aktuálního průběhu vstupních FiO_2 dat, která jsou zpožděna o definovaný časový úsek podle řídicí logiky, která rozhodne jedná-li se o zvyšování či snižování frakce a jak velká je změna frakce ΔFiO_2 . Naměřená zpoždění $\Delta mFiO_2 = 10 \%$ jsou aplikována pro změny do velikosti 15 % ($\Delta FiO_2 < 15 \%$). Zpoždění naměřená při $\Delta mFiO_2 = 30 \%$ jsou použita pro změny při velikosti nad 25 % ($\Delta FiO_2 > 25 \%$). Vytvořením průměru z naměřených hodnot byla pokryta oblast změn frakce kyslíku od 15 % do 25 % ($15 \% \leq \Delta FiO_2 \leq 25 \%$). Průběhy implementovaných polynomů jsou na obrázcích 4.5 a 4.6, kde je možné pozorovat sestupnou tendenci zpoždění v závislosti na zvyšujícím se průtoku. Průběhy křivek nejsou zcela monotónní, zejména z již zmíněné neznalosti řídicího algoritmu zvyšování a snižování frakce kyslíku použitým ventilátorem. Je možné konstatovat, že při vyšších průtocích (od 8 L/min) dochází k ustalování časového zpoždění nebo malým změnám oproti změnám zpoždění při nižších průtocích plynů.

Zpoždění nejsou měněna ve smyslu rozdělování křivek na fázi plató a fázi růstu, tvary průběhů jsou zachovány původní. Do budoucna se nabízí možnost provedení většího počtu měření pro různé změny frakce kyslíku v inspirační směsi a implementace vícero křivek do modelu. V současné době tato podoba plně dostačuje a přibližuje model k reálnějším výsledkům při automatickém zpětnovazebním nastavování frakce kyslíku.

5 Úpravy modelu vlivu frakce kyslíku na stav neonatologického pacienta

Analýza modelu ukázala, na jaké části se zaměřit a vyřešit je novým způsobem. Prvním úkolem byla náhrada kontinuálních bloků diskrétními tak, aby byla zachována dosavadní funkčnost modelu. Dále vytvoření nového uspořádání alveolo-kapilární membrány, které bude více odpovídat fyziologickým procesům na membráně.

Alveolo-kapilární membrána zprostředkovává příjem kyslíku a výdej oxidu uhličitého pro zachování homeostázy, tedy stálého prostředí v organismu. Objemová změna ventilační směsi v plicích při nádechu a výdechu je označena jako ventilace \dot{V} . Nedostatečná ventilace je způsobena postižením dýchacích svalů, při apnoických pauzách, změnami v anatomických strukturách dýchacích cest a souvisí s problematikou doby plnění a vyprazdňování částí plic, ve které hraje velkou roli mrtvý prostor. Průtok krve plicní kapilárou a transport plynů v rámci kardiiovaskulárního systému je označován jako perfuze Q . Vztah ventilace a perfuze se označuje jako ventilačně perfuzní poměr \dot{V}/Q . Za normálních okolností je poměr ventilace a perfuze okolo hodnoty jedna. V případě patologických stavů dochází ke snížení nebo zvýšení \dot{V}/Q poměru. Poměr ventilace a perfuze se blíží k nule při obstrukci dýchacích cest, hypoventilaci plicních alveolů nebo při atelektázách, kdy je přísun ventilační směsi do alveolů přerušen. Perfuze je normální, ale krev se neokysličuje podobně jako při pravo-levém zkratu. Zvýšený \dot{V}/Q poměr nastává při hypoperfuzi ventilovaných alveolů a může jít limitně k nekonečnu při přerušeném průtoku krve z důvodu plicní embólie. Alveolus je ventilován, ale nedochází k výměně plynů, protože krev v kapiláře je již nasycená. Mírnou hypoxémií způsobenou \dot{V}/Q nepoměrem lze relativně dobře kompenzovat oxygenoterapií [52, 60].

Krev je v plicních kapilárách oddělena alveolo-kapilární membránou od alveolárního vzduchu v plicích, který je v kontaktu s vnějším prostředím prostřednictvím dýchacích cest. Membrána má malou tloušťku a velkou plochu. Objem krve v kapilárách je relativně malý a je rozprostřený na velké ploše, proto dochází k rychlé difuzi plynů. Difuze je přímo závislá na velikosti difuzní plochy, rozpustnosti plynů v membráně a na gradientu koncentrace plynů na obou stranách membrány. Gradient je zajišťován dynamickým procesem ventilace plic přívodem čerstvého vzduchu s kyslíkem a také perfuze, čili přítoku odkysličené venózní krve do plicní kapiláry. Vysoká rychlost průtoku krve kapilárou při vysoké srdeční frekvenci nepříznivě ovlivňuje přestup plynu, protože za velmi krátký čas kontaktu s alveolo-kapilární membránou nedojde k difuzi dostatečného množství kyslíku do krve [3, 60].

Patofyziologické mechanismy při poruchách difuze způsobují tzv. alveolo-kapilární blok při intersticiálním plicním edému nebo idiopatické plicní intersticiální fibróze, které vedou ke zhoršení permeability alveolo-kapilární membrány. Jejich příčinou je nedostatečný tlakový gradient, který ovlivňuje ventilaci a perfuzi, funkční a morfologické změny difuzní plochy membrány a změny difuzní dráhy z důvodu zesílení membrány [3, 52].

5.1 Metody

Model předpokládá určitá zjednodušení oproti anatomickým strukturám a fyziologickým procesům. Mezi ty nejvýznamnější, které se týkají alveolo-kapilárního přenosu, patří zahrnutí transportu kyslíku. Model neuvažuje produkci a eliminaci oxidu uhličitého. Namísto anatomických struktur větvení plicního stromu na velký počet alveolů je v modelu uvažován pouze jeden centrální alveolus, který je od plicní kapiláry oddělen alveolo-kapilární membránou. Na membráně dochází k jednosměrné difuzi kyslíku z vnějšího prostředí prostřednictvím alveolu do plicní kapiláry.

V rámci nastavování parametrů simulace v Simulinku je volba mezi simulací s proměnným a pevným časovým krokem a také mezi kontinuálními a diskretními výpočty.

5.1.1 Nastavení parametrů matematického řešení simulace

Parametry solveru matematického modelu byly nastaveny na výpočty v diskretních stavech s pevným časovým krokem. S tím souvisí přidání parametru SS (step size = velikost časového kroku) do inicializačního skriptu, kterou se nastavuje pevný časový krok. Všechny bloky, které obsahují informace o časových změnách mají nastavený pevný časový krok SS v rámci vzorkovací periody. S velikostí časového kroku se mění rychlost a interval mezi jednotlivými výpočty simulace. V tabulce 5.1 je porovnání rychlostí průběhu simulace trvající 1000 s s konstantními parametry pro různé časové kroky.

Tabulka 5.1: Rychlost průběhu simulace pro danou velikost časového kroku SS při simulaci trvající 1000 s.

SS (s)	Čas simulace (s)
0,01	247,2
0,10	43,5
0,50	12,3
1,00	6,4

Jednoduché aritmetické operace jsou řešeny stejným způsobem ve všech případech matematických řešičů. Složitější úlohy matematické analýzy, jako integrály nebo derivace, jsou řešeny rozdílně. Proto byly všechny bloky spojitých integrálů nahrazeny integrály časově diskretními. K aproximaci hodnoty integrálu bylo využito zpětné Eulerovy metody, kterou blok nabízí. Další úpravy musely být provedeny v rámci zpoždovacích členů v kardiovaskulárním systému, kde je velikost zpoždění převáděna na počet vzorků podle velikosti časového kroku. Vstupní hodnoty parametrů byly upraveny tak, aby bylo možné nastavovat jejich změny hodnot v závislosti na aktuálním čase. Průběhy funkcí závisících na čase jsou řízeny vstupem digitálních hodin, které přejímají časový krok SS a synchronizují čas v rámci celého modelu.

Pro zrychlení startu simulace, tj. doby od spuštění simulace po dosažení ustálených hodnot pro možnost provádění změn v důsledku nastavení parametrů simulující fyziologické procesy organismu, je provedeno nastavení nenulových počátečních podmínek hodnot simulace. Hodnoty parametrů pro počáteční podmínky v jednotlivých blocích byly odečteny analýzou ustálených hodnot ve všech částech modelu v rámci simulace s nastavením fyziologických parametrů. Díky této změně byla doba startu simulace zkrácena o více než polovinu původní doby.

5.1.2 Popis přenosu kyslíku přes alveolo-kapilární membránu

Alveolo-kapilární membrána tvoří bariéru mezi alveolem a plicní kapilárou. Rychlost šíření kyslíku z vnějšího prostředí stromovité struktury dýchacích cest je závislá na difuzi mezi vzduchem a kapilární krví. Difuze přes alveolo-kapilární membránu je poháněna rozdílem koncentrací kyslíku, respektive parciálních tlaků kyslíku v alveolech a v kapilární krvi. Princip difuze vychází z prvního Fickova zákona a závisí na difuzním koeficientu κ (kappa). Difuzní koeficient κ představuje velikost toku kyslíku přes povrch alveolo-kapilární membrány v závislosti na jednotkovém gradientu parciálních tlaků.

Tím je řečeno, že čím je větší rozdíl mezi parciálním tlakem kyslíku v alveolech a plicních kapilárách, tím bude vyšší tok kyslíku ve směru difuzního gradientu, aby došlo k vyrovnání parciálních tlaků. Ovšem závisí na mediátoru difuze, difuzním koeficientu, podle jehož velikosti může docházet i přes velký rozdíl parciálních tlaků k malému toku kyslíku do kapilární krve. U plicního edému nastává zhoršení difuze kyslíku skrz alveolo-kapilární membránu z důvodu vniknutí kapaliny do mezibuněčných prostor.

Na obrázku 5.1 je znázorněno zjednodušené schéma matematického modelu popisující alveolo-kapilární přenos a transport kyslíku organismem. Okysličený vzduch vstupuje do alveol strukturou horních a dolních cest dýchacích. Parciální tlak kyslíku ($p_x O_2$) v atmosféře nebo ve ventilačním systému lze vyjádřit vztahem (5.1), ve kterém závisí na aktuální hodnotě FiO_2 a velikosti tlaku p_x v konkrétním místě:

$$p_x O_2 = FiO_2 \cdot p_x. \quad (5.1)$$

Parciální tlak kyslíku v alveolech ($p_A O_2$) závisí na FiO_2 a p_A podle vztahu (5.1). Tok kyslíku z alveolů do plicních kapilár (FO_2) závisí na velikosti difuzního koeficientu κ a velikosti gradientu mezi parciálním tlakem kyslíku v alveolech a parciálním tlakem kyslíku v plicních kapilárách ($p_c O_2$),

$$FO_2 = \kappa(p_A O_2 - p_c O_2). \quad (5.2)$$

Odkysličená venózní krev se vrací z tkání, kde odevzdala potřebné množství kyslíku. Její parciální tlak kyslíku ve venózní krvi ($p_v O_2$) odpovídá množství kyslíku, které zůstává v krevním

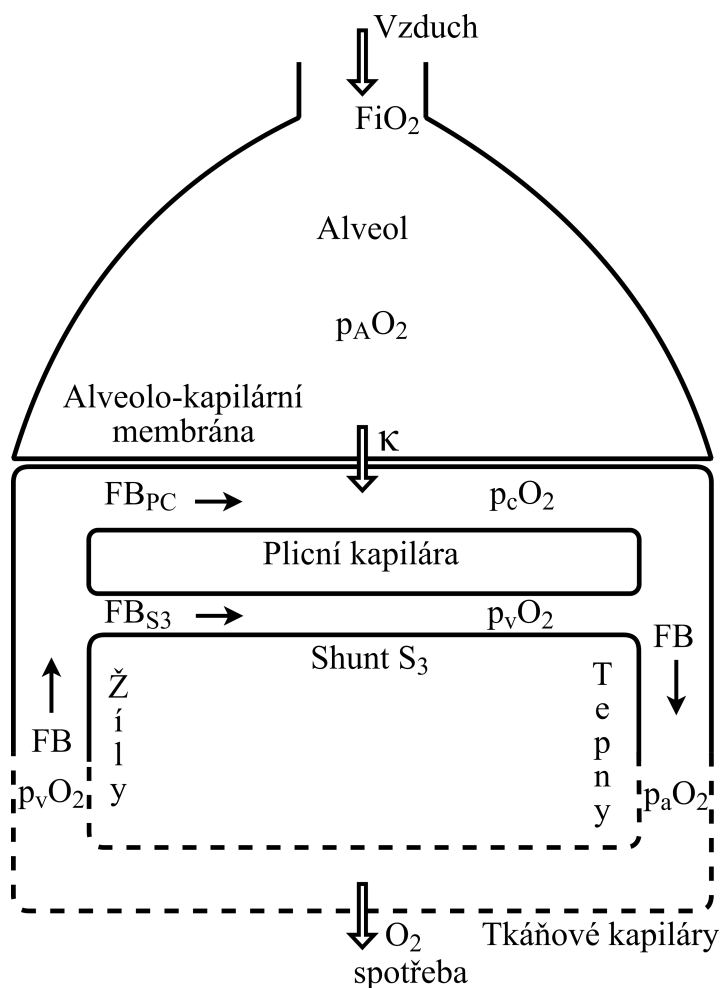
oběhu. Odkysličená krev prochází pulmonární kapilárou, kde dochází k okysličování. Množství kyslíku, které venózní krev získá, závisí na velikosti toku kyslíku z alveolů do kapilár a také na době kontaktu odkysličené krve, respektive červených krvinek s alveolo-kapilární membránou. Okysličená krev opouští plicní kapiláru s průtokem FB_{PC} .

Model také zahrnuje pravo-levý zkrat (S_3), který způsobuje obtečení části krve s průtokem FB_{S_3} . Tato krev není v kontaktu s alveolo-kapilární membránou a proto není okysličená. Okysličená a neokysličená krev se mísí v oblasti za pulmonární kapilárou a jako arteriální krev s parciálním tlakem kyslíku v arteriální krvi (p_aO_2) míří oxygenovat tkáň. Celkový průtok krve (FB) je konstantní díky zákonu zachování hmoty a je dán součtem dílčích průtoků FB_{PC} a FB_{S_3} .

Model nepředpokládá hromadění krve, resp. kyslíku, v plicní kapiláře. Proto je ustavena rovnováha mezi množstvím kyslíku, který do modelového organismu přichází prostřednictvím alveolo-kapilární membrány, a kyslíkem, který je spotřebován metabolismem v tkáních. Rovnice (5.3) a (5.4) popisují okamžitý odtok kyslíku získaného z alveol a venózní krve.

$$FB_{PC} \cdot p_cO_2 = FB_{PC} \cdot p_vO_2 + FO_2 \quad (5.3)$$

$$FB \cdot p_aO_2 = FB_{PC} \cdot p_cO_2 + FB_{S_3} \cdot p_vO_2 \quad (5.4)$$

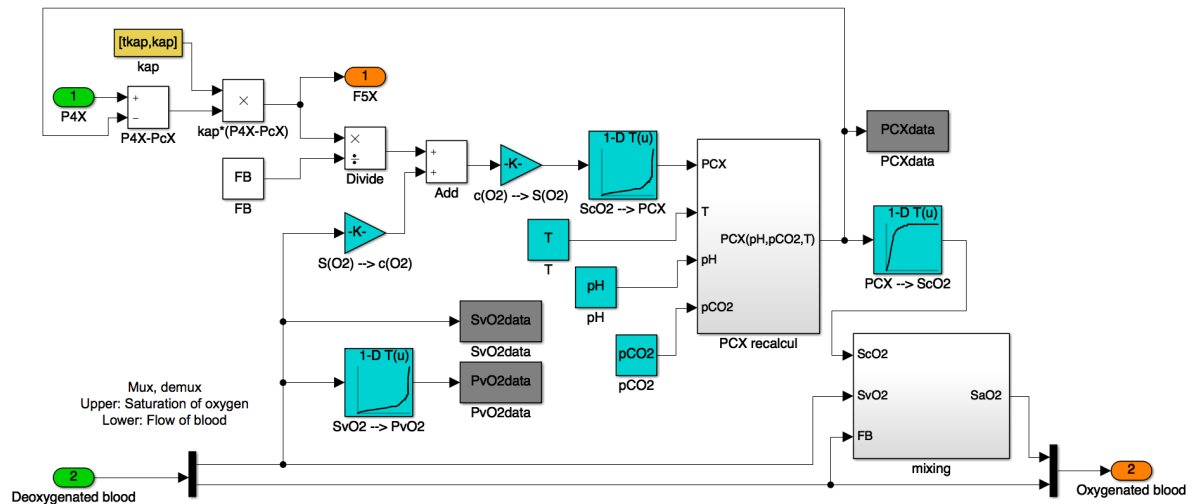


Obrázek 5.1: Zjednodušený model příjmu, transportu a spotřeby kyslíku, který je popsán v komplexním matematickém modelu. Difuze kyslíku přes alveolo-kapilární membránu je řízena gradientem parciálních tlaků kyslíku v alveolech a kapilární krvi a závisí na difuzním koeficientu κ . Arteriální krev je kombinací okysličené kapilární krve a neokysličené venózní krve, jejichž poměr závisí na velikosti shuntu S_3 . Symboly jsou v souladu s hlavním textem.

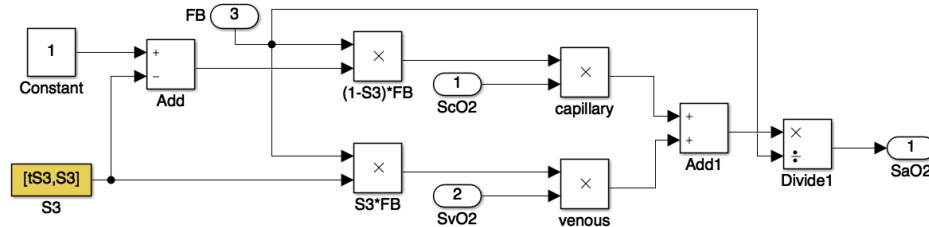
5.1.3 Implementace alveolo-kapilární membrány do modelu

Výše popsané rovnice byly implementovány v programu Simulink pomocí příslušných bloků do alveolo-kapilárního kompartmentu výměny plynů (*Gas exchange*) tak, jak je znázorněno na obrázku 5.2. Kompartment obsahuje původní subsystém převzatý z [14] *PCX recalcul*, který pomocí korekční konstanty přepočítává parciální tlak kyslíku v kapilární krvi podle vstupních parametrů: teploty kapilární krve, pH kapilární krve a parciálního tlaku oxidu uhličitého v kapilární krvi. Struktura subsystému *mixing*, který se stará o směšování kapilární a venózní krve je na obrázku 5.3. Konstanta pravo-levého zkratu S_3 vyjadřuje poměr okysličené a neokysličené krve, která míří oxygenovat organismus. Velikost $1-S_3$ představuje poměrné množství směšované okysličené kapilární krve a velikost S_3 odpovídá poměru venózní krve.

Dynamické vstupy bloku *Gas exchange* zahrnují parciální tlak kyslíku v alveolech, parciální tlak kyslíku ve venózní krvi a průtok krve z ostatních částí modelu. Konstantní vstupní parametry, které jsou načítány z inicializačního skriptu, zahrnují velikost difuzního koeficientu a pravo-levého zkratu včetně intervalů, po jejichž uplynutí může dojít ke změně. Výstupem je parciální tlak kyslíku v arteriální krvi přenášející kyslík do organismu a velikost toku kyslíku přes alveolo-kapilární membránu FO_2 .



Obrázek 5.2: Struktura implementace bloku *Gas exchange* zahrnující popis alveolo-kapilární membrány s difuzním koeficientem κ .

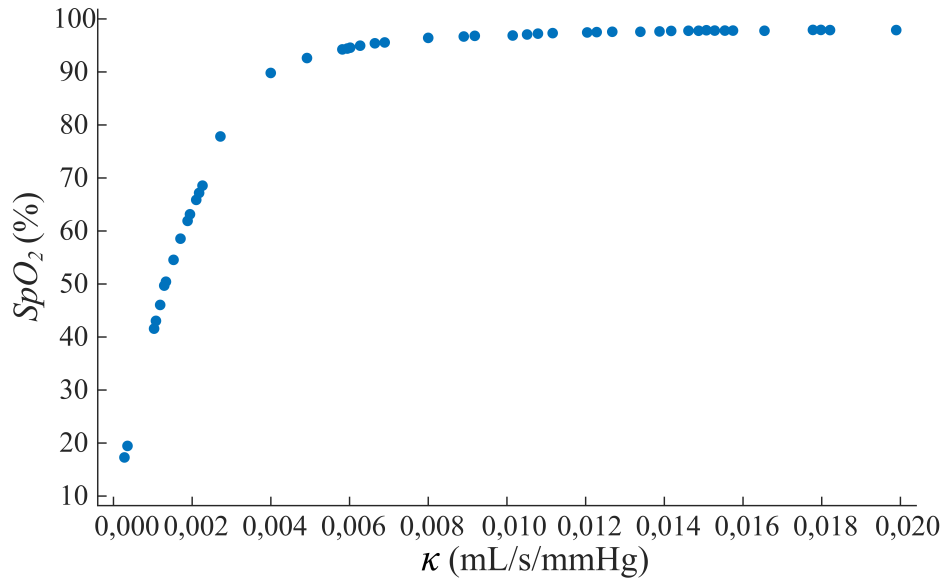


Obrázek 5.3: Struktura bloku *mixing* zajišťující mixování okysličené kapilární a neokysličené venózní krve v poměru pravo levého zkratu S_3 .

Odhad velikosti parametru difuzního koeficientu κ byl proveden na základě publikovaných článků, které se zabývaly modelováním alveolo-kapilární membrány. Jejich hodnoty se pohybují řádově v desetinách až setinách mL/s/mmHg [61, 62].

Pro jasné chování modelu v závislosti na difuzním koeficientu byla provedena analýza prostřednictvím Sensitivity Analysis toolboxu v Simulinku. Na obrázku 5.4 je průběh velikosti SpO_2 v závislosti na velikosti κ . Všechny ostatní parametry byly v průběhu analýzy ponechány konstantní. Nastavování difuzního koeficientu je prováděno podle scénáře aktuálního

stavu pacienta. Velikost κ představuje zhoršenou difuzi při nastavení hodnot menších než 0,005 mL/s/mmHg.



Obrázek 5.4: Průběh závislosti saturace periferní krve kyslíkem na velikosti difuzního koeficientu.

5.1.4 Porovnání s daty z klinické praxe

Ověření správné funkčnosti modelu bylo provedeno porovnáním s naměřenými daty z klinické praxe. Data byla poskytnuta společností Economedtrix (Lake Arrowhead, CA, USA) specializovanou na experimentální klinický výzkum v oblasti respirační péče. Jedná se o hodinový záznam z ventilátoru AVEA v režimu SIMV s manuální kontrolou frakce kyslíku. Měřeným subjektem byla dívka, 27 dnů po porodu, vážící 1019 gramů. Pro analýzu byly vybrány tři úseky, ve kterých se vyskytuje apnoická pauza nebo je významně zhoršené dýchání. Pro analýzu dechové aktivity byl použit měřený parametr V_{te} (exhaled tidal volume), tedy objem vydechovaného vzduchu. Velikost frakce kyslíku v inspirovaném vzduchu byla nastavena v modelu podle naměřených dat. Porovnání bylo prováděno mezi SpO_2 naměřeném na pacientovi a vypočítaném modelem. Kvantitativní porovnání bylo posouzeno pomocí koeficientu determinace R^2 . K porovnání byl vybrán úsek oblasti zájmu desaturační epizody včetně ustálených stavů před a po nežádoucí příhodě.

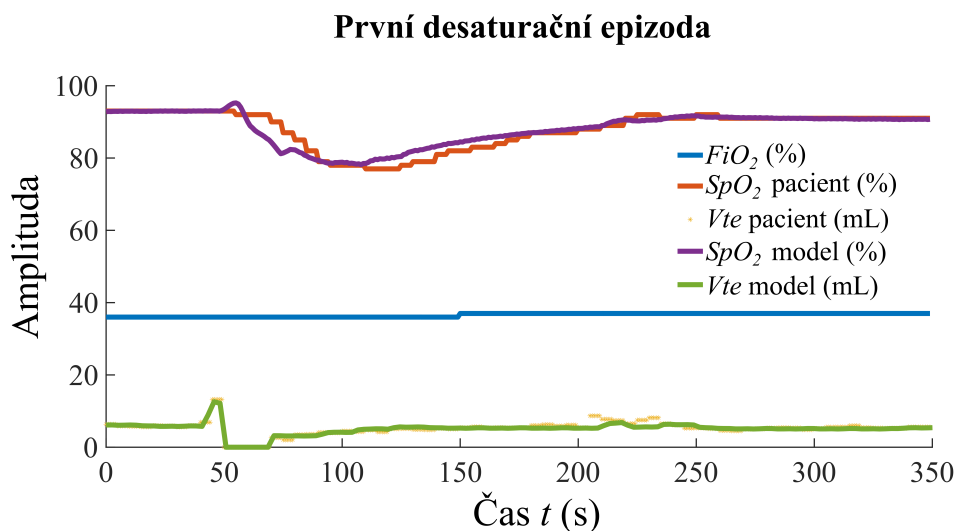
5.2 Výsledky

Koeficient determinace při porovnání SpO_2 pacienta a SpO_2 modelu během první analyzované desaturační příhody způsobené apnoickou pauzou vykazuje hodnotu $R^2 = 0,86$. Analýza průběhů objemů vydechovaného vzduchu pacienta a nastaveného v modelu, průběh FiO_2 křivky

a také obou SpO_2 průběhů jsou na obrázku 5.5. Parametr pravo-levého zkratu S_3 byl nastaven na hodnotu 0,22, to znamená, že 22 % krve nebylo okysličováno. Difuzní koeficient κ byl nastaven na hodnotu 0,009 mL/s/mmHg. Oba parametry byly nastaveny tak, aby iniciální průběh SpO_2 na obrázku 5.5 odpovídal naměřeným hodnotám.

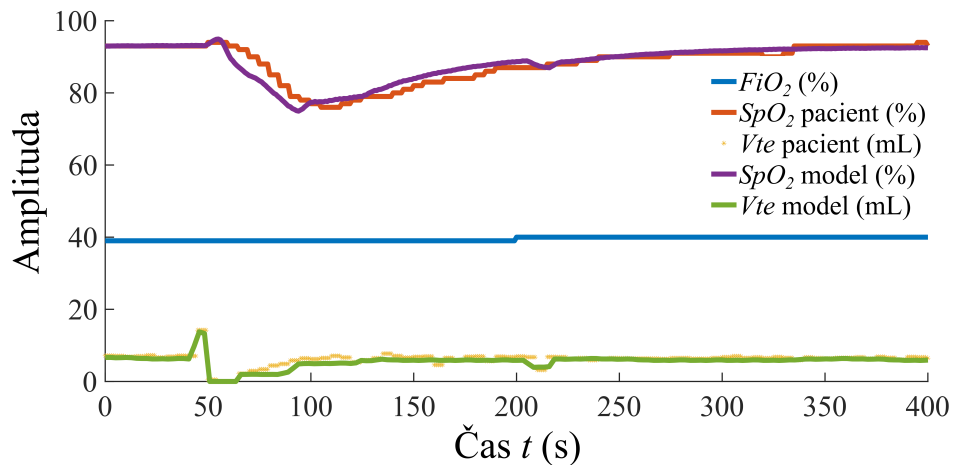
Při porovnání SpO_2 pacienta a SpO_2 modelu během druhé desaturační epizody způsobené další apnoickou pauzou nabývá koeficient determinace hodnoty $R^2 = 0,87$. Analýza průběhů objemů vydechaného vzduchu pacienta a nastaveného v modelu, průběh FiO_2 křivky a také obou SpO_2 průběhů jsou na obrázku 5.6. Parametr pravo-levého zkratu S_3 byl nastaven na hodnotu 0,26, to znamená, že 26 % krve nebylo okysličováno. Difuzní koeficient κ byl nastaven na hodnotu 0,008 mL/s/mmHg. Oba parametry byly nastaveny tak, aby iniciální průběh SpO_2 na obrázku 5.6 odpovídal naměřeným hodnotám.

Koeficient determinace při porovnání SpO_2 pacienta a SpO_2 modelu během třetí analyzované desaturační příhody způsobené zhoršenou dechovou aktivitou vykazuje hodnotu $R^2 = 0,76$. Analýza průběhů objemů vydechaného vzduchu pacienta a nastaveného v modelu, průběh FiO_2 křivky a také obou SpO_2 průběhů jsou na obrázku 5.7. Parametr pravo-levého zkratu S_3 byl nastaven na hodnotu 0,15, to znamená, že 15 % krve nebylo okysličováno. Difuzní koeficient κ byl nastaven na hodnotu 0,010 mL/s/mmHg. Oba parametry byly nastaveny tak, aby iniciální průběh SpO_2 na obrázku 5.7 odpovídal naměřeným hodnotám.



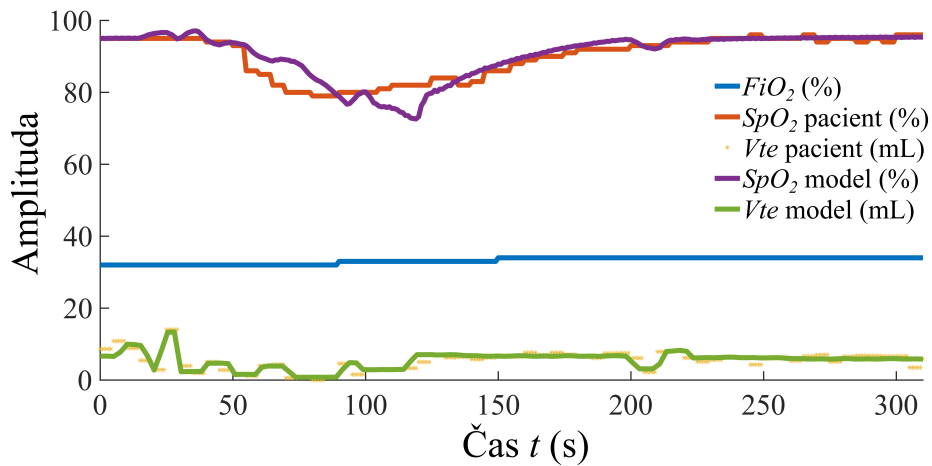
Obrázek 5.5: Porovnání saturace periferní krve kyslíkem naměřené u novorozence a získané simulací v modelu během první desaturační epizody. Všechny parametry byly nastaveny tak, aby co nejvěrněji kopírovaly naměřené průběhy. Koeficient determinace $R^2 = 0,86$.

Druhá desaturační epizoda



Obrázek 5.6: Porovnání saturace periferní krve kyslíkem naměřené u novorozence a získané simulací v modelu během druhé desaturační epizody. Všechny parametry byly nastaveny tak, aby co nejvěrněji kopírovaly naměřené průběhy. Koeficient determinace $R^2 = 0,87$.

Třetí desaturační epizoda



Obrázek 5.7: Porovnání saturace periferní krve kyslíkem naměřené u novorozence a získané simulací v modelu během třetí desaturační epizody. Všechny parametry byly nastaveny tak, aby co nejvěrněji kopírovaly naměřené průběhy. Koeficient determinace $R^2 = 0,76$.

5.3 Diskuze

Alveolo-kapilární membrána je nově popsána pomocí difuzního koeficientu, který ovlivňuje průtok kyslíku z alveolu do plicní kapiláry. Závisí na velikosti gradientu mezi parciálním tlakem kyslíku v alveolární a kapilární krvi, tzv. A-c gradient. Velikost koeficientu κ byla analyzována pro zhoršené fyziologické podmínky difuze, které souvisejí s ventilačně perfuzním poměrem.

Výstupy upraveného modelu byly porovnány s naměřenými daty na neonatologických pacientech pro ověření požadovaného efektu úprav. Porovnávány byly tři úseky z nahraného signálu s apnoickými pauzami nebo se ztíženým dýcháním. Porovnání první apnoické pauzy je na obrázku 5.5 s koeficientem determinace $R^2 = 0,86$. V dalším případě apnoické pauzy na obrázku 5.6 je koeficient determinace $R^2 = 0,87$. Pro úsek signálu, kde je zaznamenána zhoršená dechová aktivita vychází koeficient determinace mezi reálnými a modelovými SpO_2 daty s $R^2 = 0,76$.

Vzorkovací perioda měřeného signálu byla 5 s. To způsobuje nepřesnost jak pro zdrojová data, kterými byl model nastavován, tak pro porovnávání výstupů SpO_2 . Zejména u dechové aktivity, která ovlivňuje výsledný signál významně, je neznalost celého průběhu podstatná, protože se mění velice rychle i o dvojnásobek své hodnoty. Také nebyly známy výsledky analýzy krevních plynů, proto byly některé parametry v modelu ponechány na hodnotách pro standartního novorozence. Vzhledem k obecnému nastavení parametrů modelu neonatologického pacienta jsou výsledky velmi uspokojivé.

5.3.1 Případová analýza s Fathabadiho daty

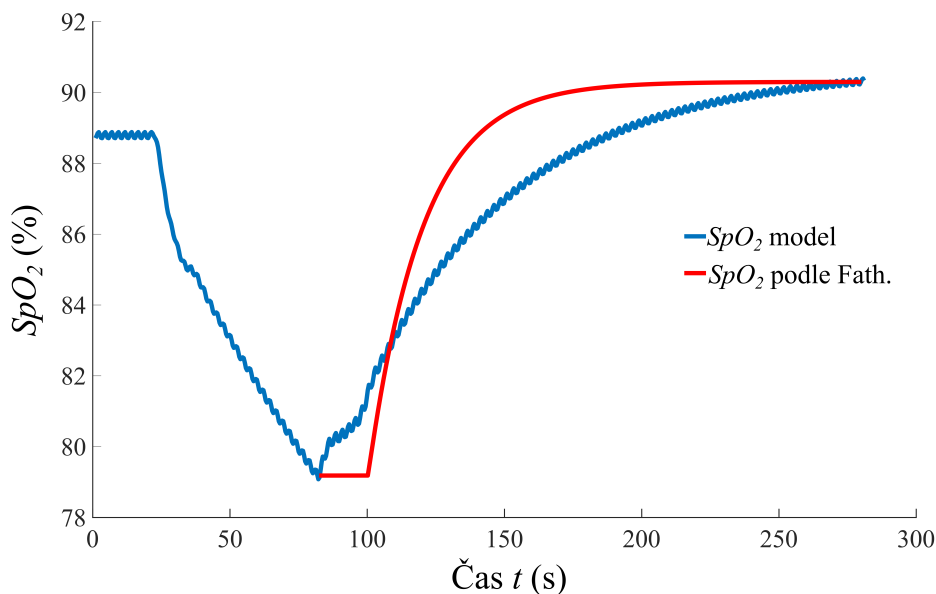
Data naměřená Fathabadiem v jeho práci [55], která je již zmíněná výše, v některých epizodách vykazují silné změny, tzn. že po malém navýšení FiO_2 se hodnota SpO_2 změní mnohonásobně více. Při epizodách zvyšování FiO_2 uvádí velikost zisku (poměr $\Delta SpO_2 / \Delta FiO_2$) až 5 a při snižování hodnoty FiO_2 velikost zisku až 2,5. Těchto hodnot lze v matematickém modelu jen velmi těžko dosáhnout s nastavením konstantního dýchání. Fathabadi ve své práci neuvádí, zda neonatologičtí pacienti v době změny trpěli apnoickými pauzami nebo zhoršeným dýcháním. Proto byly v modelu nastaveny parametry tak, aby hodnoty FiO_2 , SpO_2 a zisk odpovídaly zveřejněným datům. V rámci těchto situací bylo dokázáno, že je možné dosáhnout velikých změn saturace po malé změně frakce, právě díky úpravě parametrů dýchání novorozence v modelu. Práce [56], která se také zabývala odpovědí FiO_2 prvního řádu na změny SpO_2 , popisuje vliv HR (tepová frekvence) a RR (dechová frekvence) na SpO_2 pacienta. Doposud nebyla popsána metoda, která by jasně kvantifikovala vztah mezi HR, RR a SpO_2 [56]. Je možné pozorovat vizuální změny průběhů křivek, kdy změny RR provedou větší posun SpO_2 oproti HR. Pro věrohodnější výsledky simulace modelu je nutné nastavit nejen délku trvání apnoických pauz, ale také dechovou frekvenci a dechové objemy v jednotlivých úsecích.

V tabulce 5.2 jsou uvedeny hodnoty mediánů SpO_2 a dalších parametrů publikované Fathabadiem v porovnání se simulovanými daty. Jedná se o epizody se zvyšujícím se a snižujícím se FiO_2 . Parametry simulací byly nastaveny tak, aby se výsledné průběhy SpO_2 , velikosti zisku a časové konstanty blížily co nejvíce k publikovaným hodnotám.

Tabulka 5.2: Porovnání Fathabadiho publikovaných dat s daty získanými simulacemi z modelu při shodném nastavení známých parametrů.

	FiO_2 nárůst Fathabadi [55]	FiO_2 nárůst model	FiO_2 pokles Fathabadi [55]	FiO_2 pokles model
Původní FiO_2 (%)	28	28	33	33
ΔFiO_2 (%)	3,8	3,8	3,6	3,6
Původní SpO_2 (%)	79	79	97	95,5
Zisk (-)	2,9	2,8	1,3	1,4
Časová konstanta (s)	13	46	9,4	35

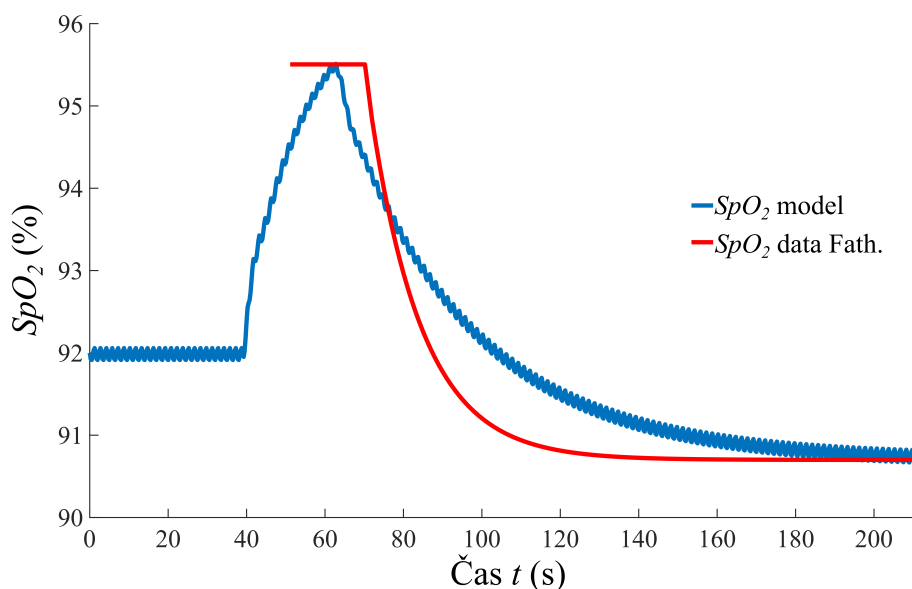
Na obrázku 5.8 je znázorněn průběh simulace (SpO_2 model) při zvyšování FiO_2 . Velikost parametru difuzního koeficientu $\kappa = 0,008$, pravo-levého zkratu $S_3 = 0,26$ a ostatní parametry jsou ponechány standartní pro univerzálního novorozence. Před desaturační epizodou bylo nastaveno SpO_2 na normoxémickou hodnotu s normálním dýcháním. V čase 25 s došlo k zástavě dýchání na dobu 10 s a bylo následováno ztíženým dýcháním. V čase 80 s došlo k nápravě dýchání a zároveň ke zvýšení frakce kyslíku z 28 % na 31,8 %, které se projevuje se zpožděním. Červená křivka popisuje změnu SpO_2 podle Fathabadiho hodnot. Po nastavení vyšší frakce kyslíku dochází ke zpoždění a poté k exponenciálnímu nárůstu podle zisku a časové konstanty uvedené v [55]. Po desaturační epizodě se vrací velikost SpO_2 do normoxémického rozmezí.



Obrázek 5.8: Možný průběh desaturační epizody při modelové analýze nárůstu FiO_2 podle Fathabadiho dat v porovnání s exponenciálním průběhem popsáním ve Fathabadiho práci [55].

Na obrázku 5.9 je znázorněn průběh simulace (SpO_2 model) při snižování FiO_2 . Velikost parametru difuzního koeficientu $\kappa = 0,009$, pravo-levého zkratu $S_3 = 0,29$ a ostatní parametry

jsou ponechány standartní pro univerzálního novorozence. Před desaturační epizodou bylo nastaveno SpO_2 na normoxémickou hodnotu pomocí vyššího $FiO_2 = 33 \%$, i přes zhoršené dýchání. V čase 40 s došlo k nápravě dýchání. V čase 50 s došlo ke snížení frakce kyslíku na 29,4 %, která navrátila velikost SpO_2 do normoxémických mezí. Červená křivka popisuje změnu SpO_2 podle Fathabadiho hodnot. Po nastavení nižší frakce kyslíku dochází ke zpoždění a poté k exponenciálnímu poklesu podle zisku a časové konstanty uvedené v [55].



Obrázek 5.9: Možný průběh saturace periferní krve kyslíkem při modelové analýze poklesu FiO_2 podle Fathabadiho dat v porovnání s exponenciálním průběhem popsáním ve Fathabadiho práci [55].

Modelové scénáře byly vytvořeny podle počáteční a finální hodnoty saturace. Ze známých změn frakcí kyslíku byly nastaveny parametry tak, aby model simuloval možné průběhy, pro které má Fathabadi zveřejněné hodnoty, přičemž se nezmiňuje o detailech epizod. Velikosti zisku věrně kopírují Fathabadiho hodnoty. Časové konstanty z modelu jsou vyšší, než mediány časových konstant uvedené v tabulce 5.2 pro Fathabadiho data. Avšak přibližují se hodnotám horního kvartilu, který je uveden v článku. Pro nárůst FiO_2 je velikost časové konstanty v horním kvartilu 35 s a pro pokles FiO_2 nabývá velikosti 32 s.

6 Diskuze

Na začátku práce byly diskutovány ventilátory, které jsou již vybaveny automatickým zpětnovazebním řízením FiO_2 - SpO_2 . Nicméně je významně větší množství ventilátorů, které nabízejí neinvazivní ventilační režimy přizpůsobené pro neonatologické pacienty a jsou vybaveny elektromechanickým směšovačem, přitom automatický systém řízení nenabízejí. Právě takové ventilátory mají potenciál pro vývoj nového systému pro automatické řízení oxygenace předčasně narozeného dítěte s možností eliminace nedostatků současných automatických systémů. Mezi uvažované ventilátory patří MedinCNO (Medical Innovations GmbH, Německo) a Vapotherm Precision Flow Plus (Vapotherm Inc., USA), na kterých bylo prováděno měření zpoždění distribuce kyslíku. Dále Newport e360 Ventilator (COVIDIEN AG, Medtronic, USA) nebo HEYER iTernIS NEO (HEYER Medical AG, Německo), které nabízejí neinvazivní ventilační režimy pro novorozence a doposud automatickým řídicím systémem nedisponují.

V rámci diplomové práce byl navržen a realizován laboratorní experiment pro zjištění časového zpoždění distribuce kyslíku po změně frakce kyslíku na podpůrných neinvazivních ventilátorech nCPAP a HFHHNC. Měření bylo prováděno se standardními patientskými okruhy dodávanými výrobcem k ventilátorům. V klinické praxi dochází ke zkracování nebo naopak prodlužování a nastavování ventilačních okruhů, v takovém případě bude zpoždění distribuce kyslíku jiné než při použití originálních okruhů. Z naměřených dat byl do modelu implementován zpožďovací člen, který zprostředkovává reálnější odezvu na změny frakce kyslíku v inspirační směsi při použití automatických zpětnovazebních systémů. Dále byla provedena analýza modelu, z které vyvstaly požadavky na úpravu alveolo-kapilární membrány v modelu a na změnu matematického solveru. Tyto části modelu byly vyřešeny nově. Správná funkce modelu po provedených úpravách byla ověřena porovnáním s daty naměřenými na předčasně narozeném novorozenci v nemocnici.

Dílejší diskuze zabývající se experimentálním zjišťováním zpoždění distribuce kyslíku a jeho implementace do modelu, provádění změny na alveolo-kapilární membráně a výsledky simulací v porovnání s naměřenými daty jsou v příslušných kapitolách.

V rámci zpětnovazební smyčky je důležité správné měření SpO_2 pomocí pulzního oxymetru bez výpadků signálu způsobených pohybovými artefakty a nízkou perfuzí. V modelu je již zahrnuto zpoždění distribuce kyslíku k pacientovi. Zároveň by mělo být v budoucnu zahrnuto zpoždění signálu z pulzního oxymetru. V reálných systémech dochází k filtraci a průměrování signálu z okna až 8 sekund. Výrobci pulzních oxymetrů nechávají zpoždění před zapnutím alarmu z důvodu nízkých hodnot, aby eliminovali falešné alarmy spuštěné pohybovými artefakty. Tato zpoždění by měla být vyšetřena a zakomponována do modelu v rámci zpožďovacího členu SpO_2 signálu.

V rámci dalšího vývoje lze uvažovat také zahrnutí členu, který bude upravovat poměr dospělého hemoglobinu (HbA) a dětského hemoglobinu (HbF). Bylo by možné provést analýzu

závislosti poměru hemoglobinů na váze nebo věku předčasně narozeného dítěte, podle které by byla v modelu odhadována celková afinita kyslíku v poměru kombinací hemoglobinů. Dětský hemoglobin má OHDC křivku posunutou více doleva oproti HbA. Proto je u HbF vyšší saturace krve kyslíkem při stejném parciálním tlaku kyslíku oproti HbA.

Zásadní limitací modelu je přesnost a věrohodnost zahrnutých fyziologických parametrů novorozenců. Parametry ovlivňují model ve velké míře, ale jejich získání není vůbec jednoduché. Většina použitých parametrů je převzatých od jiných autorů, nebo upravených antropometrickými přepočty z dat pro dospělé. Získání potřebných parametrů je limitováno svou invazivitou měření a bezpečností pacienta. Zároveň u novorozenců dochází vlivem přestavby oběhové soustavy, ustalováním funkční reziduální kapacity plic, vývojem a růstem ostatních tkání ke změně fyziologických parametrů každým okamžikem od narození. Parametry v modelu by mohly být upravovány každou hodinu, podle aktuálního stavu daného novorozence. To ovšem není cílem. Model, který je zde prezentován, se snaží být univerzální pro určitou věkovou skupinu pacientů a s ohledem na toto zjednodušení jsou výsledky porovnání naměřených a modelových dat velice uspokojivé.

7 Závěr

V této diplomové práci byl navržen a proveden laboratorní experiment měření zpoždění distribuce kyslíku ventilačním systémem k pacientovi po změně frakce kyslíku v inspirační směsi při neinvazivní ventilační podpoře. Měření bylo provedeno pro nCPAP ventilátor v jednoúrovňovém, dvouúrovňovém a oscilačním módu a pro HFHHNC ventilátor. Z naměřených dat pro klasický jednoúrovňový nCPAP ventilátor byl vytvořen a implementován zpožďovací člen do vytvořeného modelu. Po analýze modelu bylo navrženo a implementováno nové uspořádání přenosu kyslíku přes alveolo-kapilární membránu, které využívá difuzní koeficient k popisu toku kyslíku. V neposlední řadě byl změněn typ matematického solveru a s tím související struktura některých bloků. Provedené změny byly otestovány porovnáním modelových SpO_2 hodnot s klinicky získanými daty s koeficientem determinace R^2 až 0,87.

Přínosem této diplomové práce je zejména zahrnutí zpožďovacího členu do modelu pro realističtější odezvu v zapojení s nCPAP ventilátorem, která v žádném jiném neonatologickém modelu zahrnuta není. Dalším přínosem je vylepšení alveolo-kapilární membrány, které poskytuje adekvátně rychlou a silnou odpověď na provedené změny na vstupu modelu. Díky změně matematického solveru je možné vygenerovat kód v programovacím jazyce C a využít model k analýze, testování a vývoji automatického zpětnovazebního systému v reálném čase.

Reference

- [1] LOMAURO, Antonella a Andrea ALIVERTI. Physiology masterclass: Extremes of age. *Breathe* [online]. 2016, 12(1), 65-68 [cit. 2018-02-27]. DOI: 10.1183/20734735.013315. ISSN 1810-6838. Dostupné z: <http://breathe.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/20734735.013315>
- [2] DE WINTER, J. Peter, Machteld A. G. DE VRIES a Luc J. I. ZIMMERMANN. Clinical practice. *European Journal of Pediatrics* [online]. 2010, 169(7), 777-782 [cit. 2017-05-01]. DOI: 10.1007/s00431-010-1159-x. ISSN 0340-6199. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-010-1159-x>
- [3] POLIN, Richard A. a William W. FOX, ed. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: Saunders, 1992. ISBN 0-7216-3514-8.
- [4] Zdravotnická ročenka České republiky 2016. Praha 2: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2017. ISSN 1210-9991.
- [5] ZLATOHLÁVKOVÁ, Blanka. Viabilita plodu a novorozence. *Actual Gyn.* 2011;3:47-5, [cit. 2017-05-05]. ISSN 1803-9588. Dostupné z: http://www.actualgyn.com/pdf/cz_2011_43.pdf
- [6] Perivable birth. Obstetric Care Consensus No. 6. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;130:e187-99.
- [7] FREY, Bernhard a Frank SHANN. Oxygen administration in infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* [online]. 88(2), 84F-88 [cit. 2017-06-17]. DOI: 10.1136/fn.88.2.F84. ISSN 13592998. Dostupné z: <http://fn.bmj.com/cgi/doi/10.1136/fn.88.2.F84>
- [8] LAKSHMINRUSIMHA, Satyan, Veena MANJA, Bobby MATHEW a Gautham K. SURESH. Oxygen targeting in preterm infants: a physiological interpretation. *Journal of Perinatology* [online]. 2014, 35(1), 8-15 [cit. 2017-06-18]. DOI: 10.1038/jp.2014.199. ISSN 0743-8346. Dostupné z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/jp.2014.199>
- [9] HUIZING, Maurice J., Eduardo VILLAMOR-MARTÍNEZ, Máximo VENTO a Eduardo VILLAMOR. Pulse oximeter saturation target limits for preterm infants: a survey among European neonatal intensive care units. *European Journal of Pediatrics* [online]. 2017, 176(1), 51-56 [cit. 2017-06-18]. DOI: 10.1007/s00431-016-2804-9. ISSN 0340-6199. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-016-2804-9>
- [10] Léčba kyslíkem. Česká neonatologická společnost České lékařské společnosti J.E.Purkyně: *Doporučené postupy v neonatologii* [online]. 2007 [cit. 2017-06-18]. Dostupné z: <http://www.neonatology.cz/upload/www.neonatology.cz/Legislativa/Postupy/def-lecba-kyslikem.pdf>

- [11] POETS, Christian F., Valerie A. STEBBENS, Martin P. SAMUELS a David P. SOUTHALL. The Relationship between Bradycardia, Apnea, and Hypoxemia in Preterm Infants. *Pediatric Research* [online]. 1993, 34(2), 144-147 [cit. 2017-06-17]. DOI: 10.1203/00006450-199308000-00007. ISSN 0031-3998. Dostupné z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1203/00006450-199308000-00007>
- [12] BAQUERO, Hernando, Ramiro ALVIZ, Armando CASTILLO, Fredy NEIRA a Augusto SOLA. Avoiding hyperoxemia during neonatal resuscitation: time to response of different SpO₂ monitors. *Acta Paediatrica* [online]. 2011, 100(4), 515-518 [cit. 2017-06-18]. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.02097.x. ISSN 08035253. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2010.02097.x>
- [13] CHEN, Jing a Lois E. H. SMITH. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* [online]. 2007-3-19, 10(2), 133-140 [cit. 2017-06-18]. DOI: 10.1007/s10456-007-9066-0. ISSN 0969-6970. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10456-007-9066-0>
- [14] MARTÍNEK, Tomáš. Model vlivu frakce kyslíku ve ventilační směsi na saturaci arteriální krve kyslíkem při podpoře dýchání novorozence. Kladno, 2016. *Diplomová práce*. ČVUT v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství.
- [15] MOROZOFF, Edmund P. a Mehrdad SAIF. OXYGEN THERAPY CONTROL OF NEONATES – PART I: A MODEL OF NEONATAL OXYGEN TRANSPORT. *Control and Intelligent Systems* [online]. 2008, 36(3) [cit. 2017-06-27]. DOI: 10.2316/Journal.201.2008.3.201-1650. ISSN 1925-5810. Dostupné z: <http://www.actapress.com/PaperInfo.aspx?paperId=33649>.
- [16] BRONZINO, Joseph D. The biomedical engineering handbook. 3rd ed. Boca Raton: CRC/Taylor & Francis, 2006. ISBN 0849321239.
- [17] MARTIN, Richard a Kathleen M. DEAKINS. Noninvasive oxygen delivery and oxygen monitoring in the newborn. *UpToDate* [online]. 2017 [cit. 2017-08-10]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/noninvasive-oxygen-delivery-and-oxygen-monitoring-in-the-newborn#H4195705688>
- [18] CLAURE, Nelson a Eduardo BANCALARI. Automated Closed Loop Control of Inspired Oxygen Concentration. *Respiratory Care* [online]. 2012, 58(1), 151-161 [cit. 2018-02-27]. DOI: 10.4187/respcare.01955. ISSN 0020-1324. Dostupné z: <http://rc.rcjournal.com/cgi/doi/10.4187/respcare.01955>
- [19] SANDBERG, Kenneth L., Hrolfur BRYNJARSSON a Ola HJALMARSON. Transcutaneous blood gas monitoring during neonatal intensive care. *Acta Paediatrica* [online]. 2011, 100(5), 676-679 [cit. 2017-06-18]. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02164.x. ISSN 08035253. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2011.02164.x>

- [20] DEORARI, Ashok. Blood gas analysis. *AIIMS* [online]. 2008 [cit. 2017-06-19]. Dostupné z: <https://www.newbornwhocc.org/pdf/Blood-Gas-Book-workbook-2008.pdf>
- [21] CASTILLO, Armando, Augusto SOLA, Hernando BAQUERO, Freddy NEIRA, Ramiro ALVIS, Richard DEULOFEUT a Ann CRITZ. Pulse Oxygen Saturation Levels and Arterial Oxygen Tension Values in Newborns Receiving Oxygen Therapy in the Neonatal Intensive Care Unit: Is 85% to 93% an Acceptable Range? *PEDIATRICS* [online]. 2008, 121(5), 882-889 [cit. 2017-06-19]. DOI: 10.1542/peds.2007-0117. ISSN 0031-4005. Dostupné z: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-0117>.
- [22] KELMAN, G. Richard. Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation. *Journal of Applied Physiology*. 1966, 21(4), 1375-1376.
- [23] MOROZOFF, Edmund P. a Mehrdad SAIF. OXYGEN THERAPY CONTROL OF NEONATASE: PART II - EVALUATING MANUAL, PID AND FUZZY LOGIC CONTROLLER DESIGNS. *Control and Intelligent Systems*. Calgary, 2008, 36(3), 238 - 249.
- [24] SOLA, Augusto, Sergio G. GOLOMBEK, María Teresa MONTES BUENO, et al. Safe oxygen saturation targeting and monitoring in preterm infants: can we avoid hypoxia and hyperoxia?. *Acta Paediatrica* [online]. 2014, 103(10), 1009-1018 [cit. 2018-04-24]. DOI: 10.1111/apa.12692. ISSN 08035253. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/apa.12692>
- [25] URSCHITZ, Michael S., Werner HORN, Andreas SEYFANG, et al. Automatic Control of the Inspired Oxygen Fraction in Preterm Infants. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2004, 170(10), 1095-1100 [cit. 2017-06-27]. DOI: 10.1164/rccm.200407-929OC. ISSN 1073-449x. Dostupné z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200407-929OC>
- [26] FATHABADI, Omid Sadeghi, Timothy J. GALE, J.C. OLIVIER a Peter A. DARGAVILLE. Automated control of inspired oxygen for preterm infants: What we have and what we need. *Biomedical Signal Processing and Control* [online]. 2016, 28, 9-18 [cit. 2017-06-19]. DOI: 10.1016/j.bspc.2016.03.002. ISSN 17468094. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1746809416300234>
- [27] MOROZOFF, Edmund P. a John A. SMYTH. Evaluation of three automatic oxygen therapy control algorithms on ventilated low birth weight neonates. *2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* [online]. IEEE, 2009, 3079-3082 [cit. 2017-06-27]. DOI: 10.1109/IEMBS.2009.5332532. Dostupné z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/5332532/>.
- [28] CareFusion. *Avea® Auto-FiO2 Option (CLiO2TM): Operator's manual appendix*. USA, 2011 [online]. [cit. 2017-08-06]. Dostupné z: http://www.carefusion.in/documents/international/guides/user-guides/respiratory-care/mechanical-ventilation/RC_Avea-Auto-FiO2-Option-CLiO-2_UG_EN.pdf.

- [29] CareFusion. *Avea® Pulse Oximetry Option: Operator's manual appendix*. USA, 2010 [online]. [cit. 2017-08-06]. Dostupné z: http://www.carefusion.co.za/Documents/international/guides/user-guides/RC_AVEA-Pulse-Oximetry_UG_EN.pdf.
- [30] CareFusion. *AVEA ventilator. Ventilation modes user guide*. USA, 2014 [online]. [cit. 2017-08-06]. Dostupné: http://pages.carefusion.com/rs/565-YXD-236/images/RC_AVEA-Modes-Guide_UG_EN.pdf.
- [31] Acutronic. PRICO. Predictive Intelligent Control of Oxygenation. *PRICO brochure 2016*. Switzerland, 2016 [online]. [cit. 2017-08-06]. Dostupné z: <https://www.acutronic-medical.ch/products/prico.html>
- [32] Fabian: Novorozenecké ventilátory a přístroje Infant Flow nCPAP [online]. *Dartin, Acutronic* [cit. 2017-08-10]. Dostupné z: http://www.dartin.cz/files/files/soubory_download/neonatalni_pece
- [33] HAMILTON-C1 neo features overview. *Hamilton Medical* [online]. Switzerland, 2017 [cit. 2017-08-09]. Dostupné z: <https://www.hamilton-medical.com/Products/Mechanical-ventilators/HAMILTON-C1-neo/HAMILTON-C1-neo-features.html#SpO2-measurement-neo>
- [34] Pulse oximetry SpO2 measurement. *Hamilton Medical* [online]. Switzerland, 2017 [cit. 2017-08-09]. Dostupné z: <https://www.hamilton-medical.com/Solutions/Pulse-oximetry.html>
- [35] INTELLiVENT®-ASV: The world's first Ventilation Autopilot. *Switzerland: Hamilton Medical*, 2016 [cit. 2017-08-09]. Dostupné z: <https://www.hamilton-medical.com/Products/Mechanical-ventilators/HAMILTON-C1-neo/HAMILTON-C1-neo-features.html#SpO2-measurement-neo>
- [36] INTELLiVENT®-ASV Quick Guide. *Switzerland: Hamilton Medical*, 2012 [cit. 2017-08-09]. Dostupné z: <https://www.scribd.com/doc/236880166/IntelliVent-ASV-En>
- [37] YODER, Bradley A., Ronald A. STODDARD, Ma LI, Jerald KING, Daniel R. DIRNBERGER a Soraya ABBASI. Heated, Humidified High-Flow Nasal Cannula Versus Nasal CPAP for Respiratory Support in Neonates. *PEDIATRICS* [online]. 2013, 131(5), e1482-e1490 [cit. 2017-08-09]. DOI: 10.1542/peds.2012-2742. ISSN 0031-4005. Dostupné z: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-2742>
- [38] MARTIN, Richard a Kathleen M. DEAKINS. Noninvasive oxygen delivery and oxygen monitoring in the newborn. *UpToDate* [online]. 2017 [cit. 2017-08-10]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/noninvasive-oxygen-delivery-and-oxygen-monitoring-in-the-newborn#H4195705688>

- [39] EICHENWALD, C., Eric. Mechanical ventilation in neonates. *UpToDate* [online]. 2017 [cit. 2017-08-10]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/mechanical-ventilation-in-neonates>
- [40] Návod k obsluze medinCNO. *Puchheim: medin Medical Inovations*, 2013.
- [41] MCKECHNIE, Elizabeth, Sandie BREDEMEYER a Tracey LUTZ. Continuous positive Airway Pressure. *RPA Guidelines*. 2003.
- [42] Indikácie neinvazívnej pozitívnej pretlakovej ventilácie - (NIPPV): *Metodické odporúčanie hlavného odborníka MZ SR pre odbor pneumológia a ftizeológia* [online]. Bratislava, 2015 [cit. 2017-08-10]. Dostupné z: http://www.zdravyspanok.sk/sleep_medicine/Metodicke_odporucania
- [43] LEMYRE, Brigitte, Peter G DAVIS, Antonio G. DE PAOLI a Haresh KIRPALANI. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 1996 [cit. 2017-08-10]. DOI: 10.1002/14651858.CD003212.pub2. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003212.pub2>
- [44] LEIGH, P., C. SHAW, J. MOXHAM a N. MUSTFA. Respiratory Muscle Weakness In Motor Neurone Disease: Assisted Ventilation in Motor Neurone Disease. *King's Guidelines* [online]. Londýn, 2001 [cit. 2018-03-15]. Dostupné z: <http://163.178.103.176/casosberne/5erespiratorio/caso28-2/htmlc/casosb2/ventilador/diafragma2.html>
- [45] WILKINSON, Dominic, Chad ANDERSEN, Colm P. F. O'DONNELL, Antonio G DE PAOLI a Brett J MANLEY. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 1996 [cit. 2017-08-10]. DOI: 10.1002/14651858.CD006405.pub3. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006405.pub3>
- [46] Masimo: *About Masimo* [online]. Irvine, CA, 2017 [cit. 2017-08-10]. Dostupné z: <http://www.masimo.com/About-Masimo/about-masimo/>
- [47] STEVEN J. Barker, Jeremy CURRY, Daniel REDFORD a Scott MORGAN. Measurement of Carboxyhemoglobin and Methemoglobin by Pulse Oximetry: A Human Volunteer Study. *Anesthesiology* 2006;105(5):892-897.
- [48] ACCESSORIES PATIENT MONITORING [online]. *Německo: Nihon Kohden*, 2013 [cit. 2017-08-10]. Dostupné z: http://www.nihonkohden.de/fileadmin/Mediendatenbank/PM_Katalog_gr.pdf

- [49] BluPRO SpO₂ probe [online]. *Německo: Nihon Kohden*, 2013 [cit. 2017-08-10]. Dostupné z: <http://pdf.medicaexpo.com/pdf/nihon-kohden-europe/blupro/69520-155772.html>
- [50] NELLCOR TECHNICAL STAFF. A Technology Overview of the Nellcor™ OxiMax Pulse Oximetry System [online]. *Medtronic*, 2011 [cit. 2017-08-10]. <http://www.medtronic.com/covidien/en-us/products/pulse-oximetry/oximax-technology.html>
- [51] Nellcor facts [online]. *USA: Medtronics*, 2017 [cit. 2017-08-10]. Dostupné z: <http://www.medtronic.com/covidien/products/pulse-oximetry/nellcor-facts>
- [52] MONGENSEN, Mads. L. A physiological mathematical model of the respiratory system. *Center for Model-based Medical Decision Support*. Department of Health Science and Technology, 2011. Aalborg University.
- [53] BATZEL, Jerry J., Franz KAPPEL a Mostafa BACHAR. Mathematical modeling of the respiratory system. *Encyclopedia of Life Support Systems* [online]. [cit. 2018-04-10]. Dostupné z: <https://www.eolss.net/Sample-Chapters/C02/E6-188-12-00.pdf>
- [54] SANDS, Scott A., Bradley A. EDWARDS, Vanessa J. KELLY, Malcolm R. DAVIDSON, Malcolm H. WILKINSON, Philip J. BERGER a Kim PRISK. A Model Analysis of Arterial Oxygen Desaturation during Apnea in Preterm Infants [online]. 2009 [cit. 2017-06-27]. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000588. ISBN 10.1371/journal.pcbi.1000588. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pcbi.1000588>.
- [55] FATHABADI, Omid Sadeghi, Timothy J. GALE, Kathleen LIM, Brian P. SALMON, Jennifer A. DAWSON, Kevin I. WHEELER, Jan C. OLIVIER a Peter A. DARGAVILLE. Characterisation of the Oxygenation Response to Inspired Oxygen Adjustments in Preterm Infants. *Neonatology* [online]. 2015, 109(1), 37-43 [cit. 2018-04-11]. DOI: 10.1159/000440642. ISSN 1661-7800. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/440642>
- [56] KRONE, Bradley. Modeling and Control of Arterial Oxygen Saturation in Premature Infants [online]. Columbia, 2011 [cit. 2018-04-11]. *Diplomová práce*. Faculty of the Graduate School University of Missouri – Columbia.
- [57] MedinCNO®: Non-invasive respiratory support for preterm and newborn babies. *Medin Medical Innovations GmbH* [online]. 2018 [cit. 2018-04-12]. Dostupné z: <https://www.medin-medical.com/Products/nCPAP-devices-and-blender/medinCNO.html>
- [58] Introducing Hi-VNI® Technology.: An advancement in high flow nasal cannula. *Vapotherm* [online]. 2017 [cit. 2018-04-12]. Dostupné z: <https://vapotherm.com/hi-vni-technology/#1498625761325-f24100b1-ab0c>

- [59] Datex-Ohmeda S/5 E-Modules: Technical Reference Manual. *Helsinki, Finsko: GE Finland Healthcare Oy*, 2005.
- [60] BORON, Walter F. a Emile L. BOULPAEP. Medical physiology: a cellular and molecular approach. 2nd ed., International ed. Philadelphia, PA: *Saunders/Elsevier*, c2009. ISBN 978-1-4160-3115-4.
- [61] MARTIN, Sébastien a Bertrand MAURY. Modeling of the oxygen transfer in the respiratory process. *ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis* [online]. 2013, 47(4), 935-960 [cit. 2018-04-15]. DOI: 10.1051/m2an/2012052. ISSN 0764-583X. Dostupné z: <http://www.esaim-m2an.org/10.1051/m2an/2012052>
- [62] BRIGHENTI, Chiara, Gianni GNUDI a Guido AVANZOLINI. A simulation model of the oxygen alveolo-capillary exchange in normal and pathological conditions. *Physiological Measurement* [online]. 2003, 24, 261-275 [cit. 2018-04-15]. Dostupné z: stacks.iop.org/PM/24/261

Příloha A

Obsah příloženého CD

Název	Popis
Abstrakt_cz.pdf	Abstrakt v českém jazyce
Abstract_en.pdf	Abstrakt v anglickém jazyce
Klicova_slova.pdf	Klíčová slova v českém jazyce
Key_words.pdf	Klíčová slova v anglickém jazyce
Zadani.pdf	Naskenované zadání diplomové práce
17PMBDP_419024_Leos_Tejkl.pdf	Kompletní vypracování diplomové práce
Prilohy_DP	Složka obsahující přílohy
data.mat	Používaná klinická data
init_model18.m	Inicializační skript ke spuštění neonat. modelu transportu kyslíku, spustitelný v programu <i>MATLAB</i> (in Prilohy_DP)
model18.slx	Neonatologický model transportu kyslíku, spustitelný v programu <i>Simulink R2016b</i> (in Prilohy_DP)

Příloha B

POSTER 2018: příspěvek na konferenci

Konferenční příspěvek prezentovaný na 22. Mezinárodní studentské konferenci (22nd International Student Conference on Electrical Engineering) POSTER 2018, 10. května, na Fakultě elektrotechnické ČVUT v Praze.

The Effect of Change of Inspired Oxygen Fraction upon Peripheral Oxygen Saturation in Premature Infant: A Mathematical Model Enhancement

Leoš TEJKL¹, Veronika HUTTOVÁ¹

¹ Dept. of Biomedical Technology, Czech Technical University in Prague, nam. Sitna 3105, 272 01 Kladno, Czech Republic

tejkleo@fbmi.cvut.cz, huttover@fbmi.cvut.cz

Abstract. *Premature infants often suffer from hypoxemia and require oxygen therapy to maintain normal blood oxygen level. Normoxemia is maintained by an adjustment of the fraction of oxygen (FiO_2) in the inhaled gas mixture that is set manually or automatically based on peripheral oxygen saturation (SpO_2) measured by pulse oximetry. Automatic closed-loop systems for control of oxygenation have many advantages; most importantly the longer time for that SpO_2 is kept in the target area. A mathematical model of neonatal oxygen transport was proposed that could be a useful tool for design, validation, and comparison of the automatic control algorithms. In this work we enhanced the original model in two ways. First, a diffusion coefficient was introduced into the compartment that represents the alveolar-capillary membrane and the dynamic response of the overall model was improved. Comparing the SpO_2 output of the model with clinical data, R -squared as high as 0.83 was reached. Second, the time delay of O_2 delivery after a change of FiO_2 during the nCPAP ventilation support was experimentally measured, allowing more realistic performance of the model when simulating closed-loop control of oxygenation.*

Keywords

Neonatal model, oxygen transport, alveolar-capillary membrane, respiratory support.

1. Introduction

Premature infants often suffer from hypoxemia due to underdevelopment of the control center of respiration in the brain, the lungs or the cardiovascular and nervous systems. Hypoxemia leads to insufficient oxygenation of the tissues, hypoxia, which can cause the slow development of the brain, pulmonary arteries, and other vital organs that results in irreversible damage to the body [1, 2]. The most common reasons for hypoxemia are respiratory disorders such as apneic pauses, when the infant stops breathing for at least 20 seconds, or hypoventilation [1, 3]. Neonates also suffer from the impaired diffusion of respiratory gases across the

alveolar-capillary membrane, because of the greater alveolar-capillary distance or due to shunts persisting from the fetal circulation [1–3]. The essential treatment technique of hypoxemia at Neonatal Intensive Care Unit (NICU) is the oxygen therapy with an increase in the fraction of oxygen (FiO_2) in the inhaled gas mixture [1, 2, 4]. One possible option is the use of invasive mechanical ventilation, but, in many cases, the oxygen is delivered by the noninvasive nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) ventilation support or by the Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula (HFHNC) [5]. However, the oxygen therapy can have adverse effects. A high risk of the hypoxemia treatment is hyperoxemia, which has a negative impact on the eye retina, lungs, and central nervous system. Both hypoxemia and hyperoxemia can, therefore, cause irreversible damage to the neonates [1, 2, 6].

Normoxemia of premature infants on the ventilation support is maintained by an adjustment of FiO_2 that is set manually or automatically based on peripheral oxygen saturation (SpO_2) measured by pulse oximetry [6–9]. Several studies documented that manual control by clinical staff keeps SpO_2 values within the required range in less than 50% of the time [8, 9]. The same studies have shown that clinical staff sets higher FiO_2 more often to avoid hypoxemia and thus increases the risk of hyperoxemia. Manual control also takes a lot of time. Automatic control systems, on the other hand, are able to quickly and accurately control the oxygen fraction and, in many cases, maintain stable values of peripheral saturation for a longer time than with manual adjustment [6, 8, 9]. The automatic control is based on feedback algorithms that could be classified into four categories, namely rule-based, proportional-integral-derivative, adaptive and robust [6].

As the development and clinical tests of new oxygenation control algorithms for respiratory support of neonates brings considerable technical problems and safety and ethical risks, a mathematical model could be a useful tool for design, validation, and comparison of the control algorithms [6, 10]. Morozoff et al have proposed a lumped-parameter mathematical model of neonatal oxygen transport that described the effect of FiO_2 setting on oxygen saturation in arterial blood and on SpO_2 . The model consisted of two

main parts, the respiratory and circulation system, interconnected by an oxyhemoglobin dissociation curve [10]. The gas blender and pulse oximeter were also included in the model. Gas exchange between the respiratory and circulatory part was calculated under the assumption of the equal partial pressure of oxygen in the alveoli and in the pulmonary capillaries. The model was implemented in the Matlab–Simulink environment (Mathworks, Natick, USA). In his diploma thesis, Martinek suggested several updates to the original Morozoff's model, focusing mainly on the oxygen transfer across the alveolar-capillary membrane, the performance of the pulse oximeter and the values of the model parameters that represent the physiological condition of the neonate [11]. The updated model showed good agreement with some clinical data. However, the further development has been needed as the dynamic performance of the model was not as fast as reported in case of real neonates on oxygenation support: The response of SpO_2 to the change of FiO_2 had too small gain and high time constant. Another inaccuracy of the model is that it neglects the time delay between the change of setting of the air/oxygen blender and an actual change of FiO_2 in the airways.

Therefore, the aim of this work is to improve the available mathematical model of neonatal oxygen transport in two ways: First, to change the structure of the alveolar-capillary section so that it allows greater flexibility and improves the dynamic characteristics of the overall model. Second, to measure the time delay of O_2 delivery after the change of FiO_2 during the nCPAP support.

2. Model of Oxygen Transfer across the Alveolar-capillary Membrane

2.1 Methods

The alveolar-capillary membrane is a barrier between alveoli and pulmonary capillaries. The transfer of oxygen across the membrane is driven by diffusion according to the gradient of the partial pressure of oxygen. The diffusion is governed by Fick's first law and depends on the diffusion coefficient κ . The diffusion coefficient represents the magnitude of oxygen flux through a surface per unit partial pressure gradient [12].

Fig. 1 shows the simplified oxygen transfer as treated in our mathematical model. The oxygen enters the alveolus from the airways. The partial pressure of oxygen in the alveolus (p_{AO_2}) depends on FiO_2 . Oxygen flux from the alveolus to the pulmonary capillary (FO_2) depends on the diffusion coefficient and on the difference of partial pressures of oxygen in the alveolus and in the pulmonary capillary (p_{cO_2}),

$$FO_2 = \kappa(p_{AO_2} - p_{cO_2}) . \quad (1)$$

Deoxygenated venous blood flows from tissues with the partial pressure of oxygen in veins (p_{vO_2}). The

deoxygenated blood uptakes oxygen in the pulmonary capillaries due to FO_2 and leaves the pulmonary capillaries as oxygenated blood with flow FB_{PC} .

The model includes the right to left true shunt (S_3). The shunted blood, with flow FB_{S_3} , is not in contact with the alveolar-capillary membrane and is not oxygenated. The streams of oxygenated and deoxygenated blood mix past the capillary compartment; the mixed arterial blood flows towards the tissue compartment with the arterial partial pressure of oxygen (p_{aO_2}). The total blood flow (FB), the sum of FB_{PC} and FB_{S_3} , is assumed to be constant.

The model assumes no change in oxygen concentration in the pulmonary capillaries; that is, an instant outflow of the oxygen delivered both by the venous blood and from the alveoli is expected. Therefore

$$FB_{PC} \cdot p_{cO_2} = FB_{PC} \cdot p_{vO_2} + FO_2 \quad (2)$$

and

$$FB \cdot p_{aO_2} = FB_{PC} \cdot p_{cO_2} + FB_{S_3} \cdot p_{vO_2} . \quad (3)$$

The overall model with the updated alveolar-capillary membrane part was tested using clinical data of breathing activity and F_iO_2 settings measured on unstable neonates.

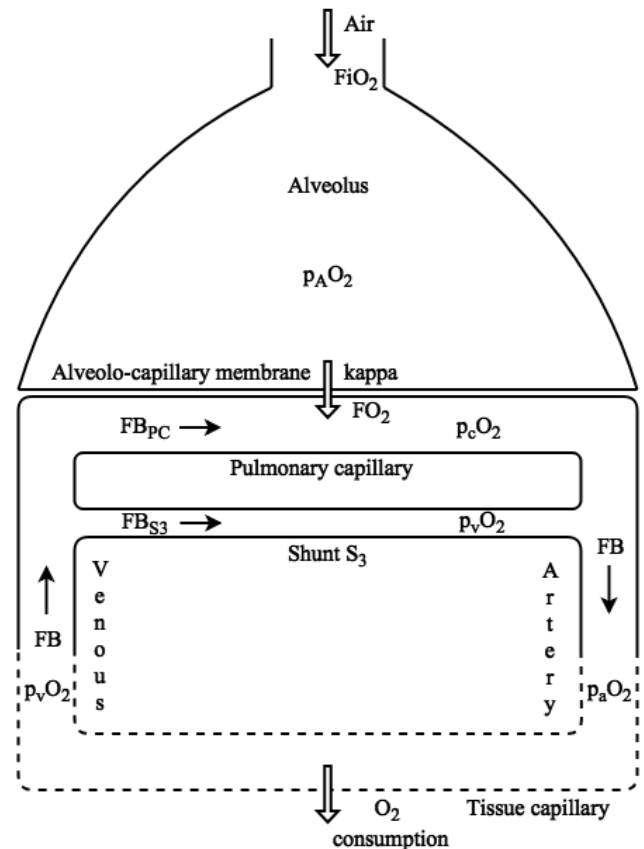


Fig. 1. The simplified model of oxygen uptake, transport, and consumption. The oxygen diffusion across the alveolar-capillary membrane is driven by the partial pressure gradient and depends on the diffusion coefficient kappa. Arterial blood is a mixture of oxygenated capillary blood and deoxygenated shunt blood. The symbols are explained in the main text.

2.2 Results

Fig. 2 compares the SpO₂ waveform measured in a premature infant patient with the SpO₂ waveform computed by the updated mathematical model. The F_iO₂ in the model was set exactly as recorded in the clinical data as well as was the end-tidal volume V_{te}. In the model, S₃ = 0.22, that means 22% of blood was not oxygenated. The diffusion coefficient κ was set 0.009 so that the initial SpO₂ in the model was close to the measured clinical data. The value of κ is similar to the values reported in the literature [10, 12, 13].

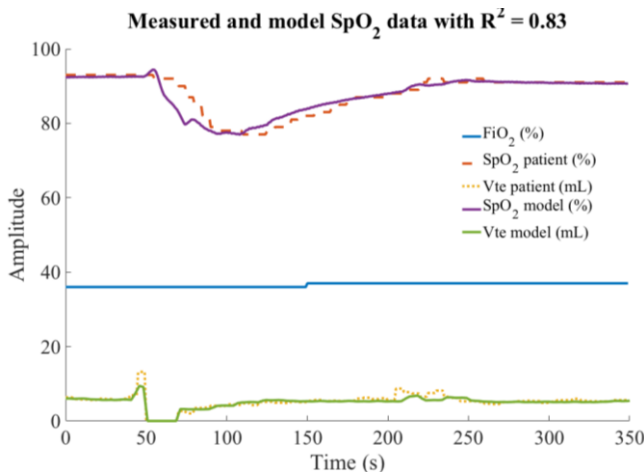


Fig. 2. Comparison of measured and computed SpO₂ data during the first 350 s after an apneic pause.

3. The Time Delay of O₂ Delivery after the Change of FiO₂

3.1 Methods

A laboratory experiment was performed to understand and measure the delay of O₂ delivery after the change of the set oxygen fraction sFiO₂ at a gas blender of a ventilator. The configuration of the laboratory experiment is presented in Fig. 3. An nCPAP ventilator MedinCNO (Medical Innovations GmbH, Deutschland) was used as a source of gas flow and as the gas mixture blender. A small bottle was used as a lung model due to the similarity of its mechanical properties—resistance and compliance—with the neonatal lung. The gas mixture was delivered to the model lung by the MEDIJET nostril system. The oxygen concentration in the model mFiO₂ was measured by a patient monitor Carescape Monitor B650 (GE Healthcare, Great Britain). The data from the patient monitor were collected by the Datex-Ohmeda S/5 Collect software (GE Healthcare, Finland) and analyzed in Matlab (Mathworks, Natick, USA).

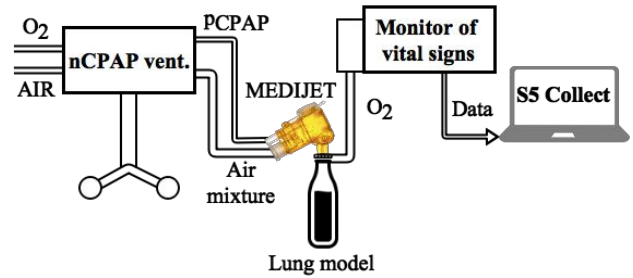


Fig. 3. The configuration of the ventilator, monitor of vital signs and lung model for measuring the time delay of oxygen delivery after the change of FiO₂.

The measurement procedure started by switching on all the devices. After the steady state was achieved with the default sFiO₂ of 21%, the desired oxygen fraction was set to 31% (ΔsFiO₂ = 10%). The time of the step change command was marked as zero. The course of mFiO₂ was measured until the signal stabilized. The measurement was repeated for six different gas flow rates (2, 4, 6, 8, 10, and 12 L/min). Then, a similar measurement of the step decrease in sFiO₂ from 31% to 21% followed.

The overall course of the oxygen concentration inside the model in time was divided into two parts, Time 1 and Time 2, as described in Fig. 4. Time 1—a plateau where the mFiO₂ signal does not change—was measured from the zero time to the point when mFiO₂ started to rise. From the point, an exponential function was fitted through the mFiO₂ data in the least-squares sense. Time 2 was estimated as three time constants of the fitted curve.

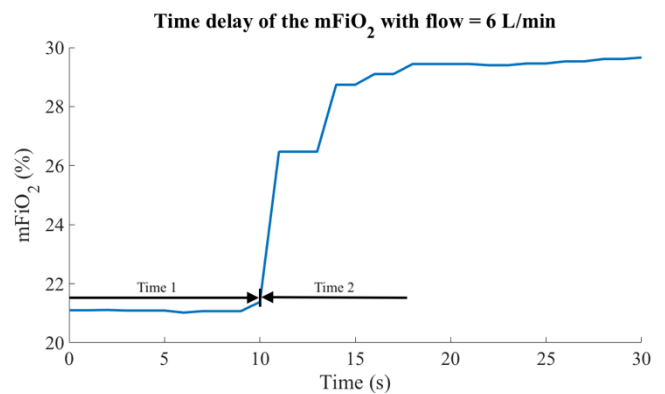


Fig. 4. The delay of the mFiO₂ with flow 6 L/min. In the picture is highlighted plateau as Time 1 and rising phase as Time 2.

3.2 Results

The results of the time delay of oxygen delivery after the increase in FiO₂ and after the decrease in FiO₂ are presented in Tab. 1 and in Tab. 2, respectively. The delay is divided into Time 1 and Time 2, as described above. The overall delay time is the sum of Time 1 and Time 2; that is, the delay between the change of the set FiO₂ level and the appearance of the approximately same value on the patient's monitor display.

Flow (L/min)	Time 1 (s)	Time 2 (s)	Overall delay (s)
2	19	8.4	27.4
4	13	7.4	19.4
6	10	5.4	15.4
8	10	2.5	12.5
10	8	8.0	16.0
12	8	5.6	13.6

Tab. 1. The time delay during the increase in FiO_2 from 21% to 31%.

Flow (L/min)	Time 1 (s)	Time 2 (s)	Overall delay (s)
2	11	7.4	18.4
4	9	4.7	13.7
6	8	5.5	13.5
8	7	8.4	15.4
10	7	6.0	13.0
12	6	6.9	12.9

Tab. 2. The time delay during the decrease in FiO_2 from 31% to 21%.

4. Discussion

In this work we focused on two parts of a mathematical model of oxygenation of the neonate: the alveolar-capillary membrane and the time delay of O_2 delivery after the change of oxygen fraction. The output of the updated model was compared with the data measured in neonatology patients to verify the effect of the update. For the comparison we selected the sections of the recorded signals with an apparent apneic pause or with worsened breathing. An example of the SpO_2 comparison of patient and computed data is shown in Fig. 2. The coefficient of determination R^2 of the SpO_2 model data is 0.83. In another apneic pause, not presented in this paper, $R^2 = 0.83$ as well. For a section of the patient records with worsened breathing activity, the match between the real SpO_2 data and the model SpO_2 data was $R^2 = 0.73$. The sampling period of measured data, which was 5 s, had a significant influence on the accuracy of the model results as the status of the real patient, especially the breathing activity, in between the samples was unknown. Also, the details of the patient's condition, such as blood gas analysis, were unknown. Considering a general model that only roughly approximates a neonate organism was used, the results are highly satisfying.

Our laboratory experiment showed that the time delay of O_2 delivery after the change of FiO_2 in a gas blender cannot be neglected in the model as it is comparable with the time constants of the physiological processes simulated by the model. This is especially important when the model is used for testing of a closed-loop configuration where the FiO_2 is adjusted according to how the current SpO_2 agrees with the desired SpO_2 range. In Tab. 1 we can see that with

an increase in gas flow rate, the overall time delay decreases. Also, at lower gas flow the FiO_2 increase takes longer time than the FiO_2 decrease. At high flow, the delay times are similar for the FiO_2 increase and decrease. The time delay we measured agrees with the data from measurement on patients published by Fathabadi et al [8]. Their reported median of the time delay during the FiO_2 increase was 22 s and during the FiO_2 decrease was 34 s for different flows and FiO_2 changes. The trends in delay times presented in Tab. 1 and Tab. 2 show irregularities with respect to the flow rate that could have been caused by the ventilator. We do not know exactly how the control unit of the gas blender controls the FiO_2 during individual measurements. Another limitation of the experiment is the sampling frequency 1 Hz of the Datex Ohmeda S/5 Collect software, which causes sharp step changes in the mFiO_2 signal. The producer of the E-COVX module for the patient monitor indicates in the operator's manual that the delay of the measured signal is 2.9 s. This time needs to be subtracted from the overall delay before implementing the findings into the delay function in the mathematical model.

Few mathematical models describe cardio-respiratory system and gas transport in premature infants. The accuracy of a model depends on their complexity and the number of quality parameters included. Accurate physiological data, needed for model parameters, are difficult to obtain in case of neonates because of technical problems, the safety of patients, and ethical reasons. Therefore, our approach is to analyze all available measured data from various sources and implement reasonable changes in the model based on them. Our enhancement of the existing model should increase its accuracy and usability as a tool for testing different approaches to oxygenation control of neonates.

Further steps in the model development can focus on the ratio of adult and neonatal hemoglobin and the shift of the oxyhemoglobin dissociation curve according to the age and status of the neonatal patient.

5. Conclusions

In this work we presented a model of the alveolar-capillary membrane that improved the dynamic response of a mathematical model of neonatal oxygen transport. Furthermore, the time delay of O_2 delivery after the change of FiO_2 during the nCPAP respiratory support was experimentally measured, allowing an improvement of the mathematical model. The improved neonatal model could be a practical tool for the development and testing of automatic closed-loop FiO_2 control systems for premature neonates.

Acknowledgements

The authors thank Thomas E. Bachman for provided clinical data and his advice on the research project and Petr Kudrna for his help with the experimental measurement. The research was supported by the Czech Technical University in Prague, grant SGS17/203/OHK4/3T/17.

References

- [1] POLIN, R. A., FOX, W. *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: Saunders, 1992. ISBN 0-7216-3514-8.
- [2] SILBERNAGL, S., DESPOPOULOS, A., O'SULLIVAN, G., GAY, R., ROTHENBURGER, A. *Color Atlas of Physiology*. 7th ed. New York, NY: Thieme, 2015. ISBN 978-313-5450-070.
- [3] LOMAURO, A., ALIVERTI, A. Physiology Masterclass: Extremes of Age. *Breathe*, 2016, vol. 12, no. 1, p. 65–68. DOI: 10.1183/20734735.013315. ISSN 1810-6838.
- [4] LAKSHMINRUSIMHA, S., MANJA, V., MATHEW, B., SURESH, G. K. Oxygen Targeting in Preterm Infants: A Physiological Interpretation. *Journal of Perinatology*, 2014, vol. 35, no. 1, p. 8–15. DOI: 10.1038/jp.2014.199. ISSN 0743-8346.
- [5] HASAN, A. *Understanding Mechanical Ventilation: A Practical Handbook*. 2nd ed. New York, NY: Springer, 2010. ISBN 978-184-8828-681.
- [6] FATHABADI, O. S., GALE, T. J., OLIVIER, J. C., DARGAVILLE, P. A. Automated Control of Inspired Oxygen for Preterm Infants: What We Have and What We Need. *Biomedical Signal Processing and Control*, 2016, vol. 28, p. 9–18. DOI: 10.1016/j.bspc.2016.03.002. ISSN 1746-8094
- [7] FREY, B. Oxygen Administration in Infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2003, vol. 88, no. 2, p. F84–F88. DOI: 10.1136/fn.88.2.F84. ISSN 1359-2998.
- [8] FATHABADI, O. S., GALE, T. J., LIM, K., SALMON, B. P., DAWSON, J. A., WHEELER, K. I., OLIVIER, J. C., DARGAVILLE, P. A. Characterisation of the Oxygenation Response to Inspired Oxygen Adjustments in Preterm Infants. *Neonatology*, 2015, vol. 109, no. 1, p. 37–43. DOI: 10.1159/000440642. ISSN 1661-7800.
- [9] ZAPATA, J., GÓMEZ, J. J., ARAQUE CAMPO, R., MATIZ RUBIO, A., SOLA, A. A Randomised Controlled Trial of an Automated Oxygen Delivery Algorithm for Preterm Neonates Receiving Supplemental Oxygen without Mechanical Ventilation. *Acta Paediatrica*, 2014, vol. 103, no. 9, p. 928–933. DOI: 10.1111/apa.12684. ISSN 0803-5253.
- [10] MOROZOFF, E. P., SAIF, M. Oxygen Therapy Control of Neonates – Part I: A Model of Neonatal Oxygen Transport. *Control and Intelligent Systems*, 2008, vol. 36, no. 3, p. 227–237. ISSN 1480-1752.
- [11] MARTINEK, T. *Model of the Effect of Oxygen Fraction in Gas Mixture on Arterial Blood Oxygen Saturation during Respiratory Support of a Newborn*. [Master thesis]. Kladno: CTU in Prague, Faculty of Biomedical Engineering, 2016.
- [12] BEN-TAL, A. Simplified Models for Gas Exchange in the Human Lungs. *Journal of Theoretical Biology*, 2006, vol. 238, no. 2, p. 474–495. DOI: 10.1016/j.jtbi.2005.06.005. ISSN 0022-5193.
- [13] KEENER, J., SNEYD, J. *Mathematical Physiology*. 2nd ed. New York, NY: Springer, 2009. ISBN 978-0-387-79387-0.

Technician) and Master studies in 2016 (Biomedical Engineer). As a Ph.D. student at the department of biomedical technology, she is interested in oxygenation of premature infants and in experimental measurements concerning the respiratory system.

About Authors...

Leoš TEJKL was born in Jihlava in 1994. In 2016, he obtained his bachelor degree in the Biomedical Technician program at the Faculty of Biomedical Engineering, Czech Technical University in Prague. Currently he is studying in the Master program Biomedical Engineer at the same faculty.

Veronika HUTTOVÁ was born in Pilsen, the Czech Republic, in 1992. A student of the Czech Technical University in Prague, Faculty of Biomedical Engineering, she completed her Bachelor studies in 2014 (Biomedical