



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE
FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

**Model vlivu frakce kyslíku ve ventilační
směsi na saturaci arteriální krve kyslíkem
při podpoře dýchání novorozence**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínský inženýr

Autor diplomové práce: Bc. Tomáš Martínek

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

Kladno 2016

Katedra biomedicínské techniky

Akademický rok: 2015/2016

Z a d á n í d i p l o m o v é p r á c e

Student: **Bc. Tomáš Martínek**
Studijní obor: Biomedicínský inženýr
Téma: **Model vlivu frakce kyslíku ve ventilační směsi na saturaci arteriální krve kyslíkem při podpoře dýchání novorozence**
Téma anglicky: Model of the effect of oxygen fraction in gas mixture on arterial blood oxygen saturation during respiratory support of a newborn

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Vytvořte matematický model, který popíše vliv nastavení frakce kyslíku ve ventilační směsi (F_{iO_2}) na saturaci arteriální krve kyslíkem (S_{aO_2}) u novorozence. Analyzujte dostupné modely transportu kyslíku mezi dýchací soustavou a krevním oběhem. Navrhněte a implementujte dynamický model popisující vliv F_{iO_2} na S_{aO_2} u dospělé osoby. Upravte model tak, aby uvažoval specifické patofyziologické parametry předčasně narozených dětí a vliv mechanické ventilační podpory. Porovnejte chování modelu s dostupnými daty z klinické praxe.

Seznam odborné literatury:

- [1] Bates, J., Lung mechanics: An inverse modeling approach, ed. 1st, Cambridge University Press, 2009, ISBN 0-521-50960-2
- [2] Ottesen, J. T., et al., Applied mathematical models in human physiology, ed. 1st, SIAM, 2004, ISBN 0-89871-539-3
- [3] Morozoff, E. P., Saif, M., Oxygen therapy control of neonates - Part I: A model of neonatal oxygen transport, Control and Intelligent Systems, ročník 36, číslo 3, 2008

Vedoucí: Ing. Jakub Ráfl
Konzultant: prof. Ing. Karel Roubík, Ph.D., Thomas E. Bachman, M.Sc.

Zadání platné do: 20.08.2017

.....
vedoucí katedry / pracoviště

.....
děkan

V Kladně dne 20.01.2015

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Model vlivu frakce kyslíku ve ventilační směsi na saturaci arteriální krve kyslíkem při podpoře dýchání 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 20. 5. 2016

.....

Bc. Tomáš Martínek

Poděkování

Rád bych poděkoval svému vedoucímu Ing. Jakubu Ráflovi, Ph.D., za vynikající přístup a ochotu, Thomasu E. Bachmanovi, M. Sc., za odborné rady při řešení problematiky diplomové práce, dále Ing. Petru Kudrnovi, Ph.D., a dalšímu zdravotnickému personálu Gynekologicko-porodnické kliniky 1. lékařské fakulty University Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze za pomoc a ochotu při sběru klinických dat. Rovněž děkuji své partnerce a blízkým, kteří mě při realizaci této diplomové práce podporovali.

Poděkování patří také firmě CareFusion (USA), u níž vznikla myšlenka vytvořit matematický model transportu kyslíku u předčasně narozených novorozenců.

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 rovněž podpořena grantem SGS14/216/OHK4/3T/17 „Výzkum nekonvenčních technik umělé plicní ventilace“.



OPERAČNÍ PROGRAM PRAHA
KONKURENCESCHOPNOST



EVROPSKÁ UNIE



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

Název diplomové práce

Model vlivu frakce kyslíku ve ventilační směsi na saturaci arteriální krve kyslíkem při podpoře dýchání novorozence

Abstrakt

Předčasně narození novorozenci často trpí hypoxémickými stavy, které vyžadují léčbu suplementárním kyslíkem, což může vyústit naopak v hyperoxémii. Pro udržení oxygenace krve ve správném rozmezí jsou vyvíjeny automatizované zpětnovazební systémy vyžadující matematický model řízené soustavy. Cílem práce bylo navrhnout, implementovat a otestovat matematický model popisující 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. Hlavními částmi modelu jsou dýchací soustava, alveolo-kapilární membrána, oběhová soustava, konvenční ventilátor, ventilátor nCPAP a pulzní oxymetr. Správnou funkci modelu se podařilo úspěšně ověřit na navržených testovacích protokolech, porovnáním s jinými existujícími modely a porovnáním výstupů modelu s daty z klinické praxe. Při porovnání výstupu modelu s daty z klinické praxe bylo zjištěno vysoké R^2 až 0,89.

Klíčová slova

Matematický model; počítačový model; transport kyslíku; F_{iO_2} ; SaO_2 ; SpO_2 ; předčasně narozený novorozenec; mechanická ventilační podpora.

Master's Thesis title

Model of the effect of oxygen fraction in gas mixture on arterial blood oxygen saturation during respiratory support of a newborn

Abstract

Preterm neonates often suffer from hypoxemic conditions that require a supplementary oxygen therapy, which can conversely result in hyperoxemia. For maintaining the blood oxygenation in a proper range, automatic feedback control systems requiring a mathematical model for their testing are developed. The aim of this thesis was to design, implement and test a mathematical model describing the effect of oxygen fraction in gas mixture (F_{iO_2}) on arterial (SaO_2) and peripheral capillary (SpO_2) blood oxygen saturation of preterm infants. The main parts of the model are respiratory system, alveolar-capillary membrane, circulatory system, conventional ventilator, nCPAP ventilator and pulse oximeter. The correct function of the model was successfully verified by means of self-designed testing protocols, comparison with other existing models and comparison of the model output with data from clinical practice. Comparing the output of the model with the clinical data, R-squared as high as 0.89 was reached.

Key words

Mathematical model; computer model; oxygen transport; F_{iO_2} ; SaO_2 ; SpO_2 ; preterm neonate; mechanical ventilatory support.

Obsah

Seznam zkratk	9
Seznam symbolů	10
1 Úvod	18
1.1 Automatické řízení FiO_2	19
1.2 Modelování transportu kyslíku v lidském organismu	19
1.2.1 Fyziologie transportu kyslíku	19
1.2.2 Modely dýchací soustavy	20
1.2.3 Modely oběhové soustavy	20
1.2.4 Modely alveolo-kapilární membrány	21
1.2.5 Modely transportu kyslíku u předčasně narozených novorozenců	21
1.3 Cíle práce	21
2 Matematický model transportu kyslíku	22
2.1 Základní struktura	22
2.2 Matematický návrh	22
2.3 Implementace	23
2.4 Předpoklady, konvence, jednotky	24
2.5 Model dýchací soustavy a mechanické ventilace	26
2.5.1 Princip	26
2.5.2 Matematický popis	27
2.5.3 Parametry	36
2.5.4 Implementace	40
2.6 Model alveolo-kapilární membrány	42
2.6.1 Princip	42
2.6.2 Matematický popis	43
2.6.3 Parametry	47
2.6.4 Implementace	48
2.7 Model oběhové soustavy a pulzního oxymetru	49
2.7.1 Princip	49
2.7.2 Matematický popis	50

2.7.3	Parametry.....	55
2.7.4	Implementace.....	58
3	Ověření modelu	59
3.1	Testovací protokoly.....	59
3.1.1	Ustálený stav novorozence v klidovém stavu.....	59
3.1.2	Reakce na zvýšení FiO_2 při simulaci plicního edému.....	60
3.1.3	Reakce na zvýšení FiO_2 při simulaci velkého pravého plicního zkratu	61
3.1.4	Reakce na zvýšení FiO_2 při simulaci hypoventilace	62
3.1.5	Reakce na apnoi při normálním a zvýšeném FiO_2	63
3.1.6	Konvenční ventilační podpora	65
3.2	Porovnání s jinými modely.....	66
3.2.1	Porovnání s modelem dle Morozoffa a Saifa	67
3.2.2	Porovnání s modelem dle Sandse et al.	68
3.3	Porovnání s daty z klinické praxe	74
3.3.1	Měřená a zjišťovaná data.....	74
3.3.2	Zpracování kontinuálně měřených dat	75
3.3.3	Subjekty.....	75
3.3.4	Statistická analýza dat	76
3.3.5	Výsledky.....	77
4	Diskuze	84
4.1	Testovací protokoly.....	84
4.2	Porovnání s jinými modely	85
4.3	Porovnání s daty z klinické praxe	87
4.4	Limitace modelu, další vývoj.....	89
5	Závěr	90
	Literatura.....	91
	Přílohy	97
	CD nosič.....	97
	Příloha 1: Implementace částí modelu realizujících matematické operace	98

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
nCPAP	Pozitivní tlak kontinuálně dodávaný do dýchacích cest přes nozdry (nasal Continuous Positive Airway Pressure)
PCV	Tlakem řízená ventilace (Pressure Control Ventilation)
OHDC	Křivka, která slouží pro přepočítání parciálního tlaku kyslíku na saturaci krve kyslíkem (OxyHemoglobin Dissociation Curve)
ARDS	Syndrom akutní dechové tísně (Acute Respiratory Distress Syndrome)
ATP	Adenosintrifosfát
CPAP	Pozitivní tlak kontinuálně dodávaný do dýchacích cest (Continuous Positive Airway Pressure)
PEEP	Pozitivní přetlak na konci výdechu (Positive End-Expiratory Pressure)
PIP	Maximální tlak při nádechu (Peak Inspiratory Pressure)
FiO ₂	Frakce kyslíku ve vdechované ventilační směsi
SaO ₂	Saturace arteriální krve kyslíkem
SpO ₂	Saturace periferní krve kyslíkem

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
$10 f_{pcx}$	–	Korekční konstanta přepočtu parciálního tlaku kyslíku v kapilární krvi na zdánlivý parciální tlak kyslíku v kapilární krvi
$a_1, a_2, a_3, a_4, a_5,$ a_6, a_7	–	Parametry křivky OHDC
$BM, BM(t)$	–	Funkce vyjadřující dechovou aktivitu (0 – nedýchá, 1 – dýchá)
C	$\text{cm}^4 \cdot \text{s}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	Poddajnost dýchacích cest
C_1	$\text{cm}^4 \cdot \text{s}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	Poddajnost horních cest dýchacích
C_2	$\text{cm}^4 \cdot \text{s}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	Poddajnost průdušnice
C_3	$\text{cm}^4 \cdot \text{s}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	Poddajnost průdušek
C_4	$\text{cm}^4 \cdot \text{s}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	Poddajnost alveolů
$c_{aO_2}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi opouštějící plicní cévní systém
$c_{cO_2}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v kapilární krvi
c_{Hb}	mg/mL	Koncentrace hemoglobinu v krvi
$c_{inO_2,A}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vstupující do aorty a velkých tepen
$c_{inO_2,ch}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vstupující do směšovací komory <i>ch</i>
$c_{inO_2,LA}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vstupující do levé síně
$c_{inO_2,LV}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vstupující do levé komory
$c_{inO_2,RA}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vstupující do pravé síně
$c_{inO_2,SA}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vstupující do tepének
$c_{inO_2,SV}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vstupující do žil
$c_{inO_2,TC}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vstupující do systémových kapilár tkáně
c_{O_2}	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi

Symbol	Jednotka	Význam
$c_{outO_2,A}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vystupující z aorty a velkých tepen
$c_{outO_2,ch}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vystupující ze směšovací komory <i>ch</i>
$c_{outO_2,LA}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vystupující z levé síně
$c_{outO_2,LV}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vystupující z levé komory
$c_{outO_2,PA}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vystupující z plicnice
$c_{outO_2,RA}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vystupující z pravé síně
$c_{outO_2,RV}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vystupující z pravé síně
$c_{outO_2,SA}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vystupující z tepének
$c_{outO_2,SV}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vystupující z žil
$c_{outO_2,TC}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku v krvi vystupující ze systémových kapilár tkáně
G_{vent}	$\text{cm}^4 \cdot \text{s}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	Poddajnost endotracheální trubice
$c_{vO_2}(t)$	mL/mL	Koncentrace kyslíku ve venózní krvi
DC	–	Podíl doby dechového cyklu konvenčního ventilátoru, kdy je aplikován tlak <i>PIP</i>
$EKG1$	mV	Napětí z EKG svodu I
$F_1(t)$	mL/s	Průtok směsi plynů z atmosféry nebo ventilátoru nCPAP do horních cest dýchacích
$F_{1x}(t)$	mL/s	Průtok kyslíku z atmosféry nebo ventilátoru nCPAP do horních cest dýchacích
$F_2(t)$	mL/s	Průtok směsi plynů z horních cest dýchacích nebo konvenčního ventilátoru v režimu PCV do průdušnice
$F_{2x}(t)$	mL/s	Průtok kyslíku z horních cest dýchacích nebo konvenčního ventilátoru v režimu PCV do průdušnice
$F_3(t)$	mL/s	Průtok směsi plynů z průdušnice do průdušek

Symbol	Jednotka	Význam
$F_{3x}(t)$	mL/s	Průtok kyslíku z průdušnice do průdušek
$F_4(t)$	mL/s	Průtok směsi plynů z průdušek do alveolů
$F_{4x}(t)$	mL/s	Průtok kyslíku z průdušek do alveolů
$F_{5x}(t)$	mL/s	Průtok kyslíku z alveolů do krve
F_B	mL/s	Srdeční výdej
$F_{B,A}(t)$	mL/s	Průtok krve aortou a velkými tepnami
$F_{B,alv}(t)$	mL/s	Průtok krve vstupující do plicních kapilár
$F_{B,BD}(t)$	mL/s	Průtok krve Botallovou dučejí
$F_{B,FO}(t)$	mL/s	Průtok krve přes foramen ovale
$F_{B,ch}(t)$	mL/s	Průtok krve směšovací komorou <i>ch</i>
$F_{B,LA}(t)$	mL/s	Průtok krve levou síní
$F_{B,LV}(t)$	mL/s	Průtok krve levou komorou
$F_{B,PA}(t)$	mL/s	Průtok krve plicnicí
$F_{B,PC}$	mL/s	Průtok krve plicními kapilárami
$F_{B,RA}(t)$	mL/s	Průtok krve pravou síní
$F_{B,RV}(t)$	mL/s	Průtok krve pravou komorou
$F_{B,SA}(t)$	mL/s	Průtok krve tepénkami
$F_{B,SV}(t)$	mL/s	Průtok krve žilami
$F_{B,TC}(t)$	mL/s	Průtok krve systémovými kapilárami tkáně
$F_{cx,in}(t)$	mL/s	Průtok kyslíku z oběhu do plicních kapilár
$F_{cx,out}(t)$	mL/s	Průtok kyslíku z plicních kapilár do oběhu
$FiO_2, FiO_2(t)$	–	Frakce kyslíku ve vdechované ventilační směsi
f_{RR}	s ⁻¹	Frekvence sinusového signálu zajišťujícího spontánní ventilaci, dechová frekvence
$f_{RR,vent}$	s ⁻¹	Dechová frekvence ventilátoru
$F_{vent}(t)$	mL/s	Průtok směsi plynů z konvenčního ventilátoru do endotracheální trubice
$F_{vent,x}(t)$	mL/s	Průtok kyslíku z konvenčního ventilátoru do endotracheální trubice
k	mL/s	Spotřeba kyslíku
K_B	dyn/cm ²	Amplituda sinusového signálu zajišťujícího spontánní ventilaci

Symbol	Jednotka	Význam
k_C	$\text{cm}^4 \cdot \text{s}^2 \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{mL}^{-1}$	Konstanta pro přepočtení poddajnosti na jednotky kompatibilní s modelem
k_R	$\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^4$	Konstanta pro přepočtení průtočného odporu na jednotky kompatibilní s modelem
k_S	$\text{mL} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{\%}^{-1}$	Konstanta přepočtu saturace na koncentraci kyslíku v krvi
l	cm	Výška pacienta
l_{ET}	m	Délka endotracheální trubice
m	kg	Hmotnost pacienta
$p_1(t)$	dyn/cm^2	Relativní tlak na konci horních cest dýchacích
$p_{1x}(t)$	mmHg	Parciální tlak kyslíku na konci horních cest dýchacích
$p_2(t)$	dyn/cm^2	Relativní tlak na konci průdušnice
$p_{2x}(t)$	mmHg	Parciální tlak kyslíku na konci průdušnice
$p_3(t)$	dyn/cm^2	Relativní tlak na konci průdušek
$p_{3x}(t)$	mmHg	Parciální tlak kyslíku na konci průdušek
$p_4(t)$	dyn/cm^2	Relativní tlak v alveolech
$p_{4x}(t)$	mmHg	Parciální tlak kyslíku v alveolech
p_{50}	mmHg	Parciální tlak kyslíku v krvi, která má saturaci kyslíkem 50 %
p_a	mmHg	Absolutní atmosférický tlak
p_{atm}	mmHg	Absolutní atmosférický tlak navýšený o tlak dodávaný ventilátorem nCPAP a o střední tlak dodávaný konvenčním ventilátorem
$p_{atm,x}(t)$	mmHg	Parciální tlak kyslíku ve vdechované ventilační směsi
$p_B(t)$	dyn/cm^2	Relativní tlak sinusového průběhu zajišťující spontánní dýchání
$p_{B,os}$	dyn/cm^2	Stejnosečná složka sinusového signálu zajišťujícího spontánní ventilaci
p_{CPAP}	dyn/cm^2 , mmHg	Kontinuální tlak dodávaný ventilátorem nCPAP
p_{CO_2}	mmHg	Parciální tlak oxidu uhličitého v plicních kapilárách

Symbol	Jednotka	Význam
$p_{cx}(pH, pCO_2, T, t)$	mmHg	Zdánlivý parciální tlak kyslíku v kapilární krvi
$p_{cx}(t)$	mmHg	Parciální tlak kyslíku v krvi plicních kapilár, parciální tlak kyslíku v kapilární krvi
$PEEP$	dyn/cm ² , mmHg	Pozitivní přetlak na konci výdechu způsobený mechanickým ventilátorem
pH	–	pH krve v plicních kapilárách
PIP	dyn/cm ² , mmHg	Maximální tlak při nádechu způsobený mechanickým ventilátorem
$p_{sqr}(t)$	dyn/cm ²	Periodický obdélníkový signál představující tlakové změny generované ventilátorem v režimu PCV
$p_{vent}(t)$	dyn/cm ²	Relativní tlak na konci endotracheální trubice
$p_{vent,x}(t)$	mmHg	Parciální tlak kyslíku na konci endotracheální trubice
$p_{vx}(t)$	mmHg	Parciální tlak kyslíku ve venózní krvi
Q	mL	Objem krve
$Q_1(t)$	mL	Objem směsi plynů v horních cestách dýchacích
Q_{1IC}	mL	Počáteční objem směsi plynů v horních cestách dýchacích
Q_{1u}	mL	Klidový objem horních cest dýchacích
$Q_{1x}(t)$	mL	Objem kyslíku v horních cestách dýchacích
Q_{1xIC}	mL	Počáteční objem kyslíku v horních cestách dýchacích
$Q_2(t)$	mL	Objem směsi plynů v průdušnici
Q_{2IC}	mL	Počáteční objem směsi plynů v průdušnici
Q_{2u}	mL	Klidový objem průdušnice
$Q_{2x}(t)$	mL	Objem kyslíku v průdušnici
Q_{2xIC}	mL	Počáteční objem kyslíku v průdušnici
$Q_3(t)$	mL	Objem směsi plynů v průduškách
Q_{3IC}	mL	Počáteční objem směsi plynů v průduškách
Q_{3u}	mL	Klidový objem průdušek
$Q_{3x}(t)$	mL	Objem kyslíku v průduškách

Symbol	Jednotka	Význam
Q_{3xIC}	mL	Počáteční objem kyslíku v průduškách
$Q_4(t)$	mL	Objem směsi plynů v alveolech
Q_{4IC}	mL	Počáteční objem směsi plynů v alveolech
Q_{4u}	mL	Klidový objem alveolů
$Q_{4x}(t)$	mL	Objem kyslíku v alveolech
Q_{4xIC}	mL	Počáteční objem kyslíku v alveolech
Q_A	mL	Objem krve v aortě a velkých tepnách
Q_{ch}	mL	Objem krve ve směšovací komoře <i>ch</i>
Q_{IC}	mL	Počáteční objem směsi plynů v dýchacích cestách
Q_{LA}	mL	Objem krve v levé síni
Q_{LV}	mL	Objem krve v levé komoře
Q_{PA}	mL	Objem krve v plicnici
Q_{PC}	mL	Objem krve v plicních kapilárách
Q_{RA}	mL	Objem krve v pravé síni
Q_{RV}	mL	Objem krve v pravé komoře
Q_{SA}	mL	Objem krve v tepénkách
Q_{SV}	mL	Objem krve v žilách
Q_T	mL	Dechový objem
Q_{TC}	mL	Objem krve v systémových kapilárách tkáně
Q_{Tn}	mL/kg	Normalizovaný dechový objem
Q_u	mL	Klidový objem (funkční reziduální kapacita) plic
$Q_{vent}(t)$	mL	Objem směsi plynů v endotracheální trubici
$Q_{vent,IC}$	mL	Počáteční objem směsi plynů v endotracheální trubici
$Q_{vent,u}$	mL	Klidový objem endotracheální trubice
$Q_{vent,x}(t)$	mL	Objem kyslíku v endotracheální trubici
$Q_{vent,xIC}$	mL	Počáteční objem kyslíku v endotracheální trubici
Q_{xIC}	mL	Počáteční objem kyslíku v dýchacích cestách
R	$\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$	Průtočný odpor dýchacích cest
R_1	$\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$	Průtočný odpor horních cest dýchacích

Symbol	Jednotka	Význam
R_2	$\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$	Průtočný odpor průdušnice
R_3	$\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$	Průtočný odpor průdušek
R_4	$\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$	Průtočný odpor alveolů
$Resp$	Ω	Signál dýchání
r_{ET}	m	Vnitřní poloměr endotracheální trubice
R_{vent}	$\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$	Průtočný odpor endotracheální trubice
S_1	–	Podíl průtoku krve přes foramen ovale k průtoku krve pravou síní
S_2	–	Podíl průtoku krve Botallovou dučejí k průtoku krve pravou komorou
S_3	–	Míra vyrovnání parciálního tlaku kyslíku v alveolech a plicních kapilárách
S_4	–	Pravý plicní zkrat, podíl zkratu (shunt fraction)
$SaO_2, SaO_2(t)$	%	Saturace arteriální krve kyslíkem
$ScO_2, ScO_2(t)$	%	Saturace kapilární krve kyslíkem
SO_2	%	Saturace krve kyslíkem
$SpO_2, SpO_2(t)$	%	Saturace periferní krve kyslíkem měřená pulzním oxymetrem
SvO_2	%	Saturace venózní krve kyslíkem
t	s	Čas
T	$^{\circ}\text{C}$	Teplota krve v plicních kapilárách
t_{delayP}	s	Polovina zpoždění krve v plicním krevním řečišti
t_{delayS}	s	Polovina zpoždění krve v tkáňovém krevním řečišti
$tSpO_2$	%	Trendová data SpO_2
x	mmHg	Zdánlivý parciální tlak kyslíku v místě a čase, kde je počítána saturace krve kyslíkem
x_i	mmHg	Diskrétní hodnoty zdánlivého parciálního tlaku kyslíku v místě a čase, kde je počítána saturace krve kyslíkem
κ	–	Poissonova konstanta pro vzduch
μ	$\text{kg}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{m}^{-1}$	Dynamická viskozita vzduchu při teplotě $25\text{ }^{\circ}\text{C}$

V diplomové práci je pro označení jednotky objemu litr použit symbol L, aby byla vyloučena zaměnitelnost znaku pro malé písmeno L (l) se znakem pro číslici jedna (1).

Relativním tlakem se v celé diplomové práci rozumí tlak relativní vůči tlaku p_{atm} , což je absolutní atmosférický tlak navýšený o tlak dodávaný ventilátorem nCPAP a o střední tlak dodávaný konvenčním ventilátorem.

1 Úvod

Předčasně narození novorozenci trpí kvůli různým poruchám zhoršenou oxygenací krve, hypoxémií [1], která vyžaduje hospitalizaci a léčbu suplementárním kyslíkem. Nesprávně vedená terapie může ovšem vést ke stavu opačnému, hyperoxémii [2, 3].

Hyperoxémie může mít u předčasně narozených novorozenců negativní vliv na vývoj sítnice, plic a nervového systému a způsobuje zvýšený oxidační stress [3–5]. Hypoxémické stavy vedou k nedostatečnému okysličení tkáně a tím pádem ke zpomalenému vývoji mozku a plicních cév či ke znovuotevření Botallovovy dučeje a plicní hypertenzi [4, 6].

K častým mechanismům vzniku náhlé hypoxémie u novorozence patří respirační pauzy nebo hypoventilace, přecházející v krajním případě do apnoe [1, 6, 7]. Hypoxémii v důsledku respiračních pauz či hypoventilace lze kompenzovat navýšením frakce kyslíku ve vdechované ventilační směsi (FiO_2) [8], zatímco v případě apnoe novorozenec musí znovu začít dýchat spontánně sám, aby se jeho stav zlepšil. Potíže s oxygenací krve v důsledku problémů s dýcháním lze navíc zlepšit nebo zcela eliminovat použitím mechanické ventilační podpory. Dalším možným mechanismem vzniku hypoxémie je nesoulad v poměru ventilace a perfuze v určité oblasti plic; stav lze obvykle kompenzovat mírným navýšením FiO_2 [8, 9]. Speciálním případem nesouladu v poměru ventilace a perfuze je pravý plicní zkrat, kdy některé perfundované alveoly nejsou vůbec ventilovány. Stav není možné dobře kompenzovat zvýšením FiO_2 [8, 9]. Poslední příčinou hypoxémie, s níž se můžeme setkat u novorozenců v klinické praxi, je defekt v difuzi kyslíku do krve, který může nastat například při onemocnění fibrotizující alveolitidou nebo při plicním edému [8, 10]. Stav lze dobře kompenzovat zvýšením FiO_2 [8, 9].

1.1 Automatické řízení FiO_2

Jak bylo popsáno výše, hypoxémii lze v určitých případech korigovat úpravou FiO_2 . Korekce může provádět buď zdravotnický personál, nebo může být FiO_2 korigována systémem automatického řízení FiO_2 .

Příkladem systému upravujícího FiO_2 automaticky je CLiO_2 používaný s ventilátory AVEA (CareFusion, USA). Jedná se o regulátor upravující FiO_2 zejména podle rozdílu mezi skutečnou a požadovanou hodnotou saturace periferní krve kyslíkem (SpO_2) měřené pulzní oxymetrií, dále podle rychlosti změny SpO_2 , podle rozmezí SpO_2 , ve kterém se pacient nachází (hypoxémie, normoxémie, hyperoxémie) v závislosti na nastavení nejnižší a nejvyšší požadované hodnoty SpO_2 , a také podle doby, po kterou se pacient nachází mimo požadované rozmezí SpO_2 [11].

Pro testování a demonstraci systémů jako CLiO_2 by bylo vhodné navrhnout a implementovat matematický model popisující vliv FiO_2 a následného transportu kyslíku organismem na saturaci arteriální krve kyslíkem (SaO_2) a na SpO_2 při spontánním dýchání novorozence i jeho mechanické ventilační podpoře. Model by mohl také sloužit pro objektivní porovnání korekce FiO_2 řídicím systémem a zdravotnickým personálem. Model by rovněž mohl pomoci při vývoji nových postupů v automatickém řízení FiO_2 za účelem dosažení transportu optimálního množství kyslíku do tkání.

1.2 Modelování transportu kyslíku v lidském organismu

Modelování biologických systémů se řadí k účinným metodám pro pochopení jejich chování a pro studování jejich reakcí na různé vlivy. Modelování je vhodným nástrojem tam, kde by experimenty s žijícími jedinci mohly být nebezpečné nebo velmi nákladné. Mělo by být proto snahou inovativní postupy v respirační péči nejprve ověřovat na modelech, aby nedošlo hned v počáteční fázi testování nové metody k poškození pacienta. Modely transportu kyslíku často vycházejí přímo z fyziologie transportu kyslíku v lidském organismu.

1.2.1 Fyziologie transportu kyslíku

Hybnou silou pro transport kyslíku lidským organismem je gradient tlaků [10]. Vzduch, nebo obecně směs plynů, při dýchání prochází horními cestami dýchacími, průdušnicí a

průduškami do alveolů. Pohyb plynů dýchací soustavou je při spontánním dýchání zajištěn smršťováním a roztahováním plic dýchacími svaly, z nichž hlavní je bránice. Při neschopnosti pacienta normálně dýchat je zavedena mechanická ventilační podpora.

Kyslík následně z alveolů difunduje přes alveolo-kapilární membránu do krve. Krev v plicních kapilárách (dále jen „kapilární krev“) je obvykle plně oxygenována už po třetině svého kontaktu s alveolo-kapilární membránou [10]. Difuze kyslíku může být zhoršena plicním edémem nebo fibrotickými stavy doprovázejícími syndrom akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS) [10].

Po přestupu do krve je kyslík převážně vázán na hemoglobin (více než 98 % celkového množství kyslíku v krvi, když je parciální tlak kyslíku v arteriální krvi menší než 14 kPa neboli 106 mmHg), zanedbatelná část je rozpuštěna v plazmě. Oběhovým systémem je krev distribuována do organismu, kde je přivedena ke tkáňovým buňkám kapilárami. Zde přestupuje kyslík z krve do tkání, v nichž je využit pro produkci energie prostřednictvím tvorby adenosintrifosfátu (ATP) [10, 12].

Ze základních poznatků o transportu kyslíku lidským organismem od jeho vdechnutí do spotřeby ve tkáních vycházejí modely transportu kyslíku v lidském organismu.

1.2.2 Modely dýchací soustavy

Dýchací systém člověka je nejčastěji modelován jako soustava kompartmentů, mezi kterými probíhá výměna plynů [13–15]. Vyskytují se i modely, které reprezentují celé dýchací ústrojí jako jediný kompartment [16, 17].

1.2.3 Modely oběhové soustavy

Krevní oběh je v dostupné literatuře konstruován jako soubor částí, mezi kterými probíhá výměna kyslíku na základě konstantního průtoku krve cévami [14, 17] či časově proměnlivého průtoku krve cévami [18]. Sands et al. [16] modelují oběhovou soustavu jako jediný kompartment s konstantním průtokem krve.

Součástí modelu oběhového systému je často i prvek simulující odběr kyslíku z krve v důsledku metabolické aktivity tkáně živého organismu [14, 16, 17].

1.2.4 Modely alveolo-kapilární membrány

K propojení modelů dýchací a oběhové soustavy je zpravidla využíván předpoklad úplného vyrovnání parciálních tlaků plynů mezi alveoly a krví [14, 16], aniž by byly uvažovány další specifické děje související s alveolo-kapilárním přenosem jako například zhoršení difuze kyslíku do krve v důsledku plicního edému či fibrotických změn plicní tkáně.

1.2.5 Modely transportu kyslíku u předčasně narozených novorozenců

Na rozdíl od modelů dospělého organismu existuje málo komplexních modelů zabývajících se distribucí kyslíku v organismu předčasně narozeného novorozence od dýchacích cest až po spotřebu ve tkáních [14, 16]. Z analýzy těchto modelů vyplývá, že buď dostatečně neodrážejí skutečnou anatomickou strukturu lidského organismu a fyziologickou podstatu v něm probíhajících dějů, nebo nejsou exaktně popsány tak, aby je bylo možné jednoznačně reprodukovat. Model dle [16] například z mechanismů vzniku hypoxémie zahrnuje pouze simulaci apnoe a pravého plicního zkratu, zatímco model dle [14] simuluje blíže nespecifikovanou „špatnou výměnu plynů“.

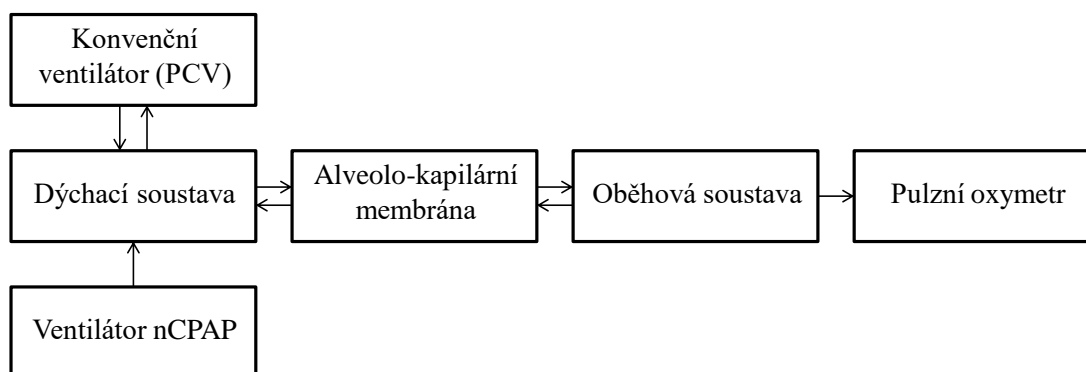
1.3 Cíle práce

Cílem této diplomové práce je vytvořit kompartmentový matematický model dýchacího systému, alveolo-kapilárního přenosu kyslíku a oběhového systému předčasně narozeného novorozence tak, aby dokázal simulovat odezvu saturace arteriální a periferní krve kyslíkem na frakci kyslíku ve vdechované ventilační směsi. Model novorozence vyjde z modelu dospělého jedince a bude zahrnovat možné příčiny vzniku hypoxémie a další specifické patofyziologické parametry předčasně narozených novorozenců, vliv mechanické ventilační podpory a měření saturace krve kyslíkem pomocí pulzní oxymetrie. Chování modelu bude ověřeno navrženými testovacími protokoly, porovnáním s jinými existujícími modely transportu kyslíku a s klinickými daty naměřenými na předčasně narozených novorozencích.

2 Matematický model transportu kyslíku

2.1 Základní struktura

Model vytvořený v této diplomové práci vychází z fyziologické podstaty transportu kyslíku a skládá se z šesti navzájem propojených hlavních částí neboli kompartmentů, kterými jsou dýchací soustava, alveolo-kapilární membrána, oběhová soustava, ventilátor nCPAP (pozitivní tlak kontinuálně dodávaný dýchacích cest přes nozdry, nasal Continuous Positive Airway Pressure), konvenční ventilátor v režimu PCV (tlakem řízená ventilace, Pressure Control Ventilation) a pulzní oxymetr (obr. 2.1).



Obr. 2.1. Principiální blokové schéma modelu transportu kyslíku.

2.2 Matematický návrh

Návrh matematického modelu vlivu FiO_2 na SaO_2 a SpO_2 vychází z modelu dle [14], který jsem rozšířil především o komplexní model alveolo-kapilárního přenosu včetně simulace více mechanismů vzniku hypoxémie [8, 9] a dalších specifických dějů provázejících rozpouštění kyslíku v krvi dle [19]. Další rozšíření zahrnují konvenční ventilátor v režimu PCV dle [20], ventilátor nCPAP dle popisu v [21] a model pulzního oxymetru vycházející z poznatků Rosse et al. [22]

Model byl konstruován tak, aby odrážel skutečné anatomické a fyziologické parametry pacienta, na němž probíhalo měření dat. Parametry modelu byly jednak skutečně naměřené na pacientovi či z měření odvozené, jednak odvozené z literatury jako typické pro daného novorozence. Žádné z parametrů nesloužily k optimalizaci modelu.

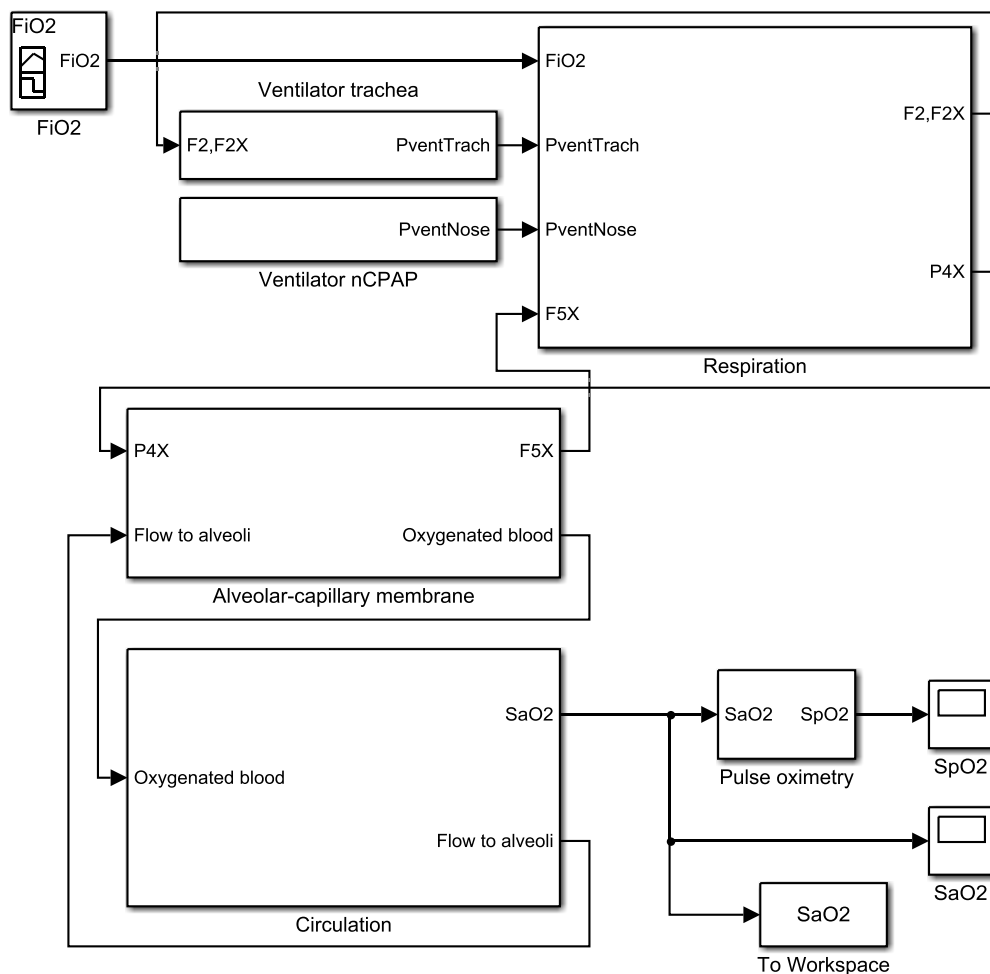
Model je vytvořen z velké části za pomoci matematického aparátu obyčejných lineárních diferenciálních rovnic, lineárních vztahů, ale také několika významných nelineárních vztahů, které popisují přepočtení parciálního tlaku kyslíku na saturaci krve kyslíkem (viz kapitola 2.6.2) či přepočtení SaO_2 na SpO_2 (viz kapitola 2.7.2). Počáteční podmínky diferenciálních rovnic v jednotlivých částech modelu jsou vždy uvedeny v příslušné podkapitole „Parametry“ následující po podkapitole „Matematický popis“.

2.3 Implementace

Navržený matematický model vlivu FiO_2 na SaO_2 a SpO_2 jsem implementoval v programovém prostředí *MATLAB R2015b* (MathWorks, USA), kde jsem programoval inicializační skripty nutné pro chod modelu, a *Simulink R2015b* (MathWorks, USA), kde jsem vytvořil strukturu realizující matematické operace modelu. Implementace základní struktury modelu v programu *Simulink* je na obr. 2.2.

Bloková schémata a skripty vytvořené v programovém prostředí *MATLAB* a *Simulink* jsou popsány v angličtině z důvodu spolupráce se zástupcem firmy CareFusion (USA).

Kompartmenty, které lze vidět na obr. 2.2, jsou konvenční ventilátor v režimu PCV (Ventilator trachea), ventilátor nCPAP (Ventilator nCPAP), dýchací soustava (Respiration), alveolo-kapilární membrána (Alveolar-capillary membrane), oběhová soustava (Circulation) a pulzní oxymetr (Pulse oximetry). Kapitoly 2.5–2.7 se věnují návrhu modelů uvedených kompartmentů.



Obr. 2.2. Implementace modelu transportu kyslíku v programu *Simulink*.

2.4 Předpoklady, konvence, jednotky

Při návrhu a implementaci modelu bylo potřeba vyřešit otázku funkčnosti modelu v reálném výpočetním čase, jeho názornosti a také provnatelnosti s jinými dostupnými modely. Z toho vyplynuly požadavky na určitá zjednodušení modelu, předpoklady, jež je třeba mít na paměti při používání modelu, a konvence, které byly zavedeny.

Průtočný odpor a poddajnost jsou v dýchacích cestách v průběhu simulace konstantní, neměnné. Průměrný absolutní tlak v celých dýchacích cestách je uvažován jako tlak atmosférický navýšený o tlak CPAP (pozitivní tlak kontinuálně dodávaný do dýchacích cest, Continuous Positive Airway Pressure) a průměrný tlak dodávaný konvenčním ventilátorem v režimu PCV. Tlak CPAP je uvažován konstantní, neovlivněný spontánním dýcháním pacienta. Při zapnutém konvenčním ventilátoru v režimu PCV,

tedy když je pacient intubovaný, dochází pouze k přemostění horních cest dýchacích, zatímco průdušnice je již v dalším pohybu plynů uvažována v celém svém rozsahu. Vliv inertance na proudění plynu v dýchacích cestách byl zanedbán. V modelu není uvažována změna vlhkosti a teploty směsi plynů procházejících dýchací soustavou, stejně jako se v celém modelu neuvažuje transport a změna koncentrace oxidu uhličitého CO₂ ani její vliv na pH; všechny tyto parametry jsou považovány za neměnné.

Oběhovou soustavou proudí krev s konstantním nepulzatilným průtokem a kyslík v krvi se pohybuje stejnou rychlostí jako krev. V kardiovaskulárním systému byly implementovány směšovací komory, které jsou ideální, tedy změna koncentrace kyslíku se projeví okamžitě v celém objemu komory. Spotřeba kyslíku ve tkáních je konstantní.

V modelu byly použity některé jednotky, které nejsou v souladu se systémem SI a nejsou všeobecně známé. První z nich jsou jednotky tlaku, a to dyn/cm² (čti „dyn na centimetr čtvereční“) a mmHg (čti „milimetr rtuti“). V respirační péči se využívá také jednotka cmH₂O (čti „centimetr vodního sloupce“ nebo „centimetr vody“), která byla rovněž užita při tvorbě modelu. Platí:

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

$$760 \text{ mmHg} = 101\,325 \text{ Pa}$$

$$1 \text{ cmH}_2\text{O} = 98,0665 \text{ Pa}$$

Další veličinou, u níž jsou v této diplomové práci používány neobvyklé jednotky je průtočný odpor (dále jen „odpor“) s jednotkou dyn·s·mL⁻¹·cm⁻², jejíž vazba na jednotky SI a na jednotky používané v respirační péči je:

$$1 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2} = 10^5 \text{ Pa} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-3} \cong 1,02 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$$

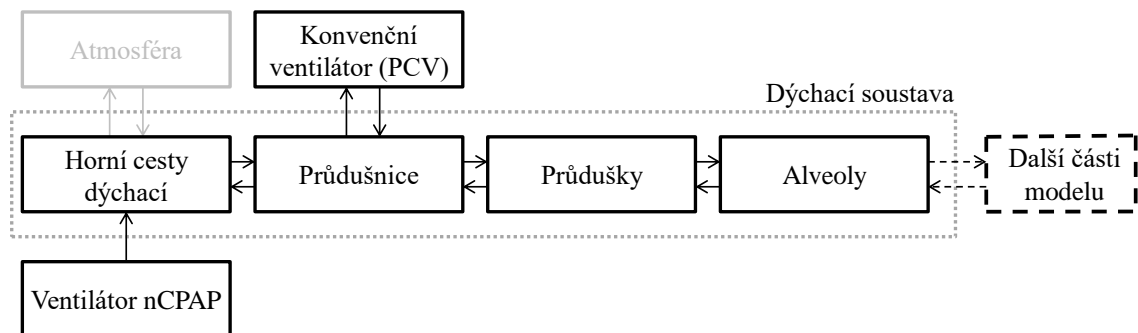
Jednotka používaná v této diplomové práci v modelu dýchací soustavy pro poddajnost je cm⁴·s²·g⁻¹. Její vztah k základním jednotkám a dalším jednotkám používaným v respirační péči je:

$$1 \text{ cm}^4 \cdot \text{s}^2 \cdot \text{g}^{-1} = 10^{-5} \text{ m}^3/\text{Pa} = 10 \text{ L/kPa} = 0,980665 \text{ L/cmH}_2\text{O}$$

2.5 Model dýchací soustavy a mechanické ventilace

2.5.1 Princip

Součástí modelu transportu kyslíku je model dýchací soustavy, který se stará o výměnu plynů mezi alveoly a vnějším prostředím, jímž se rozumí směs plynů v atmosféře nebo směs plynů dodávaná ventilátorem nCPAP či ventilátorem v režimu PCV. Blokové schéma modelu je znázorněno na obr. 2.3.

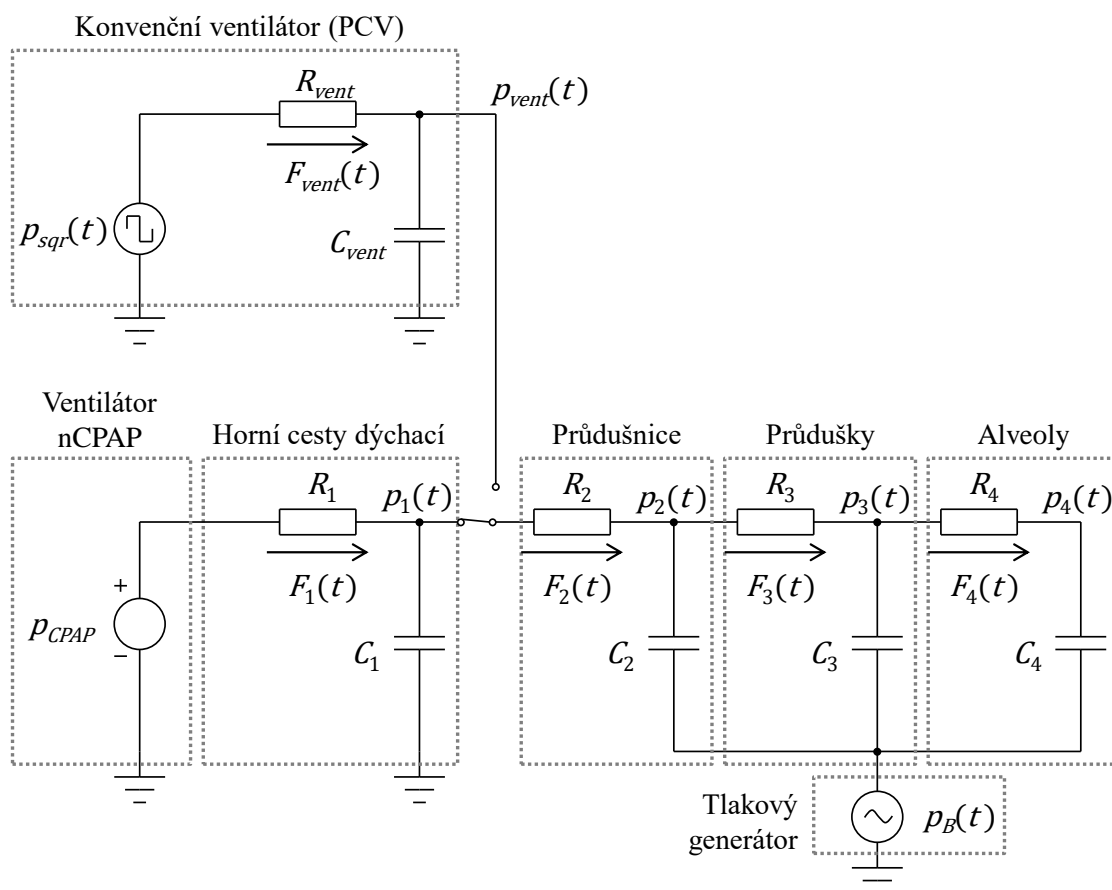


Obr. 2.3. Principiální blokové schéma modelu dýchací soustavy a mechanické ventilace.

Směs plynů modelem dýchací soustavy teče na základě tlakových gradientů přes systém průtočných rezistorů reprezentujících odpor dýchacích cest a elastorů představujících poddajnost dýchacích cest, jak ukazuje obr. 2.4.

Ve schématu na obr. 2.4 i v rovnicích této kapitoly je $p_{sqr}(t)$ (dyn/cm^2) periodický obdélníkový signál představující tlakové změny generované ventilátorem v režimu PCV, R_{vent} ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$) odpor endotracheální trubice, C_{vent} ($\text{cm}^4\cdot\text{s}^2\cdot\text{g}^{-1}$) poddajnost endotracheální trubice, $p_{vent}(t)$ (dyn/cm^2) relativní tlak na konci endotracheální trubice, $F_{vent}(t)$ (mL/s) průtok směsi plynů z konvenčního ventilátoru do endotracheální trubice, p_{CPAP} (dyn/cm^2) kontinuální tlak dodávaný ventilátorem nCPAP, R_1 , R_2 , R_3 a R_4 ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$) odpor horních cest dýchacích, průdušnice, průdušek a alveolů, C_1 , C_2 , C_3 a C_4 ($\text{cm}^4\cdot\text{s}^2\cdot\text{g}^{-1}$) poddajnost horních cest dýchacích, průdušnice, průdušek a alveolů, $p_1(t)$, $p_2(t)$, $p_3(t)$ a $p_4(t)$ (dyn/cm^2) relativní tlak na konci horních cest dýchacích, průdušnice, průdušek a v alveolech, $F_1(t)$, $F_2(t)$, $F_3(t)$ a $F_4(t)$ (mL/s) průtok směsi plynů do horních cest dýchacích, do průdušnice, do průdušek a do alveolů vždy z etáže o stupeň výše (viz seznam symbolů), $p_B(t)$ (dyn/cm^2) je tlak sinusového průběhu simulující spontánní dýchání. V modelu jsou souběžně používány

také veličiny $p_{vent,x}(t)$, $p_{1x}(t)$, $p_{2x}(t)$, $p_{3x}(t)$ a $p_{4x}(t)$ (mmHg), což je parciální tlak kyslíku na konci endotracheální trubice, horních cest dýchacích, průdušnice, průdušek a v alveolech, $F_{vent,x}(t)$, $F_{1x}(t)$, $F_{2x}(t)$, $F_{3x}(t)$ a $F_{4x}(t)$ (mL/s), což je průtok kyslíku do endotracheální trubice, do horních cest dýchacích, do průdušnice, do průdušek a do alveolů vždy z etáže o stupeň výše. Veličiny s dolním indexem x by měly na obr. 2.4 stejné umístění, případně směr, jako odpovídající veličiny bez dolního indexu x .



Obr. 2.4. Schéma matematického modelu dýchací soustavy a mechanické ventilace. Značení je v souladu se seznamem symbolů a textem části 2.5.

2.5.2 Matematický popis

Matematické vztahy 2.1 až 2.36 popisují transport směsi plynů s kyslíkem dýchacími cestami včetně vlivu konvenčního ventilátoru v režimu PCV a ventilátoru nCPAP v souladu s výše uvedenými schématy.

Horní cesty dýchací a ventilátor nCPAP

Časová změna objemu směsi plynů v horních cestách dýchacích $Q_1(t)$ (mL) při spontánním dýchání, tedy když pro maximální tlak při nádechu způsobený mechanickým ventilátorem platí $PIP \leq 0$ dyn/cm², odpovídá rozdílu průtoku směsi plynů přicházející z atmosféry nebo ventilátoru nCPAP a průtoku směsi plynů odcházející do průdušnice. Je-li konvenční ventilátor zapnutý ($PIP > 0$ dyn/cm²), jsou ústa přemostěna endotracheální trubicí, což jsem namodeloval jako vyřazení průtoku směsi plynů z horních cest dýchacích do průdušnice. Tím zůstává objem směsi plynů v horních cestách dýchacích konstantní:

$$\frac{dQ_1(t)}{dt} = \begin{cases} F_1(t) - F_2(t) & \text{když } PIP \leq 0 \\ F_1(t) & \text{když } PIP > 0 \end{cases} \quad (2.1)$$

kde t (s) je čas, PIP (dyn/cm²) je maximální tlak při nádechu způsobený mechanickým ventilátorem.

Relativní tlak směsi plynů na konci horních cest dýchacích je dán jako podíl přebytku skutečného objemu v horních cestách dýchacích oproti jejich klidovému objemu Q_{1u} (mL) a poddajnosti horních cest dýchacích:

$$p_1(t) = \frac{Q_1(t) - Q_{1u}}{C_1} \quad (2.2)$$

Průtok směsi plynů z atmosféry či ventilátoru nCPAP do horních cest dýchacích je určen podílem úbytku tlaku v horních cestách dýchacích a jejich odporem:

$$F_1(t) = \frac{p_{CPAP} - p_1(t)}{R_1} \quad (2.3)$$

Časová změna objemu kyslíku v horních cestách dýchacích $Q_{1x}(t)$ (mL) je při spontánním dýchání rovna rozdílu průtoku kyslíku z atmosféry nebo ventilátoru nCPAP do horních cest dýchacích a průtoku kyslíku z horních cest dýchacích do průdušnice. Pokud je zapnutý konvenční ventilátor, jsou ústa, jak již bylo řečeno, přemostěna. Přerušením průtoku kyslíku do průdušnice tedy dojde k namodelování tohoto přemostění a objem kyslíku v horních cestách dýchacích se nemění:

$$\frac{dQ_{1x}(t)}{dt} = \begin{cases} F_{1x}(t) - F_{2x}(t) & \text{když } PIP \leq 0 \\ F_{1x}(t) & \text{když } PIP > 0 \end{cases} \quad (2.4)$$

Parciální tlak kyslíku v horních cestách dýchacích získáme vynásobením objemového zlomku kyslíku ve směsi plynů v horních cestách dýchacích a p_{atm} (mmHg), což je absolutní normální atmosférický tlak $p_a = 760$ mmHg navýšený o tlak dodávaný ventilátorem nCPAP a o střední tlak dodávaný konvenčním ventilátorem:

$$p_{1x}(t) = \frac{Q_{1x}(t)}{Q_1(t)} \cdot p_{atm} \quad (2.5)$$

$$p_{atm} = p_a + p_{CPAP} + DC \cdot PIP + (1 - DC) \cdot PEEP \quad (2.6)$$

kde p_{CPAP} (mmHg) je pozitivní tlak kontinuálně dodávaný dýchacích cest ventilátorem nCPAP, $PEEP$ (mmHg) je pozitivní přetlak na konci výdechu způsobený mechanickým ventilátorem, DC (–) je podíl doby dechového cyklu konvenčního ventilátoru, kdy je aplikován tlak PIP . Je-li například $DC = 0,5$, pak poměr inspiria ku expiriu I:E, běžně používaný v respirační péči, je 1:1. Je-li $DC = 0,25$, pak I:E je 1:3.

Průtok kyslíku z atmosféry či ventilátoru nCPAP do horních cest dýchacích je v případě nádechu ($F_1(t) > 0$) dán jako frakce kyslíku ve ventilační směsi násobená průtokem směsi plynů z atmosféry či ventilátoru nCPAP do horních cest dýchacích. V případě výdechu ($F_1(t) \leq 0$) je určena součinem frakce kyslíku v horních cestách dýchacích a průtoku směsi plynů z atmosféry či ventilátoru nCPAP (tento průtok zde má zápornou či nulovou hodnotu, tedy směr plynů reálně teče z horních cest dýchacích do atmosféry či ventilátoru nCPAP):

$$F_{1x}(t) = \begin{cases} \frac{p_{atm,x}(t)}{p_{atm}} \cdot F_1(t) & \text{když } F_1(t) > 0 \\ \frac{p_{1x}(t)}{p_{atm}} \cdot F_1(t) & \text{když } F_1(t) \leq 0 \end{cases} \quad (2.7)$$

kde $p_{atm,x}(t)$ (mmHg) je parciální tlak kyslíku ve vdechované ventilační směsi, pro tento tlak platí:

$$p_{atm,x}(t) = FiO_2(t) \cdot p_{atm} \quad (2.8)$$

kde $FiO_2(t)$ (–) je frakce kyslíku ve vdechované ventilační směsi.

Průdušnice

Časová změna objemu směsi plynů $Q_2(t)$ (mL) v průdušnici je analogická časové změně objemu směsi plynů v horních cestách dýchacích. Je vypočtena jako rozdíl průtoku směsi plynů z horních cest dýchacích či z endotracheální trubice do průdušnice a průtoku směsi plynů z průdušnice do průdušek. Průdušnice již endotracheální trubicí, je-li konvenční ventilátor zapnutý, přemostěna není:

$$\frac{dQ_2(t)}{dt} = F_2(t) - F_3(t) \quad (2.9)$$

Relativní tlak směsi plynů na konci průdušnice je dán jako tlak zajišťující spontánní ventilaci navýšený o podíl přebytku skutečného objemu v průdušnici oproti jejímu klidovému objemu Q_{2u} (mL) a poddajnosti průdušnice:

$$p_2(t) = p_B(t) + \frac{Q_2(t) - Q_{2u}}{C_2} \quad (2.10)$$

Relativní tlak sinusového průběhu zajišťující spontánní ventilaci je:

$$p_B(t) = BM(t) \cdot K_B \cdot \sin(2 \cdot \pi \cdot f_{RR} \cdot t) + p_{B,os} \quad (2.11)$$

kde K_B (dyn/cm²) je amplituda, f_{RR} (s⁻¹) frekvence a $p_{B,os}$ (dyn/cm²) stejnosměrná složka sinusového signálu zajišťujícího spontánní ventilaci, $BM(t)$ (–) je funkce vyjadřující dechovou aktivitu a nabývající pouze hodnoty 0, tedy „nedýchá“, nebo 1, tedy „dýchá“.

Je-li v modelu nastaveno spontánní dýchání, je průtok směsi plynů z horních cest dýchacích do průdušnice vypočten jako úbytek tlaku v průdušnici dělený jejím odporem. Je-li nastavena mechanická ventilace, průtok směsi plynů z ventilátoru do průdušnice je určen jako úbytek tlaku mezi koncem endotracheální trubice a průdušnicí dělený odporem průdušnice:

$$F_2(t) = \begin{cases} \frac{p_1(t) - p_2(t)}{R_2} & \text{když } PIP \leq 0 \\ \frac{p_{vent}(t) - p_2(t)}{R_2} & \text{když } PIP > 0 \end{cases} \quad (2.12)$$

Časová změna objemu kyslíku v průdušnici $Q_{2x}(t)$ (mL), definovaná podobně jako u horních cest dýchacích, je rovna rozdílu průtoku kyslíku z horních cest dýchacích či z endotracheální trubice do průdušnice a průtoku kyslíku z průdušnice do průdušek:

$$\frac{dQ_{2x}(t)}{dt} = F_{2x}(t) - F_{3x}(t) \quad (2.13)$$

Parciální tlak kyslíku v průdušnici vypočteme jako objemový zlomek kyslíku násobený tlakem p_{atm} :

$$p_{2x}(t) = \frac{Q_{2x}(t)}{Q_2(t)} \cdot p_{atm} \quad (2.14)$$

Při nádechu a zapnutém konvenčním ventilátoru se průtok kyslíku z endotracheální trubice do průdušnice vypočítá jako frakce kyslíku ve směsi plynů v endotracheální trubici násobená průtokem směsi plynů z endotracheální trubice do průdušnice. Při spontánní ventilaci a nádechu je průtok kyslíku z horních cest dýchacích do průdušnice dán jako frakce kyslíku v horních cestách dýchacích násobená průtokem směsi plynů z horních cest dýchacích do průdušnice. Při výdechu je průtok kyslíku určen jako frakce kyslíku v průdušnici násobená průtokem směsi plynů do průdušnice z horních cest dýchacích nebo z endotracheální trubice; díky záporné hodnotě průtoku přestupuje ovšem kyslík reálně v posledním uvedeném případě opačným směrem:

$$F_{2x}(t) = \begin{cases} \frac{p_{vent,x}(t)}{p_{atm}} \cdot F_2(t) & \text{když } PIP > 0 \text{ a } F_2(t) > 0 \\ \frac{p_{1x}(t)}{p_{atm}} \cdot F_2(t) & \text{když } PIP \leq 0 \text{ a } F_2(t) > 0 \\ \frac{p_{2x}(t)}{p_{atm}} \cdot F_2(t) & \text{když } F_2(t) \leq 0 \end{cases} \quad (2.15)$$

Průdušky

V průduškách je objemová změna směsi plynů $Q_3(t)$ (mL) dána podobně jako v průdušnici, a to jako rozdíl průtoku směsi plynů z průdušnice do průdušek a průtoku směsi plynů z průdušek do alveolů:

$$\frac{dQ_3(t)}{dt} = F_3(t) - F_4(t) \quad (2.16)$$

Rovněž relativní tlak směsi plynů na konci průdušek je dán podobně jako v průdušnici. Je definován jako rozdíl objemu směsi plynů v průduškách a klidového objemu průdušek Q_{3u} (mL) dělený poddajností průdušek a dále navýšený o tlak zajišťující spontánní ventilaci:

$$p_3(t) = p_B(t) + \frac{Q_3(t) - Q_{3u}}{C_3} \quad (2.17)$$

Průtok směsi plynů z průdušnice do průdušek vypočteme jako rozdíl tlaků mezi směsí plynů na konci průdušnice a na konci průdušek dělený odporem průdušek:

$$F_3(t) = \frac{p_2(t) - p_3(t)}{R_3} \quad (2.18)$$

Podobně jako v průdušnici je i časová změna objemu kyslíku v průduškách $Q_{3x}(t)$ (mL) dána jako rozdíl průtoku kyslíku z průdušnice do průdušek a z průdušek do alveolů:

$$\frac{dQ_{3x}(t)}{dt} = F_{3x}(t) - F_{4x}(t) \quad (2.19)$$

Parciální tlak kyslíku v průduškách je určen součinem objemového zlomku kyslíku v průduškách a tlaku p_{atm} :

$$p_{3x}(t) = \frac{Q_{3x}(t)}{Q_3(t)} \cdot p_{atm} \quad (2.20)$$

Průtok kyslíku z průdušnice do průdušek je při nádechu vypočten jako frakce kyslíku ve směsi plynů na konci průdušnice násobená průtokem směsi plynů z průdušnice do průdušek. Při výdechu je dán jako frakce kyslíku ve směsi plynů na konci průdušnice násobená průtokem směsi plynů z průdušnice do průdušek. Průtok směsi plynů z průdušnice do průdušek má v druhém uvedeném případě záporné znaménko, proto fakticky směs plynů teče z průdušek do průdušnice:

$$F_{3x}(t) = \begin{cases} \frac{p_{2x}(t)}{p_{atm}} \cdot F_3(t) & \text{když } F_3(t) > 0 \\ \frac{p_{3x}(t)}{p_{atm}} \cdot F_3(t) & \text{když } F_3(t) \leq 0 \end{cases} \quad (2.21)$$

Alveoly

Jelikož do krve neteče celá směs plynů, ale pouze kyslík, je časová změna objemu směsi plynů v alveolech $Q_4(t)$ (mL) rovna pouze průtoku směsi plynů z průdušek do alveolů:

$$\frac{dQ_4(t)}{dt} = F_4(t) \quad (2.22)$$

Relativní tlak směsi plynů v alveolech je obdobně jako v případě průdušek roven tlaku zajišťujícímu spontánní ventilaci navýšenému o podíl, kde v čitateli je rozdíl objemu směsi plynů v alveolech a jejich klidového objemu Q_{4u} (mL) a ve jmenovateli je poddajnost alveolů:

$$p_4(t) = p_B(t) + \frac{Q_4 - Q_{4u}}{C_4} \quad (2.23)$$

Průtok směsi plynů z průdušek do alveolů se vypočte jako gradient tlaku směsi plynů mezi průduškami a alveoly dělený odporem alveolů:

$$F_4(t) = \frac{p_3(t) - p_4(t)}{R_4} \quad (2.24)$$

Časová změna objemu kyslíku v alveolech $Q_{4x}(t)$ (mL) je rovna průtoku kyslíku z průdušek do alveolů zmenšeného o průtok kyslíku z alveolů do krve $F_{5x}(t)$ (mL/s):

$$\frac{dQ_{4x}(t)}{dt} = F_{4x}(t) - F_{5x}(t) \quad (2.25)$$

Vynásobením objemového zlomku kyslíku v alveolech a tlaku p_{atm} dostaneme parciální tlak kyslíku v alveolech:

$$p_{4x}(t) = \frac{Q_{4x}(t)}{Q_4(t)} \cdot p_{atm} \quad (2.26)$$

Průtok kyslíku z průdušek do alveolů je dán při nádechu jako frakce kyslíku ve směsi plynů na konci průdušek násobená průtokem směsi plynů z průdušek do alveolů. V případě výdechu je dán jako frakce kyslíku v alveolech násobená průtokem směsi plynů z průdušek do alveolů. Jak už bylo uvedeno výše, průtok kyslíku z průdušek do alveolů má v tomto případě záporné znaménko, proto prakticky teče z alveolů do průdušek:

$$F_{4x}(t) = \begin{cases} \frac{p_{3x}(t)}{p_{atm}} \cdot F_4(t) & \text{když } F_4(t) > 0 \\ \frac{p_{4x}(t)}{p_{atm}} \cdot F_4(t) & \text{když } F_4(t) \leq 0 \end{cases} \quad (2.27)$$

Konvenční ventilátor v režimu PCV

Časová změna objemu směsi plynů v endotracheální trubici konvenčního ventilátoru $Q_{vent}(t)$ (mL) je při zapnutém konvenčním ventilátoru rovna rozdílu průtoku směsi plynů z ventilátoru do endotracheální trubice a průtoku směsi plynů z endotracheální trubice do průdušnice. Pokud je ventilátor vypnutý, není objem směsi plynů v endotracheální trubici zpětnovazebně ovlivněn průtokem směsi plynů do průdušnice a zůstává tak konstantní:

$$\frac{dQ_{vent}(t)}{dt} = \begin{cases} F_{vent}(t) - F_2(t) & \text{když } PIP > 0 \\ F_{vent}(t) & \text{když } PIP \leq 0 \end{cases} \quad (2.28)$$

Relativní tlak směsi plynů na konci endotracheální trubice je dán jako rozdíl objemu směsi plynů v endotracheální trubici a klidového objemu endotracheální trubice $Q_{vent,u}$ (mL) dělený poddajností endotracheální trubice:

$$p_{vent}(t) = \frac{Q_{vent}(t) - Q_{vent,u}}{C_{vent}} \quad (2.29)$$

Poddajnost endotracheální trubice je modelována jako poddajnost rigidní nádoby dle [23]. Symboly v rovnici jsou přizpůsobeny značení veličin v této diplomové práci.

$$C_{vent} = k_C \cdot \frac{Q_{vent,u}}{\kappa \cdot p_a} \quad (2.30)$$

kde $k_C = 7,501 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^4 \cdot \text{s}^2 \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{mL}^{-1}$ je konstanta pro přepočítání poddajnosti na jednotky kompatibilní s modelem, $\kappa = 1,40$ je Poissonova konstanta pro vzduch [23].

Průtok směsi plynů z ventilátoru do endotracheální trubice je dán jako rozdíl obdélníkového signálu generovaného ventilátorem a relativního tlaku směsi plynů na konci endotracheální trubice dělený odporem endotracheální trubice:

$$F_{vent}(t) = \frac{p_{sqr}(t) - p_{vent}(t)}{R_{vent}} \quad (2.31)$$

Obdélníkový signál představující tlakové změny generované ventilátorem v režimu PCV je definován jako PIP , když má ventilátor generovat nádech, a $PEEP$, když má ventilátor generovat výdech:

$$p_{sqr}(t) = \begin{cases} PIP & \text{když } t = \left\langle \frac{n}{f_{RR,vent}}, \frac{n+DC}{f_{RR,vent}} \right\rangle \\ PEEP & \text{když } t = \left(\frac{n+DC}{f_{RR,vent}}, \frac{n+1}{f_{RR,vent}} \right) \end{cases} \quad (2.32)$$

kde $n = 0, 1, 2, \dots$ je nezáporné celé číslo, $PEEP$ (dyn/cm^2) je pozitivní přetlak na konci výdechu způsobený mechanickým ventilátorem, $f_{RR,vent}$ (s^{-1}) je dechová frekvence ventilátoru, hranaté závorky $\langle \rangle$ zde představují uzavřený interval, kulaté závorky $()$ zde představují otevřený interval.

Odpor endotracheální trubice je modelován jako odpor trubice kruhového průřezu dle [23]. Symboly v rovnici jsou přizpůsobeny značení veličin v této diplomové práci:

$$R_{vent} = k_R \cdot \frac{8 \cdot \mu \cdot l_{ET}}{\pi \cdot r_{ET}^4} \quad (2.33)$$

kde $k_R = 1 \cdot 10^{-5} \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^4$ je konstanta pro přepočítání odporu na jednotky kompatibilní s modelem, $\mu = 182 \cdot 10^{-7} \text{ kg} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-1}$ je dynamická viskozita vzduchu při teplotě $25 \text{ }^\circ\text{C}$, l_{ET} (m) je délka endotracheální trubice, r_{ET} (m) je vnitřní poloměr endotracheální trubice [23].

Změna objemu kyslíku v endotracheální trubici $Q_{vent,x}(t)$ (mL) je při zapnuté mechanické ventilaci rovna rozdílu průtoku kyslíku z ventilátoru do endotracheální trubice. Při vypnutém ventilátoru je dána jako průtok kyslíku z ventilátoru do endotracheální trubice, objem kyslíku v endotracheální trubici tedy v tomto případě zůstává konstantní:

$$\frac{dQ_{vent,x}(t)}{dt} = \begin{cases} F_{vent,x}(t) - F_{2x}(t) & \text{když } PIP > 0 \\ F_{vent}(t) & \text{když } PIP \leq 0 \end{cases} \quad (2.34)$$

Parciální tlak kyslíku na konci endotracheální trubice se vypočte jako součin objemového zlomku kyslíku v endotracheální trubici a tlaku p_{atm} :

$$p_{vent,x}(t) = \frac{Q_{vent,x}(t)}{Q_{vent}(t)} \cdot p_{atm} \quad (2.35)$$

Průtok kyslíku z ventilátoru do endotracheální trubice je při nádechu roven frakci kyslíku ve vdechované ventilační směsi násobené průtokem směsi plynů z ventilátoru do endotracheální trubice. Při výdechu je spočten jako součin frakce kyslíku ve směsi plynů na konci endotracheální trubice a průtoku směsi plynů z ventilátoru do endotracheální trubice. Průtok směsi plynů z ventilátoru do endotracheální trubice má při výdechu záporné znaménko, a proto směr ve skutečnosti teče opačným směrem:

$$F_{vent,x}(t) = \begin{cases} \frac{p_{atm,x}}{p_{atm}} \cdot F_{vent}(t) & \text{když } F_{vent}(t) > 0 \\ \frac{p_{vent,x}(t)}{p_{atm}} \cdot F_{vent}(t) & \text{když } F_{vent}(t) \leq 0 \end{cases} \quad (2.36)$$

2.5.3 Parametry

Pro model transportu kyslíku u dospělé osoby byly převzaty či odvozeny parametry z [14, 15]. Parametry mechanické ventilační podpory jsou u modelu dospělé osoby nastaveny tak, aby se chovala jako vypnutá. Parametry endotracheální trubice $Q_{vent,u}$, C_{vent} a R_{vent} nemají na simulaci bez mechanické ventilace vliv, nicméně byly vypočteny pro délku endotracheální trubice $l_{ET} = 300$ mm a vnitřní poloměr $r_{ET} = 4$ mm (tedy vnitřní průměr 8 mm). Klidový objem endotracheální trubice byl určen jako objem válce o odpovídajících rozměrech a její poddajnost a odpor dle vztahů 2.30 a 2.33.

Parametry novorozenců byly zjišťovány v největší možné míře z literatury odrážející skutečný stav z praxe, jelikož Morozoff a Saif [14] vycházeli často v případě parametrů novorozence z údajů, které nebyly v souladu s parametry dle jiných zdrojů (viz tab. 2.1). Byly ovšem zachovány poměry v charakteristikách horních cest dýchacích, průdušnice, průdušek a alveolů udávané Morozoffem a Saifem [14], protože v dostupných zdrojích jsou uváděny pro novorozence souhrnné charakteristiky pro celý dýchací systém, viz tab. 2.1.

Je-li v tab. 2.1 uvedena ve sloupci „Hodnota (novorozenec)“ informace „dle měření“, znamená to, že daný parametr může být zjištěn nebo dopočítán při měření dat z klinické praxe, jedná se například o nastavení ventilátorů či údaje ze zdravotnické dokumentace pacienta.

Odpor i poddajnost plic mají u novorozenců značnou variabilitu a zdají se být nezávislé na hmotnosti novorozence s věkem v řádu týdnů [24, 25]. Rozhodl jsem se proto

poddajnost plic převzít z [26], kde byla měřena u předčasně narozených novorozenců s porodní hmotností 606–1488 g a věkem 2–48 dní. V literatuře nejsou dostupná data o odporu dýchacích cest u velmi předčasně narozených novorozenců, tudíž jsem převzal průměrnou hodnotu odporu dýchacích cest novorozenců vážících v době provádění studie průměrně 2,1 kg z [27].

Odpor dýchacích cest dospělého člověka je dle Morozoffa a Saifa [14] přibližně $1,74 \text{ cmH}_2\text{O s L}^{-1}$, což souhlasí s údaji udávanými v [28]. Dle Suratta a Owense [29] je ovšem průměrný odpor dýchacích cest u 9 pacientů na umělé plicní ventilaci vyšší ($14,13 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$). Je-li konvenční ventilátor v režimu PCV zapnutý, je odpor každé části dýchací soustavy před simulací, ať už se jedná o dospělého jedince nebo novorozence, násoben faktorem $14,13/1,74 = 8,12$. V tab. 2.1 tato skutečnost uvedena není a provádí se při simulaci.

Poddajnost plic má u zdravého dospělého člověka hodnotu přibližně $0,2 \text{ L/cmH}_2\text{O}$ [14, 28]. Dle Suratta a Owense [29] je ovšem průměrná poddajnost respiračního systému měřená na 9 mechanicky ventilovaných dospělých lidech $0,05 \text{ L/cmH}_2\text{O}$, tedy čtyřikrát nižší než u zdravého dospělého člověka. Pokud je tedy konvenční ventilátor v režimu PCV zapnutý, je poddajnost každé části dýchací soustavy v modelu vydělena faktorem $0,2/0,05 = 4$. V tab. 2.1 tato skutečnost uvedena není a provádí se při simulaci.

Za zmínku stojí fakt, že v prvním případě jsem zmínil poddajnost plic, ve druhém poddajnost respiračního systému. Poddajnost plic má v modelu smysl při spontánním dýchání pacienta, když v modelu aplikujeme tlak sinusového průběhu v dolních cestách dýchacích, který způsobuje pohyb plynu dýchacími cestami bez započítání poddajnosti hrudní stěny. Naproti tomu poddajnost respiračního systému, do které je započítána poddajnost plic i poddajnost hrudní stěny, se uplatňuje při aplikaci umělé plicní ventilace. Ventilátor nejenže musí překonat elasticitu plic, ale také elasticitu hrudní stěny, která je patrně ještě navýšena o elasticitu nečinných dýchacích svalů.

Výpočet funkční reziduální kapacity plic jsem provedl dle [30]. Přestože byla ve zmíněné studii proložena empirickou křivkou data pro novorozence s výškou těla 44 cm nebo větší, rozhodl jsem se výsledný vztah použít i pro novorozence s menší výškou těla kvůli chybějícím informacím o funkční reziduální kapacitě u této skupiny novorozenců v literatuře. Funkční reziduální kapacita má pro model význam klidového objemu plic.

Počáteční podmínky diferenciálních rovnic pro dýchací soustavu jsou dány takto: Počáteční objem směsi plynů v každém kompartmentu je dán jako klidový objem tohoto kompartmentu. Počáteční objem kyslíku v každém kompartmentu je dán jako 0,21 násobek klidového objemu tohoto kompartmentu. Hodnota 0,21 byla zvolena proto, že zemská atmosféra obsahuje přibližně 21 % kyslíku.

Stejnosměrná složka sinusového signálu zajišťujícího spontánní ventilaci novorozence je převzata z modelu dospělého člověka dle [15], amplituda musí být vždy nastavena tak, aby měl novorozenec při simulaci dechový objem 6,4 mL na kilogram tělesné hmotnosti [1, 31] s přesností na 0,01 mL.

Výčet parametrů modelu transportu kyslíku u dospělého člověka a u předčasně narozeného novorozence včetně jejich hodnot a jednotek je uveden v tab. 2.1.

Tab. 2.1. Parametry modelu dýchací soustavy a mechanické ventilace.

Název parametru	Značka	Hodnota dospělý [zdroj]	Hodnota novorozenec [zdroj]	Jednotka
Hmotnost pacienta	m	70 [14]	dle měření ^{a)}	kg
Výška pacienta	l	–	dle měření ^{a)}	cm
Normalizovaný dechový objem	Q_{Tn}	–	6,4 [1, 31]	mL/kg
Odpor dýchacích cest, z toho:	R	1,71 [14]	87,28 [27]	$\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$
Odpor horních cest dýchacích	R_1	1,00 [14]	51,04 [14, 27]	$\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$
Odpor průdušnice	R_2	0,33 [14]	16,85 [14, 27]	$\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$
Odpor průdušek	R_3	0,30 [14]	15,31 [14, 27]	$\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$
Odpor alveolů	R_4	0,08 [14]	4,08 [14, 27]	$\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$
Poddajnost dýchacích cest, z toho:	C	0,2183 [14]	0,002345 [26]	$\text{cm}^4\cdot\text{s}^2\cdot\text{g}^{-1}$
Poddajnost horních cest dýchacích	C_1	0,0013 [14]	0,000014 [14, 26]	$\text{cm}^4\cdot\text{s}^2\cdot\text{g}^{-1}$
Poddajnost průdušnice	C_2	0,0040 [14]	0,000043 [14, 26]	$\text{cm}^4\cdot\text{s}^2\cdot\text{g}^{-1}$
Poddajnost průdušek	C_3	0,0130 [14]	0,000140 [14, 26]	$\text{cm}^4\cdot\text{s}^2\cdot\text{g}^{-1}$
Poddajnost alveolů	C_4	0,2000 [14]	0,002148 [14, 26]	$\text{cm}^4\cdot\text{s}^2\cdot\text{g}^{-1}$
Klidový objem (funkční reziduální kapacita) plic, z toho:	Q_u	466 [14]	$2,36 \cdot l^{0,75} \cdot m^{0,63}$ [30]	mL

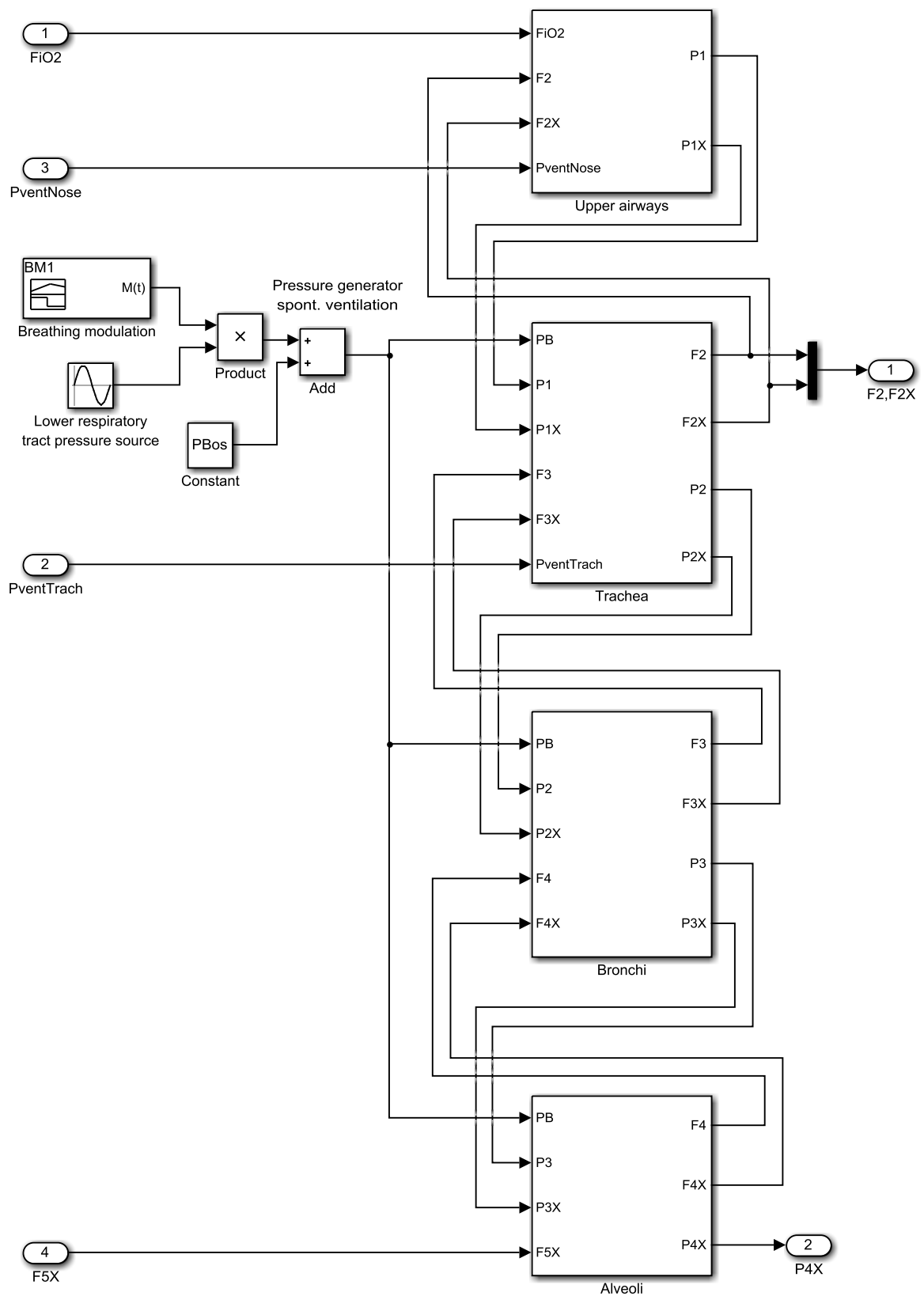
Název parametru	Značka	Hodnota dospělý [zdroj]	Hodnota novorozenec [zdroj]	Jednotka
Klidový objem horních cest dýchacích	Q_{1u}	36 [14]	$0,077253 \cdot Q_u$ [14, 30]	mL
Klidový objem průdušnice	Q_{2u}	8 [14]	$0,017168 \cdot Q_u$ [14, 30]	mL
Klidový objem průdušek	Q_{3u}	22 [14]	$0,047210 \cdot Q_u$ [14, 30]	mL
Klidový objem alveolů	Q_{4u}	400 [14]	$0,858369 \cdot Q_u$ [14, 30]	mL
Počáteční objem směsi plynů v plicích, z toho:	Q_{IC}	589 [15]	Q_u	mL
Počáteční objem směsi plynů v horních cestách dýchacích	Q_{1IC}	40 [15]	Q_{1u}	mL
Počáteční objem směsi plynů v průdušnici	Q_{2IC}	12 [15]	Q_{2u}	mL
Počáteční objem směsi plynů v průduškách	Q_{3IC}	29 [15]	Q_{3u}	mL
Počáteční objem směsi plynů v alveolech	Q_{4IC}	508 [15]	Q_{4u}	mL
Počáteční objem kyslíku v plicích, z toho:	Q_{xIC}	96,6 [15]	$0,21 \cdot Q_u$	mL
Počáteční objem kyslíku v horních cestách dýchacích	Q_{1xIC}	7,0 [15]	$0,21 \cdot Q_{1u}$	mL
Počáteční objem kyslíku v průdušnici	Q_{2xIC}	2,0 [15]	$0,21 \cdot Q_{2u}$	mL
Počáteční objem kyslíku v průduškách	Q_{3xIC}	4,6 [15]	$0,21 \cdot Q_{3u}$	mL
Počáteční objem kyslíku v alveolech	Q_{4xIC}	83,0 [15]	$0,21 \cdot Q_{4u}$	mL
Amplituda sinusového signálu zajišťujícího spontánní ventilaci	K_B	1200 [15]	dle $Q_{Tn} \cdot m$	dyn/cm ²
Frekvence sinusového signálu zajišťujícího spontánní ventilaci, dechová frekvence	f_{RR}	0,23 [15]	dle měření ^{a)}	s ⁻¹
Stejnoseměrná složka sinusového signálu zajišťujícího spontánní ventilaci	$p_{B,os}$	-120 [15]	-120 [15]	dyn/cm ²

Název parametru	Značka	Hodnota dospělý [zdroj]	Hodnota novorozeneček [zdroj]	Jednotka
Maximální tlak při nádechu způsobený mech. ventilátorem	<i>PIP</i>	0	dle měření ^{a)}	dyn/cm ²
Pozitivní přetlak na konci výdechu	<i>PEEP</i>	0	dle měření ^{a)}	dyn/cm ²
Odpor endotracheální trubice	<i>R_{vent}</i>	0,54	dle měření ^{a)}	dyn·s·mL ⁻¹ ·cm ⁻²
Poddajnost endotracheální kanyly	<i>C_{vent}</i>	0,00001	dle měření ^{a)}	cm ⁴ ·s ² ·g ⁻¹
Klidový objem endotracheální trubice	<i>Q_{vent,u}</i>	15,1	dle měření ^{a)}	mL
Počáteční objem směsi plynů v endotracheální trubici	<i>Q_{vent,IC}</i>	15,1	dle měření ^{a)}	mL
Počáteční objem kyslíku v endotracheální trubici	<i>Q_{vent,xIC}</i>	3,2	dle měření ^{a)}	mL
Podíl doby dechového cyklu konvenčního ventilátoru, kdy je aplikován tlak <i>PIP</i>	<i>DC</i>	0,5	dle měření ^{a)}	–
Dechová frekvence ventilátoru	<i>f_{RR,vent}</i>	0,23	dle měření ^{a)}	s ⁻¹
Tlak nCPAP	<i>p_{CPAP}</i>	0	dle měření ^{a)}	dyn/cm ²

^{a)} Informace „dle měření“ znamená, že daný parametr může být zjištěn nebo dopočítán při měření dat z klinické praxe, jedná se například o nastavení ventilátoru či údaje ze zdravotnické dokumentace pacienta.

2.5.4 Implementace

Schémata implementace modelu dýchací soustavy, ventilátoru nCPAP a konvenčního ventilátoru v režimu PCV v programu *Simulink* jsou zobrazena na obr. 2.5, 2.6, 2.7. Schémata jednotlivých kompartmentů viditelných na obr. 2.5 jsou uvedena v příloze 1.



Obr. 2.5. Implementace modelu dýchací soustavy v programu *Simulink*. Detaily jednotlivých kompartmentů jsou v příloze 1.

2.6.2 Matematický popis

Míra vyrovnání parciálního tlaku kyslíku v alveolech a plicních kapilárách je určena parametrem $S_3 \in \langle 0; 1 \rangle$, a to tak, že rozdíl $1 - S_3$ vyjadřuje, o jakou část rozdílu parciálního tlaku kyslíku v alveolech $p_{4x}(t)$ a ve venózní krvi $p_{vx}(t)$ (mmHg) se navýší parciální tlak kyslíku v kapilárách proti parciálnímu tlaku kyslíku ve venózní krvi. Výsledkem je parciální tlak kyslíku v kapilární krvi $p_{cx}(t)$ (mmHg). Matematicky zapsáno:

$$\begin{aligned} p_{cx}(t) &= p_{vx}(t) + (1 - S_3) \cdot [p_{4x}(t) - p_{vx}(t)] = \\ &= p_{4x}(t) - S_3 \cdot [p_{4x}(t) - p_{vx}(t)] \end{aligned} \quad (2.37)$$

kde S_3 (–) je mírou vyrovnání parciálního tlaku kyslíku mezi alveoly a kapilární krví, přičemž tento problém lze korigovat zvýšením FiO_2 [8, 9]. $S_3 = 0$ znamená, že parciální tlak kyslíku v kapilární krvi se vyrovná s parciálním tlakem kyslíku v alveolech, $S_3 = 1$ znamená, že parciální tlak kyslíku v kapilární krvi zůstane stejný jako parciální tlak kyslíku ve venózní krvi a další kyslík do krve z alveolů nepřečází. Při zvýšení S_3 dochází v podstatě ke zhoršení alveolo-kapilární difuze kyslíku, jak je znázorněno na obr. 2.8.

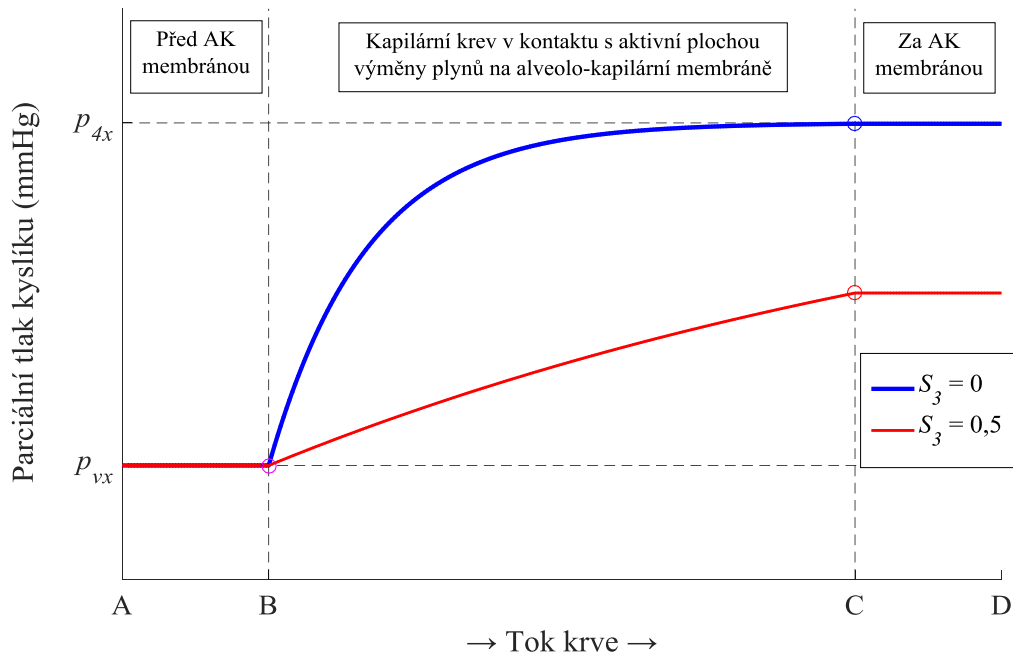
Parciální tlak kyslíku v kapilární krvi je poté v modelu přepočten na zdánlivý parciální tlak kyslíku v kapilární krvi $p_{cx}(pH, pCO_2, T, t)$ (mmHg), čímž v podstatě dojde k posunu OHDC, jež je definována níže.

$$p_{cx}(pH, pCO_2, T, t) = p_{cx}(t) \cdot 10^{f_{pcx}} \quad (2.38)$$

kde $10^{f_{pcx}}$ (–) je korekční konstanta přepočtu parciálního tlaku kyslíku v kapilární krvi na zdánlivý parciální tlak kyslíku v kapilární krvi dle [19]:

$$f_{pcx} = 0,024 \cdot (T - 37) + 0,4 \cdot (pH - 7,4) + 0,06 \cdot [\log(40) - \log(pCO_2)] \quad (2.39)$$

kde T (°C) je teplota krve v plicních kapilárách, pH (–) je pH krve v plicních kapilárách, pCO_2 (mmHg) je parciální tlak oxidu uhličitého v krvi v plicních kapilárách, $\log()$ je logaritmus o základu 10 [19].



Obr. 2.8. Průběh parciálního tlaku kyslíku podél plicní kapiláry – princip S_3 . V úseku A–B je parciální tlak kyslíku v kapilární krvi roven parciálnímu tlaku kyslíku ve venózní krvi, protože krev ještě není v kontaktu s aktivní plochou alveolo-kapilární membrány (AK membrána), kde dochází k výměně plynů. V úseku B–C je krev v kontaktu s aktivní plochou alveolo-kapilární membrány a parciální tlak kyslíku v kapilární krvi exponenciálně roste (limita exponenciály je parciální tlak kyslíku v alveolech), dokud krev nedosáhne konce aktivní plochy alveolo-kapilární membrány C. V úseku C–D již parciální tlak kyslíku v kapilární krvi není neovlivněn výměnou plynů, jeho hodnota zůstává konstantní. Když je $S_3 = 0$, parciální tlak kyslíku v kapilární krvi se stihne vyrovnat s parciálním tlakem kyslíku v alveolech. Oproti tomu když je $S_3 = 0,5$, kapilární krev dosáhne parciálního tlaku, který je pro tento konkrétní případ roven průměru parciálního tlaku kyslíku ve venózní krvi a v alveolech.

Zdánlivý parciální tlak kyslíku v kapilární krvi je přepočítán na saturaci dle OHDC. Její matematickou aproximaci (vztah 2.40 níže na této stránce) pro hemoglobin HbA určil Kelman [19]. Kelman [19] se nezmiňuje explicitně o hemoglobinu HbA, ale hodnota parciálního tlaku kyslíku, při němž má krev 50% saturaci, p_{50} (26,83 mmHg) jím určené křivky se dostatečně shoduje s hodnotou 27 ± 2 mmHg uváděnou dle [32], nebo s hodnotou 26,6 mmHg dle [33]. Pro OHDC fetálního hemoglobinu HbF byly získány empirické hodnoty z [33], jejichž výčet je v tab. 2.2.

Pro saturaci krve kyslíkem dle Kelmana [19] platí předpis OHDC:

$$SO_2 = 100 \cdot \frac{a_1 \cdot x + a_2 \cdot x^2 + a_3 \cdot x^3 + x^4}{a_4 + a_5 \cdot x + a_6 \cdot x^2 + a_7 \cdot x^3 + x^4} \quad (2.40)$$

kde SO_2 (%) je obecně saturace krve kyslíkem (na místě SO_2 může být saturace kapilární krve kyslíkem ScO_2 , saturace arteriální krve kyslíkem SaO_2 , saturace periferní krve kyslíkem SpO_2 nebo saturace venózní krve kyslíkem SvO_2), a_1 až a_7 jsou parametry křivky OHDC [19]:

$$\begin{aligned} a_1 &= -8,5322289 \cdot 10^3 & a_2 &= 2,1214010 \cdot 10^3 \\ a_3 &= -6,7073989 \cdot 10^1 & a_4 &= 9,3596087 \cdot 10^5 \\ a_5 &= -3,1346258 \cdot 10^4 & a_6 &= 2,3961674 \cdot 10^3 \\ a_7 &= -6,7104406 \cdot 10^1 \end{aligned}$$

Proměnná x (mmHg) má význam hodnoty zdánlivého parciálního tlaku kyslíku v místě a čase, kde počítáme saturaci. Například hodnotu saturace kapilární krve kyslíkem $ScO_2(t)$ (%) získáme, když do rovnice 2.40 namísto SO_2 dosadíme $ScO_2(t)$ a místo x dosadíme $p_{cx}(pH, pCO_2, T, t)$.

V modelu jsou pro dosažení přijatelného výpočetního času simulací uvažovány pro hemoglobin HbA pouze diskrétní hodnoty x :

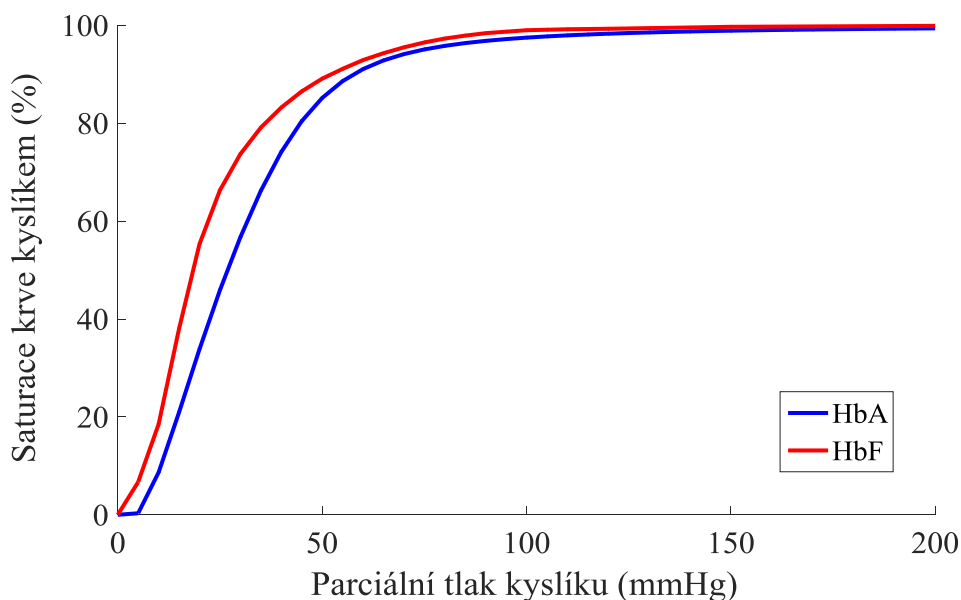
$$x_i = 5 \cdot i \tag{2.41}$$

kde x_i (mmHg) jsou diskrétní hodnoty x , i (mmHg) je nezáporné celé číslo a $i \in \langle 0; 40 \rangle$.

Tab. 2.2. Hodnoty křivky OHDC pro hemoglobin HbF získané z [33]; x_i jsou diskrétní hodnoty zdánlivého parciálního tlaku kyslíku v místě a čase, kde je počítána saturace krve kyslíkem SO_2 .

x_i (mmHg)	SO_2 (%)	x_i (mmHg)	SO_2 (%)
0	0,0	65	94,3
5	6,7	70	95,5
10	18,5	75	96,5
15	38,0	80	97,3
20	55,3	85	97,9
25	66,3	90	98,4
30	73,7	95	98,7
35	79,1	100	99,0
40	83,2	105	99,1
45	86,5	110	99,2
50	89,1	120	99,3
55	91,1	150	99,7
60	92,9	200	99,9

Křivka OHDC je tedy v modelu pro hemoglobin HbA i HbF určena pomocí diskretních bodů. V modelu jsou hodnoty mezi těmito diskretními body lineárně interpolovány. Obě křivky OHDC včetně lineární interpolace jsou znázorněny na obr. 2.9.



Obr. 2.9. Obecná OHDC pro hemoglobin typu HbA a HbF při teplotě krve 37 °C, pH krve 7,4 a pCO_2 krve 40 mmHg. Dle [19, 33].

Saturaci krve kyslíkem lze přepočítat na koncentraci kyslíku v krvi c_{O_2} (mL/mL, ve smyslu mL kyslíku na mL krve) dle vztahu, který určil Sands et al. [16]; vliv fyzikálně rozpuštěného kyslíku v krvi je v modelu zanedbán:

$$c_{O_2} = k_S \cdot c_{Hb} \cdot S_{O_2} \quad (2.42)$$

kde $k_S = 1,36 \cdot 10^{-5} \text{ mL} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \%^{-1}$ je konstanta přepočtu saturace na koncentraci kyslíku v krvi dle [16], c_{Hb} (mg/mL) je koncentrace hemoglobinu v krvi.

Vztahy 2.40, 2.41 a 2.42 udávají jednoznačný vztah mezi parciálním tlakem kyslíku v krvi, saturací krve kyslíkem a koncentrací kyslíku v krvi, pokud není uvedeno jinak. Je tedy možné z tlaku $p_{cx}(pH, pCO_2, T, t)$ vypočítat $c_{cO_2}(t)$ (mL/mL), což je koncentrace kyslíku v kapilární krvi, i z koncentrace kyslíku ve venózní krvi $c_{vO_2}(t)$ (mL/mL), vypočítat parciální tlak kyslíku ve venózní krvi $p_{vx}(t)$.

Stojí za povšimnutí, že na výpočtu parciálního tlaku kyslíku ve venózní krvi $p_{vx}(t)$ ze vztahu 2.37 se nepodílí vztahy 2.38 a 2.39, které ovšem jsou použity pro výpočet zdánlivého parciálního tlaku kyslíku v kapilární krvi. Je to z toho důvodu, že kyslík

přestupuje do krve na základě skutečného gradientu parciálních tlaků kyslíku v alveolech a ve venózní krvi (vztah 2.37), zatímco zdánlivý parciální tlak kyslíku v kapilární krvi je používán pouze pro přepočítání na správnou odpovídající saturaci s ohledem na fyziologické parametry.

Kapilární krev obohacená kyslíkem z alveolů se poté mísí s venózní krví, která nebyla v alveolech okysličená, tedy procházela kolem neventilovaných alveolů nebo nebyla s alveolo-kapilární membránou v kontaktu. Pravý plicní zkrat či podíl zkratu (z angl. shunt fraction) S_4 (–) vyjadřuje podíl celkové krve přicházející do plicních kapilár, která nebyla v alveolech okysličená. Výsledná koncentrace kyslíku v krvi opouštějící plicní cévní systém vychází ze směšovací rovnice [16]:

$$c_{aO_2}(t) = \frac{S_4 \cdot F_{B,alv}(t) \cdot c_{vO_2}(t) + (1 - S_4) \cdot F_{B,alv}(t) \cdot c_{cO_2}(t)}{F_{B,alv}(t)} \quad (2.43)$$

kde $c_{aO_2}(t)$ (mL/mL) je koncentrace kyslíku v krvi opouštějící plicní cévní systém, S_4 (–) je podíl krve vstupující do plicních kapilár, která se nezúčastní výměny plynů (pravý plicní zkrat), $F_{B,alv}(t)$ (mL/s) je průtok krve vstupující do plicních kapilár.

Průtok kyslíku z alveolů do krve je roven průtoku kyslíku z plicních kapilár do krevního oběhu $F_{cx,out}(t)$ (mL/s) zmenšenému o průtok kyslíku z krevního oběhu do plicních kapilár $F_{cx,in}(t)$ (mL/s):

$$F_{5x}(t) = F_{cx,out}(t) - F_{cx,in}(t) = F_{B,alv}(t) \cdot [c_{aO_2}(t) - c_{vO_2}(t)] \quad (2.44)$$

2.6.3 Parametry

Pravý plicní zkrat $S_4 = 0,1$ byl určen dle [15]. Oproti tomu pro určení parametru S_3 , který představuje zhoršenou difuzi kyslíku z alveolů do kapilární krve, by bylo v praxi potřeba naměřit parciální tlak kyslíku v arteriální a ve venózní krvi a korigovat ještě skutečnou hodnotou pravého plicního zkratu S_4 . U zdravých, byť předčasně narozených, novorozenců stejně jako u dospělých tento parametr uvažují ve výchozím stavu jako nulový, tedy $S_3 = 0$.

Parametry, u nichž je uvedena informace „dle měření“, musí být zjištěny při měření dat z klinické praxe, jedná se například o údaje z analyzátoru krevních plynů či laboratorního vyšetření acidobazické rovnováhy krve.

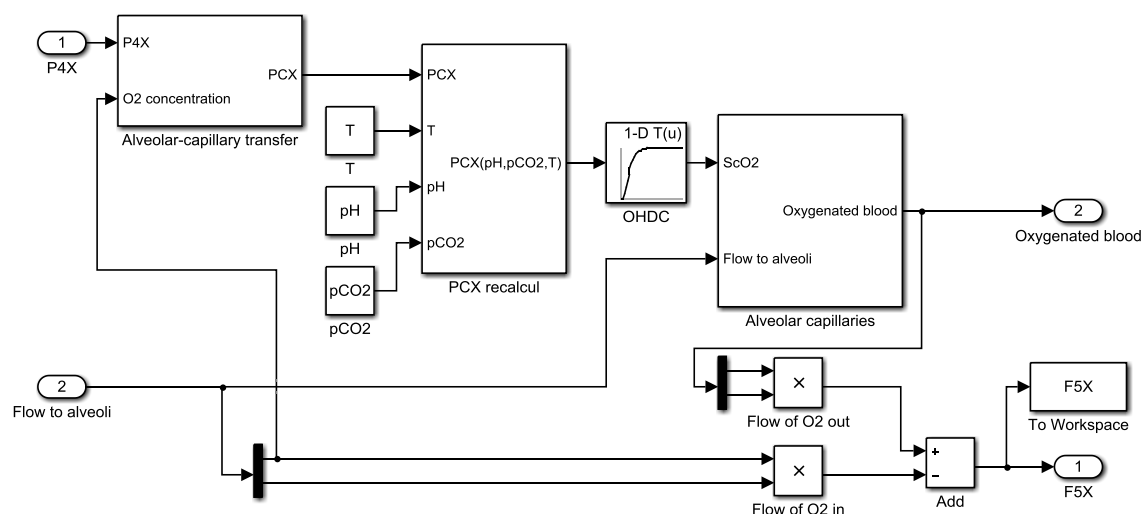
Tab. 2.3. Parametry modelu alveolo-kapilární membrány.

Název parametru	Značka	Hodnota dospělý [zdroj]	Hodnota novorozenec [zdroj]	Jednotka
Míra vyrovnání parciálního tlaku kyslíku mezi alveoly a krví	S_3	0,0	0,0	–
Pravý plicní zkrat	S_4	0,1 [15]	0,1 [15]	–
Koncentrace hemoglobinu v krvi	c_{Hb}	164,7 [14, 16]	dle měření ^{a)}	mg/mL
pH krve v plicních kapilárách	pH	7,400	dle měření ^{a)}	–
Teplota krve v plicních kapilárách	T	37,0	dle měření ^{a)}	°C
pCO ₂ krve v plicních kapilárách	pCO_2	40,0	dle měření ^{a)}	mmHg

^{a)} Informace „dle měření“ znamená, že daný parametr může být zjištěn nebo dopočítán při měření dat z klinické praxe, jedná se například o nastavení ventilátoru či údaje ze zdravotnické dokumentace pacienta.

2.6.4 Implementace

Na obr. 2.10 je schéma modelu alveolo-kapilární membrány v programu *Simulink*, schémata jednotlivých kompartmentů viditelných na obr. 2.10 jsou uvedena v příloze 1.



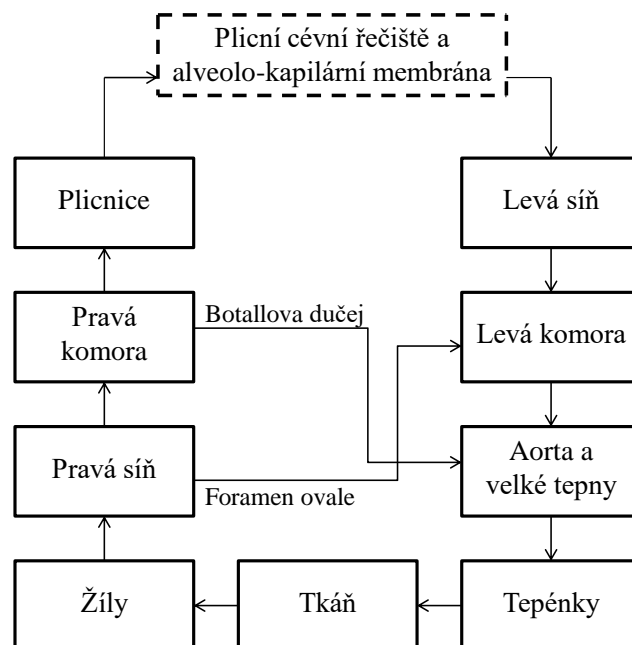
Obr. 2.10. Implementace modelu alveolo-kapilární membrány v programu *Simulink*. Detaily jednotlivých kompartmentů jsou v příloze 1.

2.7 Model oběhové soustavy a pulzního oxymetru

2.7.1 Princip

Oběhovým systémem je distribuován kyslík navázaný na hemoglobin pomocí pohybu krve cévním řečištěm. V lidském těle se o zajištění pohybu krve stará srdce, které generuje pulzatilní tok krve. Z levého srdce přechází krev do tepen velkého tělního oběhu. Jakmile krev přejde z tepen a tepének do systémových kapilár ve tkáni, část kyslíku difunduje do buněk tkáně. Krev ochuzená o kyslík se pak vrací žilním řečištěm zpět do pravého srdce, odkud je vypuzována do malého plicního oběhu. Po obohacení kyslíkem na alveolo-kapilárním rozhraní se oběh krve uzavírá v levém srdci. U plodu a předčasně narozených novorozenců může navíc docházet k přímému přestupu krve z pravé síně do levé síně a komory přes neuzavřené foramen ovale a z pravé komory do aorty přes Botallovu dučej [34].

Struktura oběhového systému je v mém modelu podobná jako v lidském organismu, jak je ukázáno na obr. 2.11, avšak pro jednoduchost model využívá distribuci kyslíku pomocí nepulzatilního toku krve stejně jako [14, 16].



Obr. 2.11. Principiální blokové schéma oběhové soustavy.

2.7.2 Matematický popis

Směšovací komory

Matematický model oběhového systému je dán jako soustava směšovacích komor. Krev obohacená o kyslík přicházející od alveolo-kapilární membrány vstupuje se zpožděním t_{delayP} (s) (polovina zpoždění krve v plicním krevním řečišti) do levé síně. Do levé komory vstupuje krev z levé síně a z foramen ovale. Do aorty a velkých tepen se dostává krev z levé komory a z Botallovy dučeje. Následně krev přechází přes tepénky a se zpožděním t_{delayS} (s) (polovina zpoždění krve v tkáňovém krevním řečišti) do systémových kapilár tkáně. Zde se metabolicky spotřebovává kyslík a krev se se zpožděním t_{delayS} přesouvá do žil a poté do pravé síně. Část krve teče z pravé síně do foramen ovale a část do pravé komory. Z pravé komory se část krve přesouvá do plicnice a část do Botallovy dučeje. Se zpožděním t_{delayP} teče krev z plicnice k alveolo-kapilární membráně. Botallova dučej a foramen ovale nejsou modelovány jako směšovací komory, ale jako pravolevé zkratky, tedy jakmile do nich krev s určitou koncentrací kyslíku vstoupí, ihned vystoupí na jejich druhé straně. Většina směšovacích komor realizuje tytéž matematické operace, a proto budou popsány společně, případné odlišnosti některých směšovacích komor budou uvedeny.

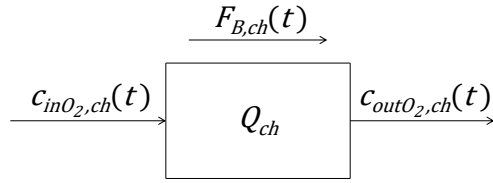
Pro koncentraci kyslíku v krvi vystupující ze směšovacích komor bez spotřeby kyslíku, tedy pro výstupní koncentraci levé síně, levé komory, aorty a velkých tepen, tepének, žil, pravé síně, pravé komory a plicnice, platí vztah:

$$\frac{dc_{outO_2,ch}(t)}{dt} = \frac{F_{B,ch}(t)}{Q_{ch}} \cdot [c_{inO_2,ch}(t) - c_{outO_2,ch}(t)] \quad (2.45)$$

kde $c_{outO_2,ch}(t)$ (mL/mL) je koncentrace kyslíku v krvi vystupující ze směšovací komory ch , $F_{B,ch}(t)$ (mL/s) je průtok krve směšovací komorou ch , Q_{ch} (mL) je objem krve ve směšovací komoře ch , $c_{inO_2,ch}(t)$ (mL/mL) je koncentrace kyslíku v krvi vstupující do směšovací komory ch . Schéma směšovací komory je také na obr. 2.12, kde je použito stejné značení jako v seznamu symbolů a ve vztahu 2.45.

Místo ch lze dosadit LA (left atrium, levá síň), LV (left ventricle, levá komora), A (aorta and arteries, aorta a velké tepny), SA (small arteries, tepénky), SV (small veins, žíly), RA (right atrium, pravá síň), RV (right ventricle, pravá komora), PA (pulmonary artery,

plicnice). V rovnici 2.46, níže na této stránce, bude za ch dosazeno TC (tissue capillaries, systémové kapiláry tkáně).

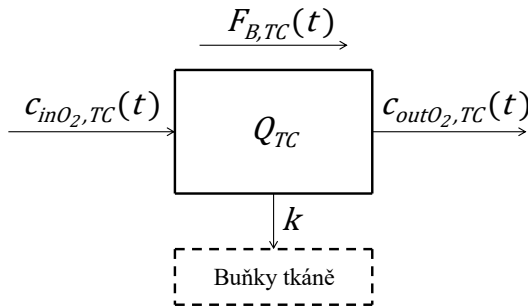


Obr. 2.12. Schéma matematického modelu směšovací komory ch ; Q_{ch} je objem krve ve směšovací komoře ch , $F_{B,ch}(t)$ je průtok krve směšovací komorou ch , $c_{inO_2,ch}(t)$ a $c_{outO_2,ch}(t)$ je koncentrace kyslíku v krvi vstupující do směšovací komory ch a vystupující ze směšovací komory ch .

Ve směšovací komoře představující tkáňové kapiláry, kde se spotřebovává kyslík, platí pro koncentraci kyslíku v krvi vystupující z této komory vztah:

$$\frac{dc_{outO_2,TC}(t)}{dt} = \frac{F_{B,TC}(t)}{Q_{TC}} \cdot [c_{inO_2,TC}(t) - c_{outO_2,TC}(t)] - \frac{k}{Q_{TC}} \quad (2.46)$$

kde k (mL/s) je spotřeba kyslíku. Schéma směšovací komory s odběrem kyslíku je znázorněno také na obr. 2.13, kde je použito stejné značení jako ve vztahu 2.46.



Obr. 2.13. Schéma směšovací komory představující tkáňové kapiláry; Q_{TC} je objem krve v tkáňových kapilárách, $F_{B,TC}(t)$ je průtok krve tkáňovými kapilárami, $c_{inO_2,TC}(t)$ a $c_{outO_2,TC}(t)$ je koncentrace kyslíku v krvi vstupující do tkáňových kapilár a vystupující z tkáňových kapilár, k je spotřeba kyslíku.

Zkratky

Krev proudící z pravé síně má na svém výstupu koncentraci kyslíku $c_{outO_2,RA}(t)$, tudíž do foramen ovale i do pravé komory proudí krev s touto koncentrací kyslíku. Pro průtok krve tekoucí z pravé síně přes foramen ovale platí:

$$F_{B,FO}(t) = S_1 \cdot F_{B,RA}(t) \quad (2.47)$$

kde $F_{B,FO}(t)$ (mL/s) je průtok krve přes foramen ovale, S_1 (–) je podíl průtoku krve přes foramen ovale k průtoku krve pravou síní.

Pro průtok krve z pravé síně do pravé komory platí:

$$F_{B,RV}(t) = (1 - S_1) \cdot F_{B,RA}(t) \quad (2.48)$$

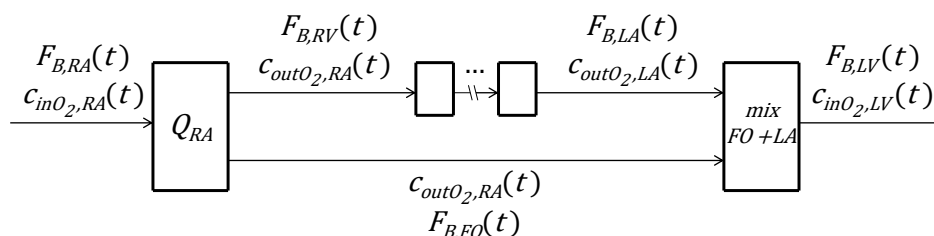
Krev prostupující přes foramen ovale a krev vycházející z levé síně se mísí a vstupují do levé komory společně. Koncentrace kyslíku vstupující do levé komory vychází ze směšovací rovnice:

$$c_{inO_2,LV}(t) = \frac{F_{B,FO}(t) \cdot c_{outO_2,RA}(t) + F_{B,LA}(t) \cdot c_{outO_2,LA}(t)}{F_{B,FO}(t) + F_{B,LA}(t)} \quad (2.49)$$

Celkový průtok krve levou komorou je dán jako součet průtoku krve přes foramen ovale a průtoku krve levou síní:

$$F_{B,LV}(t) = F_{B,FO}(t) + F_{B,LA}(t) \quad (2.50)$$

Principiální schéma přestupu krve přes foramen ovale a mísení krve na jeho konci je znázorněno na obr. 2.14.



Obr. 2.14. Principiální schéma přestupu krve přes foramen ovale a mísení krve na jeho konci. Značení je v souladu se seznamem symbolů a se značením v části 2.7.

Analogický k popisu foramen ovale je i matematický popis Botallový dučeje. Krev proudící z pravé komory má na svém výstupu koncentraci kyslíku $c_{outO_2,RV}(t)$, tudíž do Botallový dučeje i do plicnice proudí krev s touto koncentrací kyslíku. Pro průtok krve z pravé komory přes Botallovu dučeje platí následující vztah:

$$F_{B,BD}(t) = S_2 \cdot F_{B,RV}(t) \quad (2.51)$$

kde $F_{B,BD}(t)$ (mL/s) je průtok krve Botallovou dučejí, S_2 (–) je podíl průtoku krve Botallovou dučejí k průtoku krve pravou komorou.

Průtok krve plicnicí je dán vztahem:

$$F_{B,PA}(t) = (1 - S_2) \cdot F_{B,RV}(t) \quad (2.52)$$

Krev tekoucí Botallovou dučejí a krev z levé komory vstupují do aorty a velkých tepen společně, takže pro koncentraci kyslíku v krvi vstupující do aorty a velkých tepen platí:

$$c_{inO_2,A}(t) = \frac{F_{B,BD}(t) \cdot c_{outO_2,RV} + F_{B,LV}(t) \cdot c_{outO_2,LV}(t)}{F_{B,BD}(t) + F_{B,LV}(t)} \quad (2.53)$$

Celkový průtok krve aortou a velkými tepnami je roven součtu průtoku krve tekoucí z levé komory a průtoku krve tekoucí Botallovou dučejí:

$$F_{B,A}(t) = F_{B,BD}(t) + F_{B,LV}(t) \quad (2.54)$$

Dopravní zpoždění

Zpožděními t_{delayP} a t_{delayS} , která jsem zmiňoval výše, se rozumí fakt, že průtok krve a koncentrace kyslíku v ní je v určitých částech modelu pozdržena o určitý čas:

$$F_{B,LA}(t) = F_{B,alv}(t - t_{delayP}) \quad (2.55)$$

$$c_{inO_2,LA}(t) = c_{aO_2}(t - t_{delayP}) \quad (2.56)$$

$$F_{B,TC}(t) = F_{B,SA}(t - t_{delayS}) \quad (2.57)$$

$$c_{inO_2,TC}(t) = c_{outO_2,SA}(t - t_{delayS}) \quad (2.58)$$

$$F_{B,SV}(t) = F_{B,TC}(t - t_{delayS}) \quad (2.59)$$

$$c_{inO_2,SV}(t) = c_{outO_2,TC}(t - t_{delayS}) \quad (2.60)$$

$$F_{B,alv}(t) = F_{B,PA}(t - t_{delayP}) \quad (2.61)$$

$$c_{vO_2}(t) = c_{outO_2,PA}(t - t_{delayP}) \quad (2.62)$$

Průtok krve a koncentrace kyslíku v tepnách a žilách

Průtok krve aortou a velkými tepnami je stejný jako průtok krve tepénkami, koncentrace kyslíku v krvi vystupující z aorty a velkých tepen je stejná jako koncentrace kyslíku v krvi vstupující do tepének:

$$F_{B,SA}(t) = F_{B,A}(t) \quad (2.63)$$

$$c_{inO_2,SA}(t) = c_{outO_2,A}(t) \quad (2.64)$$

Průtok krve žilami je stejný jako průtok krve pravou síní, koncentrace kyslíku v krvi vystupující z žil je stejná jako koncentrace kyslíku v krvi vstupující do pravé síně:

$$F_{B,RA}(t) = F_{B,SV}(t) \quad (2.65)$$

$$c_{inO_2,RA}(t) = c_{outO_2,SV}(t) \quad (2.66)$$

Koncentrace kyslíku v plicnici a pravé komoře

Zbývá definovat koncentraci kyslíku v krvi vstupující do plicnice a do pravé komory:

$$c_{inO_2,PA}(t) = c_{outO_2,RV}(t) \quad (2.67)$$

$$c_{inO_2,RV}(t) = c_{outO_2,RA}(t) \quad (2.68)$$

Saturace arteriální a periferní krve kyslíkem

Saturaci arteriální krve kyslíkem $SaO_2(t)$ (%) jsem počítal z koncentrace kyslíku v krvi bezprostředně před místem spotřeby kyslíku v systémových kapilárách tkáně, jak navrhuji Morozoff a Saif [14], dle upraveného vztahu 2.42, kterým je vztah:

$$SaO_2(t) = \frac{c_{inO_2,TC}(t)}{k_S \cdot c_{Hb}} \quad (2.69)$$

Saturaci periferní krve kyslíkem tak, jak ji měří pulzní oxymetr, $SpO_2(t)$ (%) je v modelu počítána za pomoci vztahu 2.70, který vychází z dat v [22] a dává do vztahu $SpO_2(t)$ a $SaO_2(t)$:

$$SaO_2(t) = \begin{cases} SpO_2(t) & \text{když 2.70a)} \\ 0,0247198 \cdot SpO_2(t)^2 - 3,07075 \cdot SpO_2(t) + 162,169 & \text{když 2.70b)} \end{cases} \quad (2.70)$$

$$2.70a) 0,0247198 \cdot SpO_2(t)^2 - 4,07075 \cdot SpO_2(t) + 162,169 > 0$$

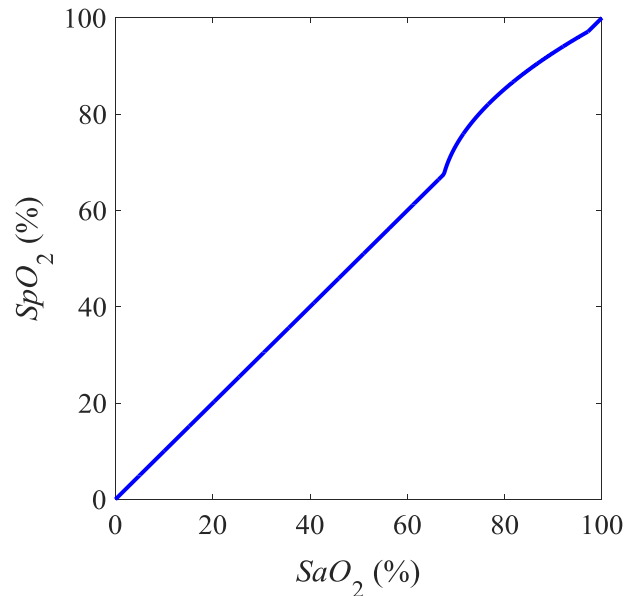
$$2.70b) 0,0247198 \cdot SpO_2(t)^2 - 4,07075 \cdot SpO_2(t) + 162,169 \leq 0$$

Polynom druhého stupně, o který je navyšována hodnota $SpO_2(t)$, aby byl výsledek roven $SaO_2(t)$, byl určen pomocí metody nejmenších čtverců tak, aby nejlépe aproximoval hodnoty udávané [22]. Podmínky 2.70a) a 2.70b) byly zvoleny tak, aby byla spojitá převodní charakteristika mezi saturací arteriální a periferní krve kyslíkem měřené pulzní oxymetrií. Interval, ve kterém je aproximační polynom aproximován, je dle podmínky 2.70b) přibližně 67,5 % až 97,1 %, což je podobné rozmezí, pro něž Ross et al. [22] poskytli data (65,0 % až 97,0 %).

Předpis $SpO_2(t)$ dostaneme nalezením funkce inverzní k funkci 2.70:

$$SpO_2(t) = \begin{cases} SaO_2(t) & \text{když 2.70a)} \\ \sqrt{40,45340 \cdot SaO_2(t) - 2702,494 + 62,11114} & \text{když 2.70b)} \end{cases} \quad (2.71)$$

Převodní charakteristika mezi saturací arteriální a periferní krve kyslíkem měřené pulzní oxymetrií zkonstruovaná dle vztahu 2.71 je znázorněna na obr. 2.15.



Obr. 2.15. Převodní charakteristika mezi saturací arteriální krve kyslíkem a saturací periferní krve kyslíkem měřené pulzní oxymetrií.

2.7.3 Parametry

Srdeční výdej závisí u předčasně narozených novorozenců na koncentraci hemoglobinu v krvi a hmotnosti dítěte [35]. Na základě tohoto poznatku byla data zjištěná ve studiích [35] a [36] proložena polynomem prvního stupně, který ve smyslu metody nejmenších čtverců nejlépe aproximuje zjištěná data. Výsledný vztah je uveden v tab. 2.4.

U dítěte běžně není možné zjistit, jaké množství krve prochází přes foramen ovale a Botallovu dučej, proto jsou výchozí hodnoty S_1 a S_2 nastaveny na 0. Z literatury nevyplývají ani typické hodnoty těchto

Aladangady [37] určil objem krve u předčasně narozených novorozenců na 71 mL/kg. Poměry v charakteristikách jednotlivých směšovacích komor udávané pro novorozence

Morozoffem a Saifem [14] byly použity pro rozdělení celkového objemu krve mezi jednotlivé směšovací komory, viz tab. 2.4.

Zpoždění t_{delayP} a t_{delayS} byly pro novorozence určeny dle [14] jako polovina doby potřebná k překonání plicních kapilár (t_{delayP}) a systémových kapilár (t_{delayS}). Zpoždění jsou tedy vypočtena jako polovina podílu objemu krve v dané směšovací komoře a průtoku krve danou směšovací komorou [14]:

$$t_{delayP} = 0,5 \cdot \frac{Q_{PC}}{F_{B,PC}} \quad (2.72)$$

$$t_{delayS} = 0,5 \cdot \frac{Q_{TC}}{F_{B,TC}(t)} = 0,5 \cdot \frac{Q_{TC}}{F_B} \quad (2.73)$$

kde Q_{PC} (mL) je objem krve v plicních kapilárách, $F_{B,PC}$ (mL/s) je průtok krve plicními kapilárami, $F_{B,TC}(t)$ (mL/s) je průtok krve systémovými kapilárami tkáně, jenž je roven srdečnímu výdeji F_B (mL/s).

Průtok krve plicními kapilárami $F_{B,PC}$ je určován před simulací jako průtok krve procházející kapilárami, který je po ustálení roven:

$$F_{B,PC} = (1 - S_1) \cdot (1 - S_2) \cdot F_B \quad (2.74)$$

Spotřeba kyslíku normalizovaná hmotností novorozence závisí na jeho zralosti a době uplynulé od porodu [38], byla proto vždy určena individuálně pro konkrétního novorozence dle [38] s ohledem na jeho hmotnost a dobu uplynulou od porodu.

Typ hemoglobinu se určí z laboratorní analýzy krve. Zjistí se parciální tlak kyslíku v odebrané krvi a odpovídající saturace krve kyslíkem. Pokud je saturace krve kyslíkem pro daný parciální tlak kyslíku blíže hodnotě odpovídající hodnotám OHDC pro hemoglobin HbA, určí se typ hemoglobinu jako HbA, a pokud je saturace krve kyslíkem pro daný parciální tlak kyslíku blíže hodnotě odpovídající hodnotám OHDC pro hemoglobin HbF, určí se typ hemoglobinu jako HbF.

Počáteční podmínky všech diferenciálních rovnic uvedených v kapitole 2.7 byly nastaveny na výchozí hodnotu 0, protože nelze jednoduše stanovit ustálenou hodnotu koncentrace kyslíku v krvi, aniž by proběhla simulace. Hodnoty všech veličin, pro něž by bylo potřeba určit hodnotu v čase $t < 0$ (zejména kvůli zpoždění aplikovanému v oběhové soustavě), byly rovněž nastaveny na výchozí hodnotu 0.

Tab. 2.4. Parametry modelu oběhové soustavy.

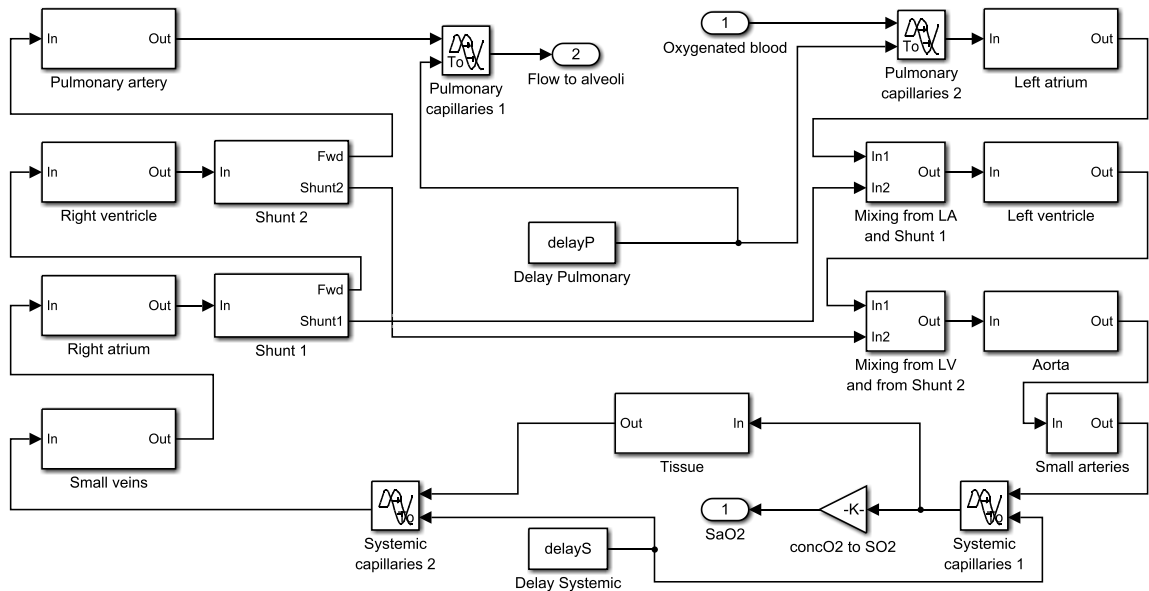
Název parametru	Značka	Hodnota dospělý [zdroj]	Hodnota novorozenec [zdroj]	Jednotka
Srdeční výdej	F_B	100 [14]	$(-1,225 \cdot c_{Hb} + 459) \cdot m/60$ [35, 36]	mL/s
Podíl krve tekoucí přes foramen ovale	S_1	0,0 [14]	0,0	–
Podíl krve tekoucí přes Botallovu dučej	S_2	0,0 [14]	0,0	–
Objem krve, z toho:	Q	4 000 [14]	$71 \cdot m$ [37]	mL
Objem krve v levé komoře	Q_{LV}	125 [14]	$0,031142 \cdot Q$ [14, 37]	mL
Objem krve v aortě a velkých tepnách	Q_A	750 [14]	$0,187783 \cdot Q$ [14, 37]	mL
Objem krve v tepénkách	Q_{SA}	200 [14]	$0,049973 \cdot Q$ [14, 37]	mL
Objem krve v systémových kapilárách tkáně	Q_{TC}	800 [14]	$0,200027 \cdot Q$ [14, 37]	mL
Objem krve v žilách	Q_{SV}	1 000 [14]	$0,250066 \cdot Q$ [14, 37]	mL
Objem krve v pravé síni	Q_{RA}	125 [14]	$0,031142 \cdot Q$ [14, 37]	mL
Objem krve v pravé komoře	Q_{RV}	125 [14]	$0,031142 \cdot Q$ [14, 37]	mL
Objem krve v plicnici	Q_{PA}	250 [14]	$0,062483 \cdot Q$ [14, 37]	mL
Objem krve v plicních kapilárách	Q_{PC}	500 [14]	$0,125100 \cdot Q$ [14, 37]	mL
Objem krve v levé síni	Q_{LA}	125 [14]	$0,031142 \cdot Q$ [14, 37]	mL
Polovina zpoždění krve v plicních kapilárách	t_{delayP}	2,5 [14]	$0,5 \cdot \frac{Q_{PC}}{F_{B,PC}}$ [14]	s
Polovina zpoždění krve v systémových kapilárách tkáně	t_{delayS}	4,0 [14]	$0,5 \cdot \frac{Q_{TC}}{F_B}$ [14]	s
Spotřeba kyslíku	k	4,06 [14] ^{a)}	dle [38]	mL/s
Typ hemoglobinu	–	HbA	dle měření ^{b)}	

^{a)} Morozoff a Saif [14] nejspíše uvedli chybnou hodnotu 24,36 mL/s namísto správné 243,6 mL/min (4,06 mL/s), která je velmi blízká hodnotě udávané například v [10].

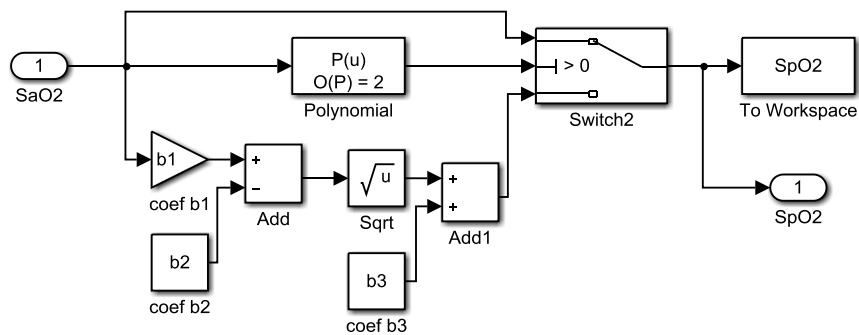
^{b)} Informace „dle měření“ znamená, že daný parametr může být zjištěn nebo dopočítán při měření dat z klinické praxe, jedná se například o nastavení ventilátoru či údaje ze zdravotnické dokumentace pacienta.

2.7.4 Implementace

Na obr. 2.16 a 2.17 jsou znázorněna schémata modelu oběhové soustavy a pulzního oxymetru v programu *Simulink*. Schémata směšovacích komor oběhové soustavy viditelných na obr. 2.16 jsou uvedena v přílohách.



Obr. 2.16. Implementace modelu oběhové soustavy v programu *Simulink*. Detaily jednotlivých kompartmentů jsou v příloze 1.



Obr. 2.17. Implementace modelu pulzního oxymetru v programu *Simulink*.

3 Ověření modelu

Ověření správné funkčnosti modelu proběhlo ve třech fázích. V první fázi jsem sledoval chování modelu v reakci na navržené testovací protokoly odrážející typické situace v klinické praxi. Ve druhé fázi bylo chování modelu porovnáno s dvěma jinými publikovanými modely [14, 16]. Ve třetí fázi jsem ověřil chování modelu porovnáním jeho výstupů s naměřenými daty z klinické praxe.

Časová konstanta všech dějů v této kapitole, mělo-li její určování smysl, se stanovila jako parametr exponenciály proložené příslušným úsekem dat.

3.1 Testovací protokoly

Pro testovací protokoly byl použit model odpovídající novorozenci s hmotností 1,000 kg a výškou 35 cm s parametry dle tab. 2.1, 2.3 a 2.4, není-li uvedeno jinak. Endotracheální trubice použitá v simulaci zapnutého konvenčního ventilátoru měla vnitřní průměr 2 mm a délku 130 mm. Koncentrace hemoglobinu HbA v krvi byla $c_{Hb} = 100$ mg/mL. Parametry krve v plicních kapilárách pro posun OHDC byly nastaveny na hodnoty $pH = 7,400$, $pCO_2 = 40$ mmHg, $T = 37,0$ °C. Spotřeba kyslíku byla zvolena $k = 0,108$ mL/s [38].

3.1.1 Ustálený stav novorozence v klidovém stavu

Cílem tohoto testovacího protokolu bylo ověřit, zda se saturace krve kyslíkem při simulování stabilního novorozence nachází v normoxémických hodnotách (90–100 %).

Dechová frekvence spontánního dýchání byla nastavena na $0,892$ s⁻¹ (53,5 min⁻¹) [39], konvenční ventilátor v režimu PCV byl vypnutý ($PIP = 0$ dyn/cm², $PEEP = 0$ dyn/cm², $f_{RR,vent} = 1$ s⁻¹, $DC = 0,5$). Ventilátor nCPAP měl nastavenou hodnotu tlaku $p_{CPAP} = 5884$ dyn/cm² (6 cmH₂O). Parametr představující zhoršenou difuzi

kyslíku přes alveolo-kapilární membránu byl nastaven na hodnotu $S_3 = 0,0$. Parametr představující pravý plicní zkrat byl ponechán na hodnotě $S_4 = 0,1$. Dýchání bylo po celou dobu simulace normální ($BM(t) = 1$). Frakce kyslíku ve vdechované ventilační směsi byla nastavena na $FiO_2(t) = 0,21$.

Saturace periferní krve kyslíkem měřená pulzním oxymetrem byla v ustáleném stavu 96,9 %, saturace arteriální krve kyslíkem měla v ustáleném stavu hodnotu 96,7 %. Parciální tlak kyslíku v alveolech nabýval hodnot mezi 118 mmHg a 120 mmHg. Ustálený průtok kyslíku z alveolů do krve byl 0,108 mL/s, tedy stejný jako spotřeba kyslíku ve tkáních.

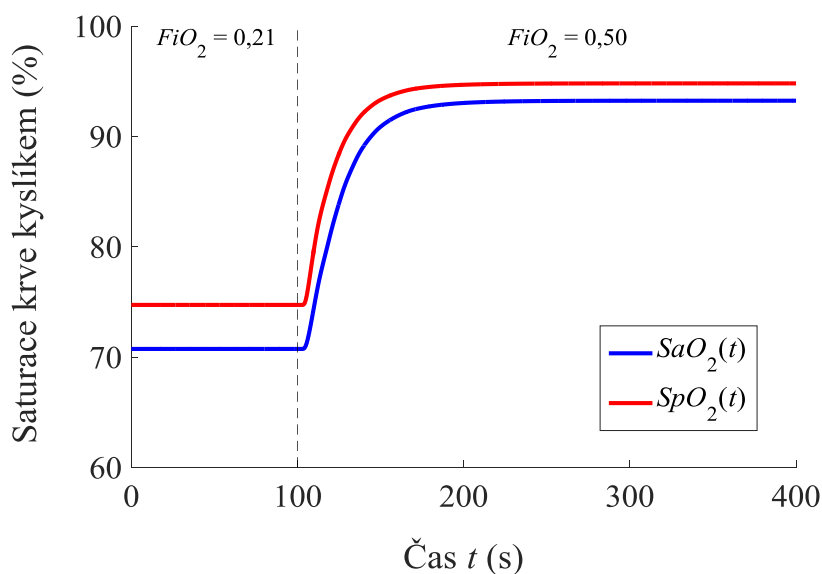
3.1.2 Reakce na zvýšení FiO_2 při simulaci plicního edému

Cílem tohoto testovacího protokolu bylo ověřit, jak saturace krve kyslíkem reaguje na zvýšení FiO_2 při simulaci plicního edému.

Dechová frekvence spontánního dýchání byla nastavena na $0,892 \text{ s}^{-1}$ ($53,5 \text{ min}^{-1}$) [39], konvenční ventilátor v režimu PCV byl vypnutý ($PIP = 0 \text{ dyn/cm}^2$, $PEEP = 0 \text{ dyn/cm}^2$, $f_{RR,vent} = 1 \text{ s}^{-1}$, $DC = 0,5$). Ventilátor nCPAP měl nastavenou hodnotu tlaku $p_{CPAP} = 5884 \text{ dyn/cm}^2$ ($6 \text{ cmH}_2\text{O}$). Parametr představující zhoršenou difuzi kyslíku přes alveolo-kapilární membránu byl nastaven na hodnotu $S_3 = 0,9$ simulující plicní edém. Parametr představující pravý plicní zkrat byl ponechán na hodnotě $S_4 = 0,1$. Dýchání bylo po celou dobu simulace normální ($BM(t) = 1$). $FiO_2(t)$ byla definována:

$$FiO_2(t) = \begin{cases} 0,21 & \text{když } t \in \langle 0; 100 \rangle \\ 0,50 & \text{když } t \in (100; 400) \end{cases} \quad (3.1)$$

Výsledek simulace je znázorněn na obr. 3.1.



Obr. 3.1. Reakce modelu na zvýšení $FiO_2(t)$ z hodnoty 0,21 na hodnotu 0,50 při simulaci plicního edému ($S_3 = 0,9$).

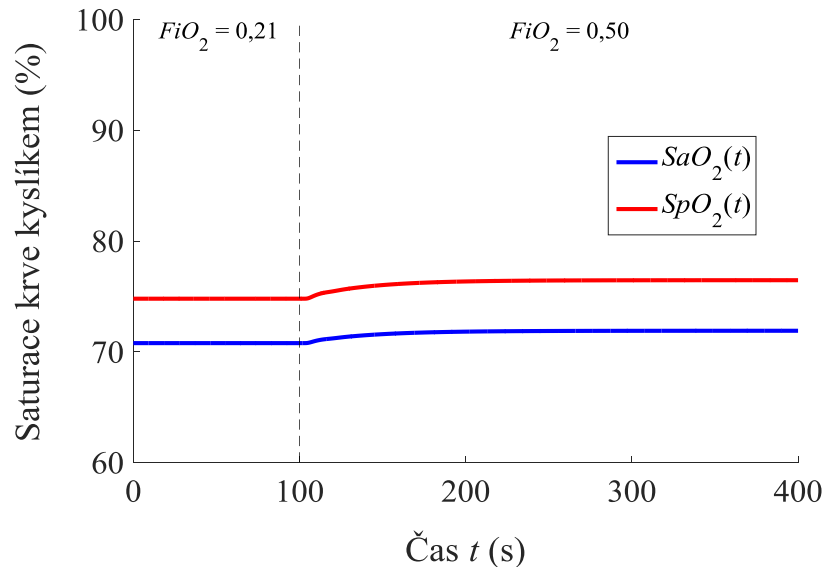
Při změně $FiO_2(t)$ z 0,21 na 0,50 saturace periferní krve kyslíkem měřená pulzním oxymetrem vzrostla ze 74,7 % na 94,8 % s časovou konstantou 17 s, saturace arteriální krve kyslíkem vzrostla ze 70,7 % na 93,2 % s časovou konstantou 21 s.

3.1.3 Reakce na zvýšení FiO_2 při simulaci velkého pravého plicního zkratu

Cílem tohoto testovacího protokolu bylo ověřit, jak saturace krve kyslíkem reaguje na zvýšení FiO_2 při simulaci velkého pravého plicního zkratu.

Dechová frekvence spontánního dýchání byla nastavena na $0,892 \text{ s}^{-1}$ ($53,5 \text{ min}^{-1}$) [39], konvenční ventilátor v režimu PCV byl vypnutý ($PIP = 0 \text{ dyn/cm}^2$, $PEEP = 0 \text{ dyn/cm}^2$, $f_{RR,vent} = 1 \text{ s}^{-1}$, $DC = 0,5$). Ventilátor nCPAP měl nastavenou hodnotu tlaku $p_{CPAP} = 5884 \text{ dyn/cm}^2$ ($6 \text{ cmH}_2\text{O}$). Parametr představující zhoršenou difuzi kyslíku přes alveolo-kapilární membránu byl nastaven na hodnotu $S_3 = 0,0$. Parametr představující pravý plicní zkrat byl nastaven na hodnotu $S_4 = 0,66$. Dýchání bylo po celou dobu simulace normální ($BM(t) = 1$). $FiO_2(t)$ byla definována vztahem 3.1. Výsledek simulace ukazuje obr. 3.2.

Při změně $FiO_2(t)$ z 0,21 na 0,50 saturace periferní krve kyslíkem měřená pulzním oxymetrem vzrostla ze 74,8 % na 76,5 % s časovou konstantou 35 s, saturace arteriální krve kyslíkem vzrostla ze 70,8 % na 71,9 % s časovou konstantou 36 s.



Obr. 3.2. Reakce modelu na zvýšení $FiO_2(t)$ z hodnoty 0,21 na hodnotu 0,50 při simulaci velkého pravého plicního zkratu ($S_4 = 0,66$).

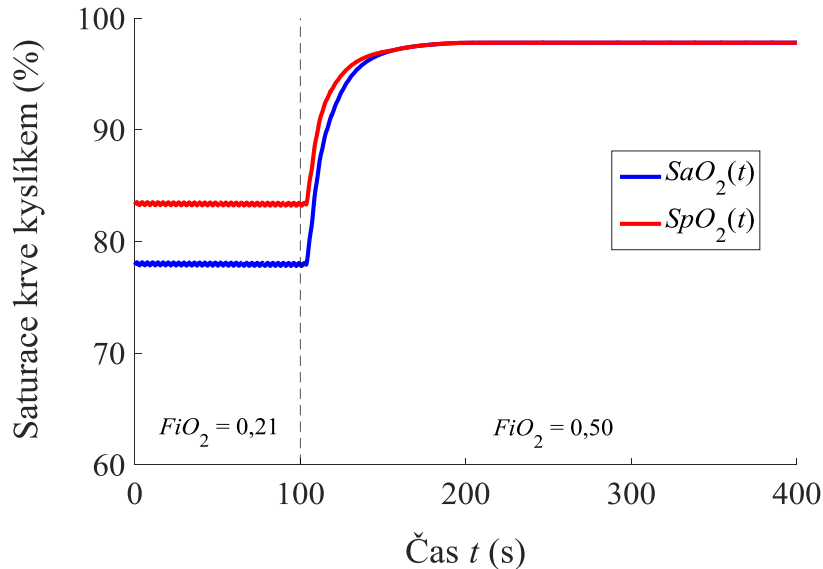
3.1.4 Reakce na zvýšení FiO_2 při simulaci hypoventilace

Cílem tohoto testovacího protokolu bylo ověřit, jak saturace krve kyslíkem reaguje na zvýšení FiO_2 při simulaci hypoventilace.

Dechová frekvence spontánního dýchání byla snížena na $0,317 \text{ s}^{-1}$ ($19,0 \text{ min}^{-1}$, hypoventilace), konvenční ventilátor v režimu PCV byl vypnutý ($PIP = 0 \text{ dyn/cm}^2$, $PEEP = 0 \text{ dyn/cm}^2$, $f_{RR,vent} = 1 \text{ s}^{-1}$, $DC = 0,5$). Ventilátor nCPAP měl nastavenou hodnotu tlaku $p_{CPAP} = 5884 \text{ dyn/cm}^2$ ($6 \text{ cmH}_2\text{O}$). Parametr představující zhoršenou difuzi kyslíku přes alveolo-kapilární membránu byl nastaven na hodnotu $S_3 = 0,0$. Parametr představující pravý plicní zkrat byl nastaven na hodnotu $S_4 = 0,1$. Dýchání bylo po celou dobu simulace normální ($BM(t) = 1$). $FiO_2(t)$ byla definována vztahem 3.1. Výsledek simulace je znázorněn na obr. 3.3.

Při změně $FiO_2(t)$ z 0,21 na 0,50 saturace periferní krve kyslíkem měřená pulzním oxymetrem vzrostla z průměrné hodnoty 83,3 % na 97,8 % s časovou konstantou 13 s,

saturace arteriální krve kyslíkem vzrostla z průměrné hodnoty 77,9 % na 97,8 % s časovou konstantou 15 s.



Obr. 3.3. Reakce modelu na zvýšení $FiO_2(t)$ z hodnoty 0,21 na hodnotu 0,50 při simulaci hypoventilace ($f_{RR} = 0,317 \text{ s}^{-1} = 19 \text{ min}^{-1}$).

3.1.5 Reakce na apnoii při normálním a zvýšeném FiO_2

Cílem tohoto testovacího protokolu bylo ověřit, jak saturaci krve kyslíkem ovlivňují různé hladiny FiO_2 při simulaci apnoe.

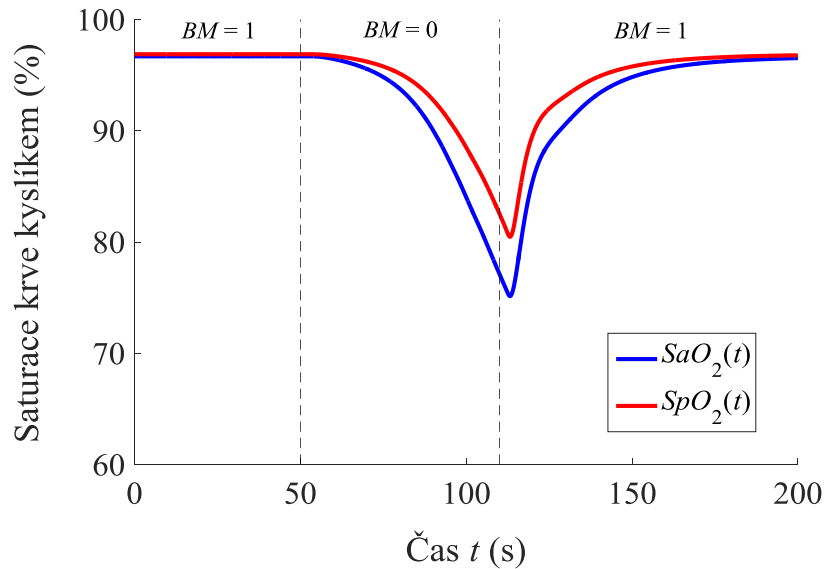
Dechová frekvence spontánního dýchání byla nastavena na $0,892 \text{ s}^{-1}$ ($53,5 \text{ min}^{-1}$) [39], konvenční ventilátor v režimu PCV byl vypnutý ($PIP = 0 \text{ dyn/cm}^2$, $PEEP = 0 \text{ dyn/cm}^2$, $f_{RR,vent} = 1 \text{ s}^{-1}$, $DC = 0,5$). Ventilátor nCPAP měl nastavenou hodnotu tlaku $p_{CPAP} = 5884 \text{ dyn/cm}^2$ ($6 \text{ cmH}_2\text{O}$). Parametr představující zhoršenou difuzi kyslíku přes alveolo-kapilární membránu byl nastaven na hodnotu $S_3 = 0,0$. Parametr představující pravý plicní zkrat byl nastaven na hodnotu $S_4 = 0,1$. Funkce $BM(t)$ vyjadřující dechovou aktivitu novorozence byla při simulaci kompenzované i nekompenzované apnoe definována:

$$BM(t) = \begin{cases} 1 & \text{když } t \in \langle 0; 50 \rangle \cup \langle 110; 200 \rangle \\ 0 & \text{když } t \in \langle 50; 110 \rangle \end{cases} \quad (3.2)$$

Pro celý čas simulace nekompensované apnoe (obr. 3.4) byla nastavena $FiO_2(t) = 0,21$. Pro $FiO_2(t)$ během simulace kompenzované apnoe (obr. 3.5) platilo:

$$FiO_2(t) = \begin{cases} 0,21 & \text{když } t \in \langle 0; 110 \rangle \\ 0,30 & \text{když } t \in (110; 200) \end{cases} \quad (3.3)$$

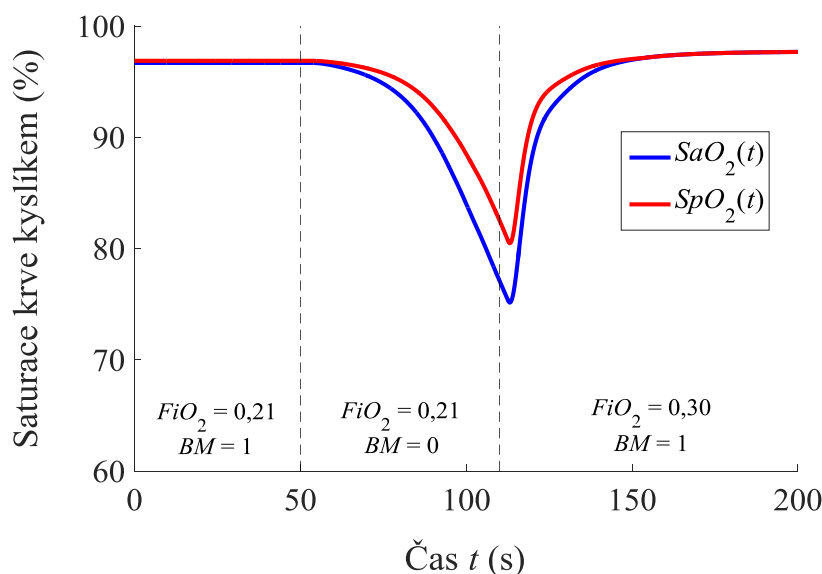
Výsledek simulace nekompensované apnoe je ukázán na obr. 3.4 a simulace kompenzované apnoe na obr. 3.5.



Obr. 3.4. Reakce modelu na apnoei ($BM = 0$) v čase od 50 s do 110 s při konstantní frakci kyslíku ve vdechované ventilační směsi $FiO_2(t) = 0,21$. Funkce BM vyjadřuje dechovou aktivitu novorozence.

Při simulaci nekompensované apnoe (obr. 3.4) vzrostla po ukončení apnoe saturace periferní krve kyslíkem měřená pulzním oxymetrem při zachování $FiO_2(t) = 0,21$ z 80,5 % na 96,8 % s časovou konstantou 11 s, saturace arteriální krve kyslíkem vzrostla ze 75,1 % na 96,6 % s časovou konstantou 13 s.

Při druhé simulaci (obr. 3.5) po ukončení apnoe vzrostla saturace periferní krve kyslíkem měřená pulzním oxymetrem při současném vzrůstu $FiO_2(t)$ z 0,21 na 0,30 z 80,5 % na 97,7 % s časovou konstantou 8 s, saturace arteriální krve kyslíkem vzrostla ze 75,1 % na 97,7 % s časovou konstantou 9 s.

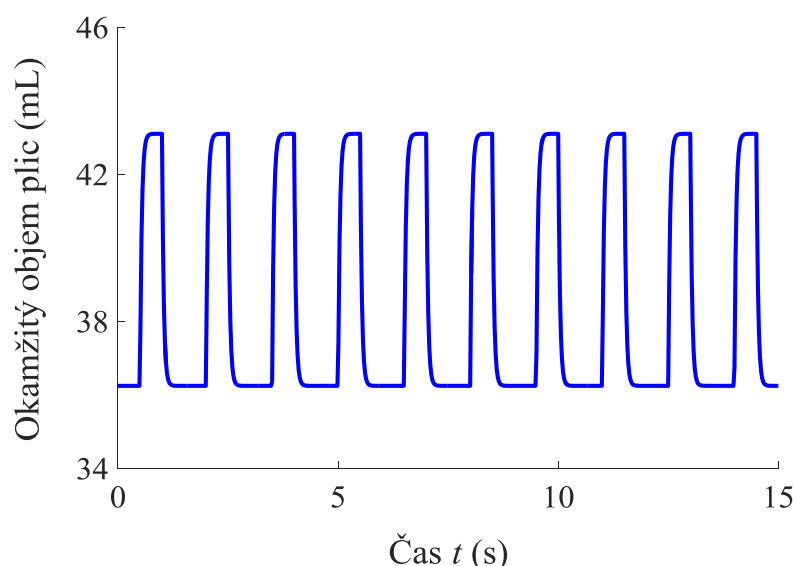


Obr. 3.5. Reakce modelu na apnoi ($BM = 0$) v čase od 50 s do 110 s při zvýšení hodnoty frakce kyslíku ve vdechované ventilační směsi $FiO_2(t)$ z 0,21 na 0,30 v čase 110 s. Funkce BM vyjadřuje dechovou aktivitu novorozence.

3.1.6 Konvenční ventilační podpora

Cílem tohoto testovacího protokolu bylo ověřit, zda se saturace krve kyslíkem při simulování novorozence připojeného na konvenční ventilátor v režimu PCV nachází v normoxémických hodnotách (90–100 %) a jaký je dechový objem dodávaný pacientovi.

Amplituda sinusového signálu zajišťujícího spontánního dýchání byla nastavena na 0 dyn/cm^2 , konvenční ventilátor v režimu PCV byl zapnutý: $PIP = 15\,690 \text{ dyn/cm}^2$ ($16 \text{ cmH}_2\text{O}$), $PEEP = 3\,923 \text{ dyn/cm}^2$ ($4 \text{ cmH}_2\text{O}$), $f_{RR,vent} = 2/3 \text{ s}^{-1}$ (40 min^{-1}), $DC = 1/3$ [40]. Ventilátor nCPAP byl vypnutý ($p_{CPAP} = 0 \text{ dyn/cm}^2$). Parametr představující zhoršenou difuzi kyslíku přes alveolo-kapilární membránu byl nastaven na hodnotu $S_3 = 0,0$. Parametr představující pravý plicní zkrat byl nastaven na hodnotu $S_4 = 0,1$. $FiO_2(t)$ bylo po celou dobu simulace nastaveno na hodnotu 0,40 [40]. Výsledek simulace v podobě časových změn objemu plic novorozence připojeného ke konvenčnímu ventilátoru v režimu PCV je znázorněn na obr. 3.6.



Obr. 3.6. Časový průběh simulace okamžitého objemu plic u předčasně narozeného novorozence na ventilační podpoře PCV.

Dechový objem zjištěný při simulaci napojení předčasně narozeného novorozence na konvenční ventilátor v režimu PCV byl 6,9 mL. V ustáleném stavu byla saturace arteriální krve kyslíkem 96,9 % a saturace periferní krve kyslíkem měřená pulzní oxymetrií 97,0 %.

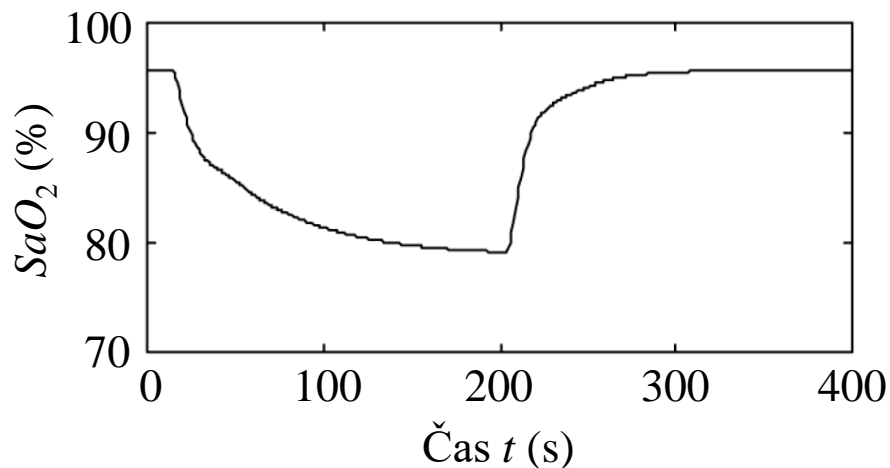
3.2 Porovnání s jinými modely

Jak již bylo uvedeno, model navržený v této diplomové práci přidává poměrně velké množství funkcí do již existujícího modelu dle [14], v němž jsou navíc nejasnosti, které jsem eliminoval. Rozhodl jsem se proto reakci modelu transportu kyslíku u dospělé osoby navrženého v této diplomové práci na skokovou změnu v hodnotě pravého plicního zkratu, jenž se ukázal být parametrem „špatné výměny plynů“ dle [14], porovnat s reakcí modelu na tutéž změnu dle [14].

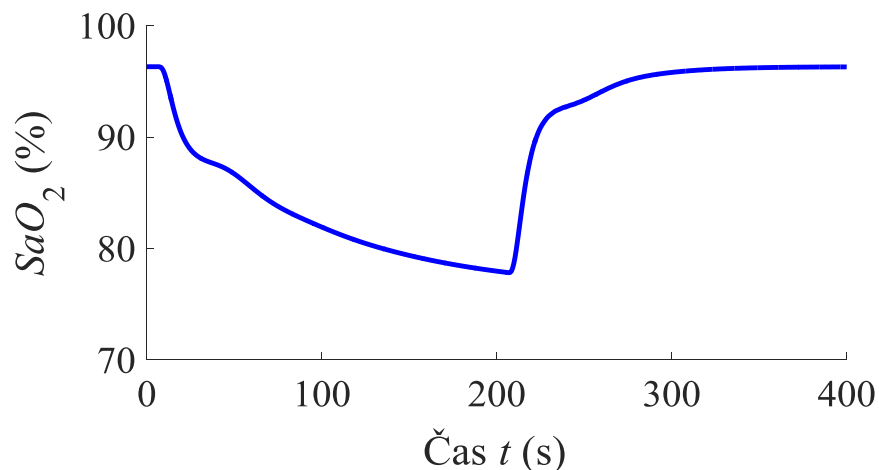
Dále jsem porovnal reakci modelu transportu kyslíku u předčasně narozeného novorozence na apnoe s modelem dle [16], a to při různých změnách parametrů, které mají vliv na transport kyslíku.

3.2.1 Porovnání s modelem dle Morozoffa a Saifa

Morozoff a Saif [14] definovali pro model dospělého jedince protokol, při kterém došlo po ustálení saturace arteriální krve kyslíkem ke skokové změně parametru pravého plicního zkratu S_4 (dle značení symbolů této diplomové práce) z hodnoty 0,10 na 0,55 a po 200 s zpět z 0,55 na 0,10. Výsledek simulace provedené Morozoffem a Saifem [14] je na obr. 3.7, výsledek téže simulace provedené na modelu navrženém v této diplomové práci pro dospělého jedince je znázorněn na obr. 3.8.



Obr. 3.7. Reakce na skokové změny v hodnotě pravého plicního zkratu z 0,10 na 0,55 (v čase 0 s) a z 0,55 na 0,10 (v čase 200 s) dle [14]. Převzato z [14] a upraveno.



Obr. 3.8. Reakce modelu navrženého v této diplomové práci na skokové změny v hodnotě pravého plicního zkratu S_4 z 0,10 na 0,55 (v čase 0 s) a z 0,55 na 0,10 (v čase 200 s).

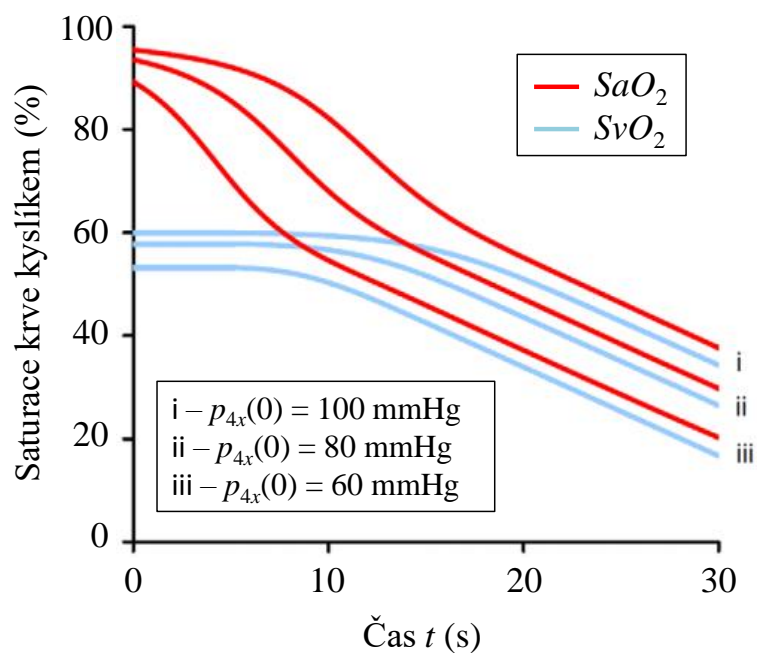
Časová konstanta desaturace vyšla Morozoffovi a Saifovi 70 s [14], zatímco časová konstanta desaturace modelu navrženého v této diplomové práci vyšla 69 s. Časová konstanta obnovy saturace do původního stavu byla u Morozoffa a Saifa 15 s [14], stejně jako tomu bylo v případě modelu navrženého v této diplomové práci.

3.2.2 Porovnání s modelem dle Sandse et al.

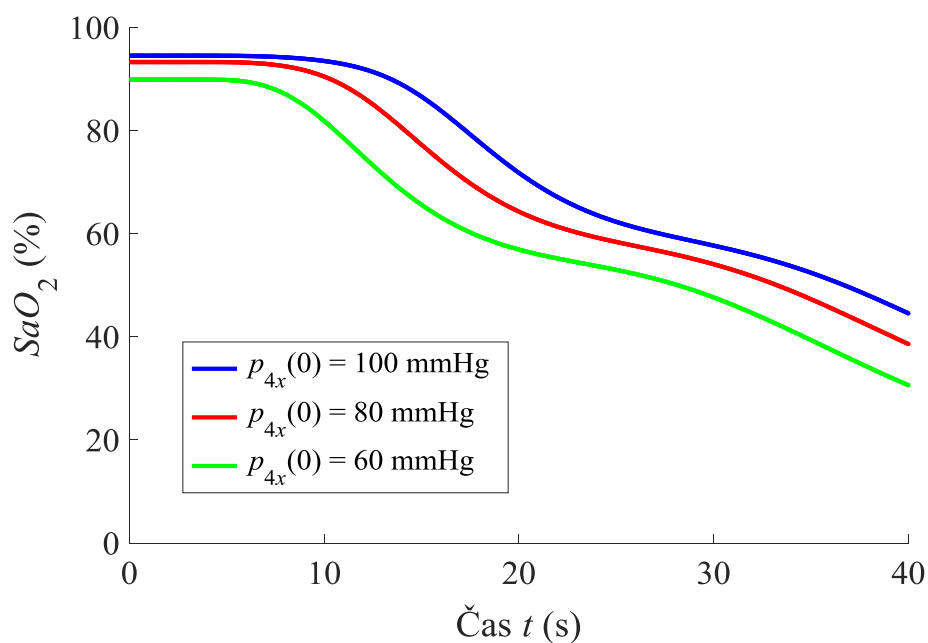
Všechny parametry modelu byly ponechány pro model 1kg novorozence s vypnutým konvenčním ventilátorem (pro příslušné nastavení viz úvod kapitoly 3.1 a kapitola 3.1.1), pokud není uvedeno jinak. Obrázky 3.9–3.18 zobrazují porovnání modelu navrženého v této diplomové práci a Sandsova modelu [16], který zkoumal reakci na apnoi začínající vždy v čase 0 s. Od Sandse et al. byly pro porovnatelnost převzaty parametry: klidový objem plic $Q_u = 20$ mL, spotřeba kyslíku $k = 10$ mL/min, srdeční výdej $F_B = 250$ mL/min, koncentrace hemoglobinu v krvi $c_{Hb} = 80$ mg/mL, objem krve $Q = 80$ mL, parciální tlak kyslíku v krvi, při němž nastává 50% saturace krve kyslíkem, $p_{50} = 24$ mmHg, pravý plicní zkrat $S_4 = 0,087$, parametry dýchání takové, aby průměrná hodnota parciálního tlaku kyslíku v alveolech při ustáleném stavu byla $\overline{p_{4x}} = 100$ mmHg. Ventilátor nCPAP byl v průběhu simulací vypnutý.

Sands et al. [16] zkoumali chování saturace krve kyslíkem při apnoi s vlivem počátečního stavu parciálního tlaku kyslíku v alveolech a dále s vlivem koncentrace hemoglobinu, pravého plicního zkratu, objemu krve a spotřeby kyslíku (obr. 3.9, 3.11, 3.13, 3.15 a 3.17). Tytéž simulace jsem rovněž provedl v modelu navrženém v této diplomové práci a graficky znázornil v obr. 3.10, 3.12, 3.14, 3.16 a 3.18.

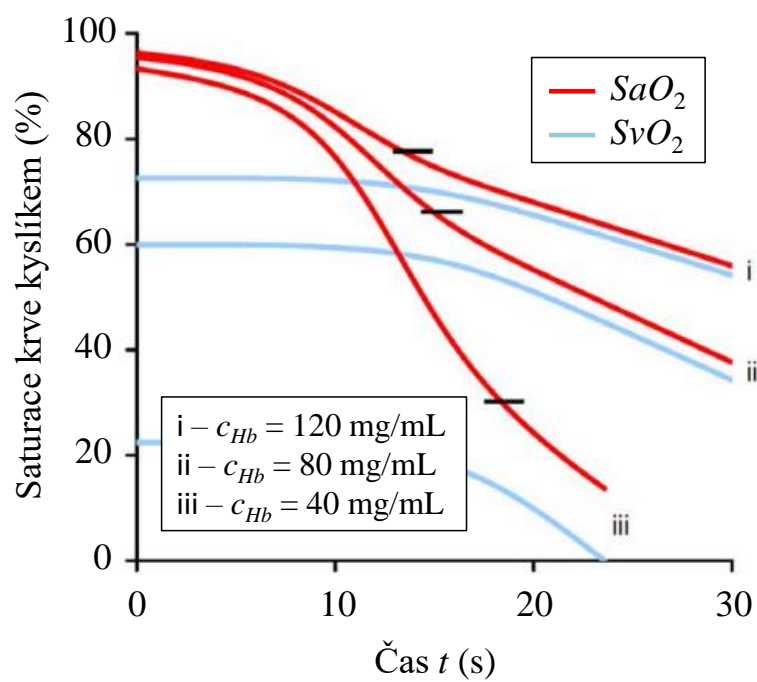
Z vizuálního zhodnocení dvojic obrázků vyplývá, že většinou se srovnávané modely chovají podobně, i když v několika případech tomu tak není. Podrobněji se budu tomuto porovnání a vyhodnocení, do jaké míry mají modely stejné reakce, věnovat v diskuzi.



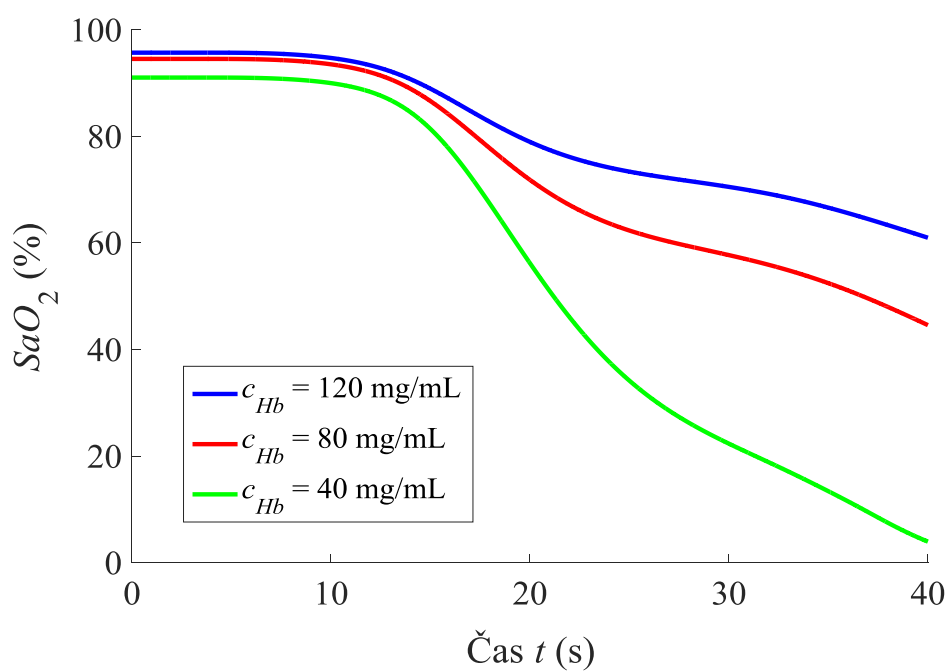
Obr. 3.9. Reakce modelu novorozence dle Sandse et al. [16] na apnoi při různých počátečních stavech parciálního tlaku kyslíku v alveolech. Apnoe nastala v čase 0 s. Převzato z [16] a upraveno.



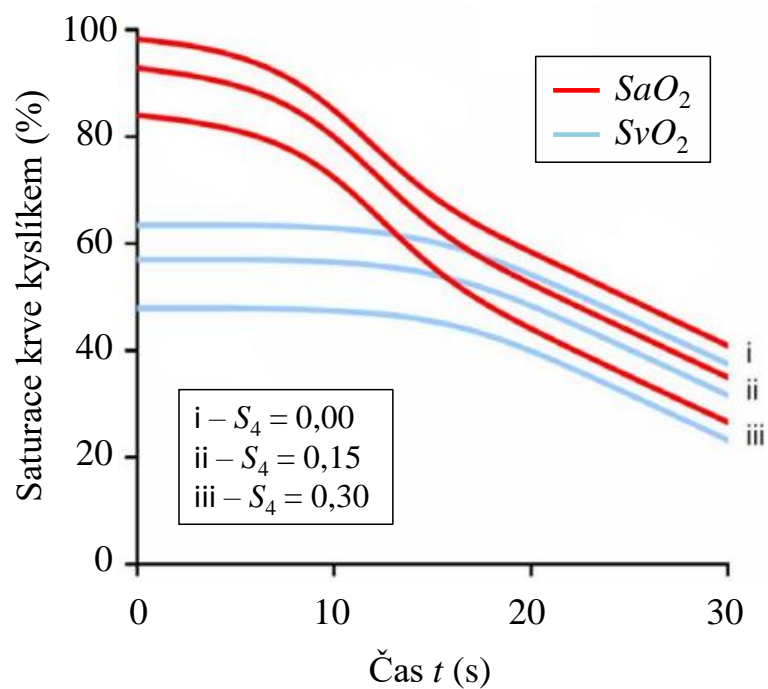
Obr. 3.10. Reakce modelu novorozence navrženého v této diplomové práci na apnoi při různých počátečních stavech parciálního tlaku kyslíku v alveolech. Apnoe nastala v čase 0 s.



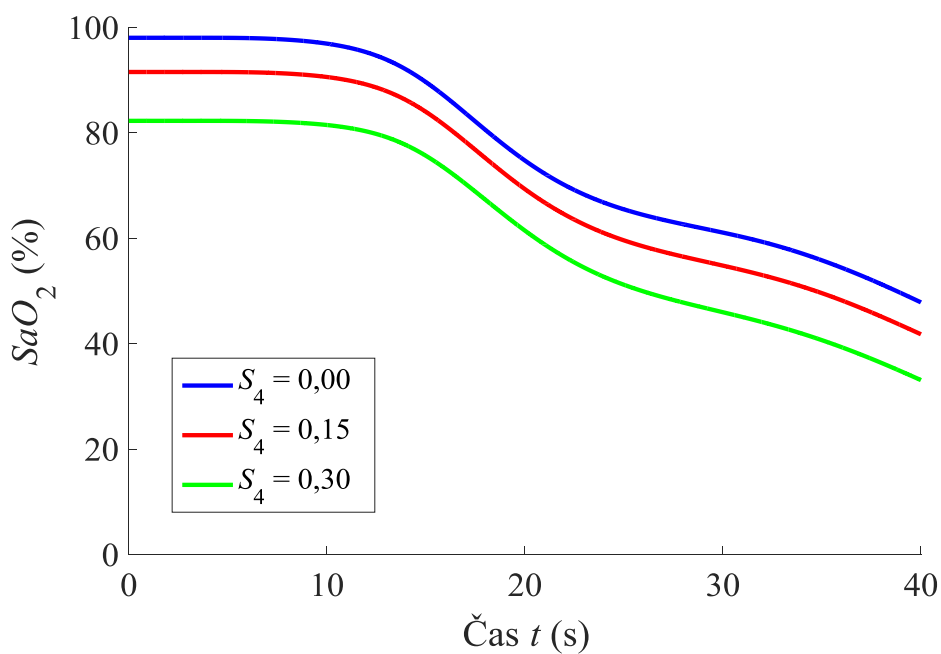
Obr. 3.11. Reakce modelu novorozence dle Sandse et al. [16] na apnoi při různých hladinách koncentrace hemoglobinu v krvi. Apnoe nastala v čase 0 s. Převzato z [16] a upraveno.



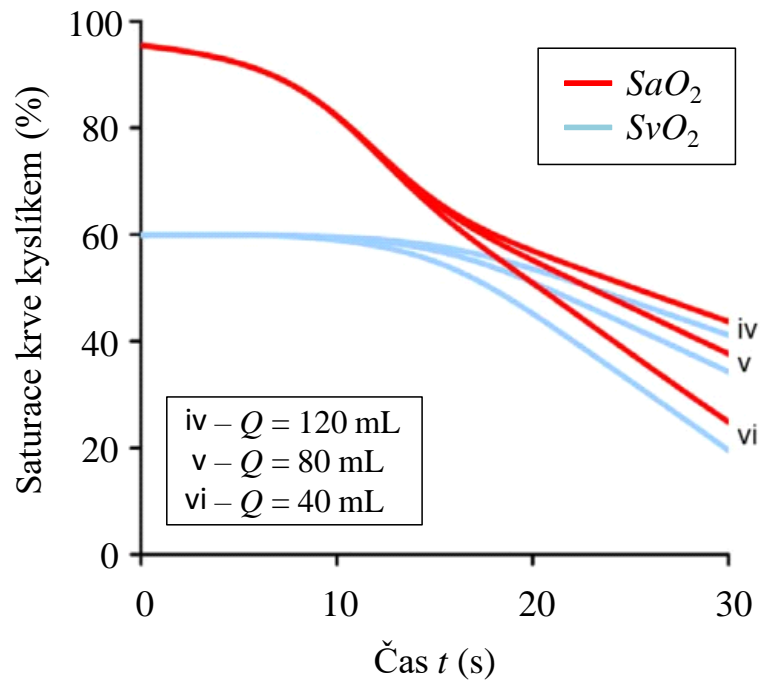
Obr. 3.12. Reakce modelu novorozence navrženého v této diplomové práci na apnoi při různých hladinách koncentrace hemoglobinu v krvi. Apnoe nastala v čase 0 s.



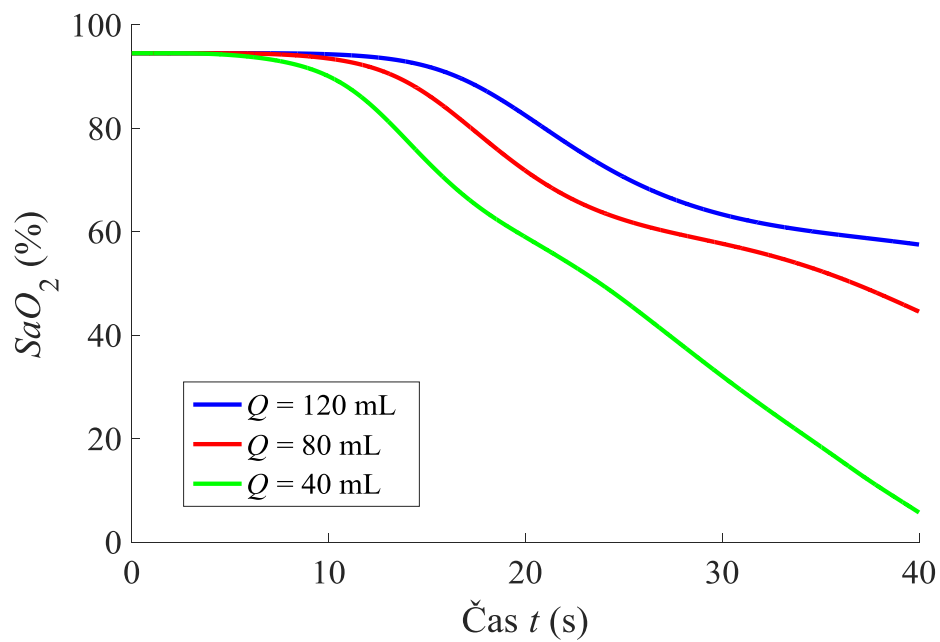
Obr. 3.13. Reakce modelu novorozence dle Sandse et al. [16] na apnoi při různých hodnotách pravého plicního zkratu. Apnoe nastala v čase 0 s. Převzato z [16] a upraveno.



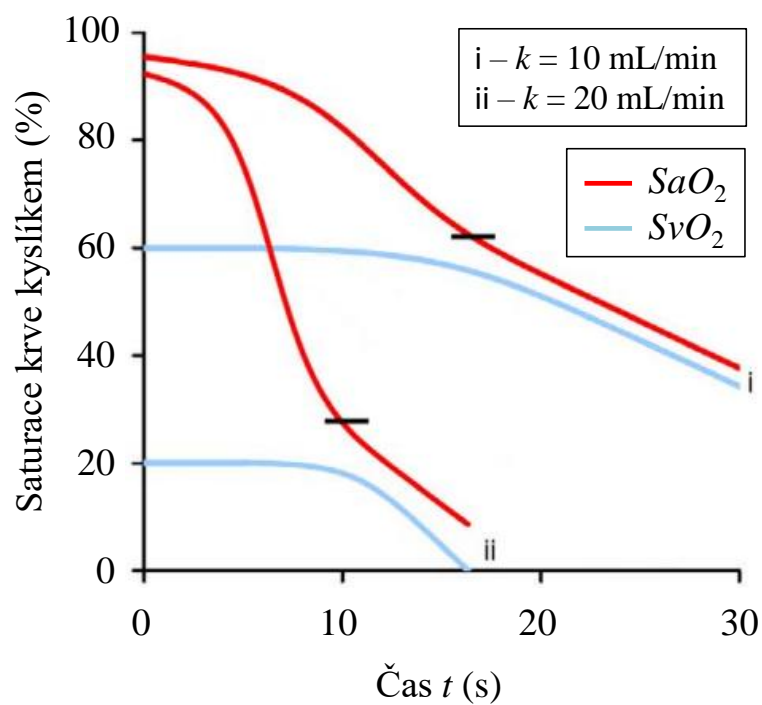
Obr. 3.14. Reakce modelu novorozence navrženého v této diplomové práci na apnoi při různých hodnotách pravého plicního zkratu. Apnoe nastala v čase 0 s.



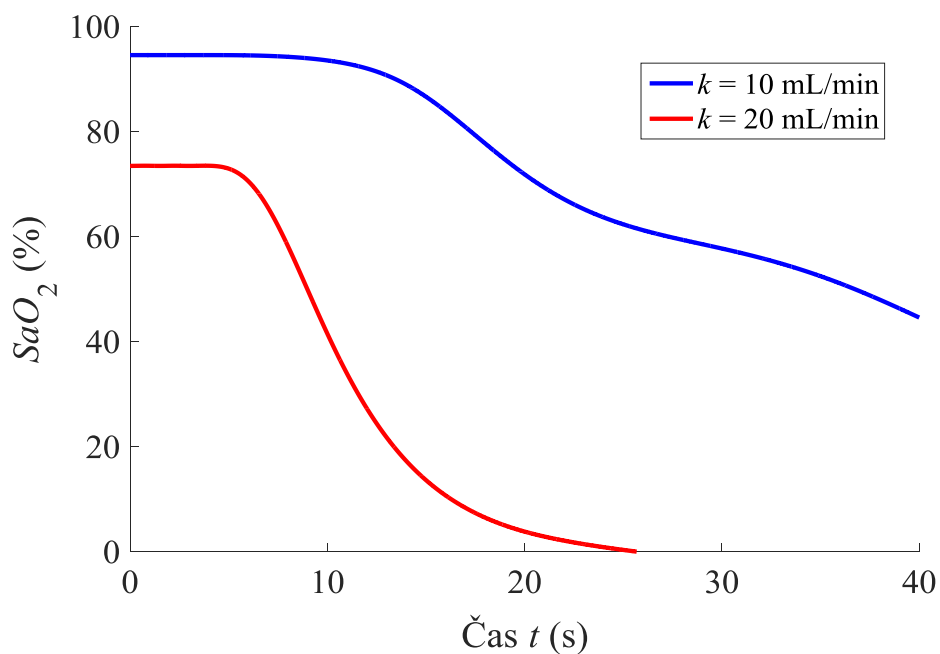
Obr. 3.15. Reakce modelu novorozence dle Sandse et al. [16] na apnoi při různých hodnotách objemu krve. Apnoe nastala v čase 0 s. Převzato z [16] a upraveno.



Obr. 3.16. Reakce modelu novorozence navrženého v této diplomové práci na apnoi při různých hodnotách objemu krve. Apnoe nastala v čase 0 s.



Obr. 3.17. Reakce modelu novorozence dle Sandse et al. [16] na apnoi při různých hodnotách spotřeby kyslíku. Apnoe nastala v čase 0 s. Převzato z [16] a upraveno.



Obr. 3.18. Reakce modelu novorozence navrženého v této diplomové práci na apnoi při různých hodnotách spotřeby kyslíku. Apnoe nastala v čase 0 s.

3.3 Porovnání s daty z klinické praxe

Data, která posloužila pro ověření správné funkce modelu, jsem měřil observačně na neonatologickém oddělení Gynekologicko-porodnické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Měření probíhalo za běžného klinického provozu a bez jakýchkoliv intervencí na novorozencích, pokud ovšem jejich aktuální stav odborný zásah zdravotnického personálu nevyžadoval.

3.3.1 Měřená a zjišťovaná data

Měření dat jsem prováděl prostřednictvím patientského monitoru *CARESCAPE Monitor B450* (GE Healthcare, Velká Británie), z něhož jsem nahrával data do počítače prostřednictvím USB rozhraní a softwaru *Datex-Ohmeda S/5 Collect* (GE Healthcare Finland, Finsko).

Z patientského monitoru jsem zaznamenával napětí z EKG svodu I (*ECG1*, mV) a impedanci hrudníku dítěte, z jejíhož průběhu je možné získat kontinuální informace o dýchání pacienta (dále jen „signál dýchání“, *Resp*, Ω) [41]. Dále jsem měřil trendová data SpO_2 (*tSpO_2*, %). Signály *ECG1* a *Resp* jsem měřil se vzorkovací frekvencí 300 Hz, signál *tSpO_2* se vzorkovací frekvencí 0,1 Hz.

Ze zdravotnické dokumentace pacienta jsem zjistil jeho gestační věk při narození, gestační věk v den měření, porodní hmotnost, aktuální hmotnost, aktuální výšku. Z nejnovější laboratorní analýzy krve jsem zjistil koncentraci hemoglobinu v krvi, parciální tlak kyslíku v krvi a jemu odpovídající saturaci krve kyslíkem, z nichž jsem určil typ hemoglobinu. Analyzované vzorky obsahovaly kapilární krev s možnými příměsemi venózní krve.

Z ventilátoru, pokud na něj byl pacient připojen, jsem zjišťoval režim ventilace, FiO_2 , v závislosti na režimu ventilace pak také tlak CPAP, poměr inspiria a expiria, dechovou frekvenci ventilátoru, dechový objem, PIP, PEEP a délku a vnitřní průměr endotracheální trubice.

3.3.2 Zpracování kontinuálně měřených dat

Pro vyhodnocení jsem z kontinuálně měřených dat použil signál dýchání (*Resp*) a trendová data SpO_2 ($tSpO_2$). Signál dýchání jsem použil pro stanovení časových intervalů, kdy pacient dýchal a kdy nedýchal, a pro stanovení dechové frekvence daného novorozence. Dechovou frekvenci jsem určil užitím Fourierovy analýzy a zprůměrováním hodnot z několika vybraných úseků signálu dýchání, které nebyly zatíženy četnými pohybovými artefakty nebo potížemi s dýcháním. Trendová data SpO_2 jsem využil pro jejich statistické porovnání s výstupy modelu, do něhož jsem zadal všechny zjištěné parametry o novorozenci včetně informací o změnách FiO_2 v průběhu měření a údajů získaných ze signálu dýchání.

Za desaturační epizodu je v této diplomové práci považována taková časová sekvence trendových dat SpO_2 , během které dojde ke snížení SpO_2 pod 75 % v důsledku potíží s dýcháním. Začátek a konec desaturační epizody je určen čtyřmi po sobě následujícími ustálenými hodnotami SpO_2 , z nichž alespoň jedna musí být větší než 90 %. Aby byly čtyři po sobě následující hodnoty ustálené, musejí všechny patřit do uzavřeného intervalu, kde rozdíl mezi maximální a minimální hodnotou SpO_2 je menší než 5 %.

3.3.3 Subjekty

Měřenými subjekty byli 4 předčasně narození novorozenci s průměrnou porodní hmotností 0,966 kg (0,510–1,205 kg), průměrnou aktuální hmotností v den měření 1,213 kg (0,910–1,625 kg) a průměrnou aktuální výškou 38 cm (35–42 cm). Číselné hodnoty parametrů modelu uvedených v kapitole 3.3.1 a dále v tab. 2.1, 2.3 a 2.4 jako údaje „dle měření“ jsou shrnuty v tab. 3.1.

Tab. 3.1. Hodnoty parametrů modelu podle parametrů novorozenců.

Parametr	Subjekt 1	Subjekt 2	Subjekt 3	Subjekt 4
Gestační věk při porodu (týdny+dny)	30+2	24+6	24+6	29+4
Gestační věk při měření (týdny+dny)	31+3	30+5	33+5	30+1
Porodní hmotnost (kg)	1,130	0,510	0,620	1,205
Hmotnost pacienta m (kg)	1,165	0,910	1,625	1,150
Výška pacienta l (cm)	37	35	42	38
Dechová frekvence f_{RR} (s^{-1})	1,195	0,918	1,102	1,020

Parametr	Subjekt 1	Subjekt 2	Subjekt 3	Subjekt 4
Dechový objem Q_T (mL)	7,456	5,824	10,400	7,360
Koncentrace hemoglobinu v krvi c_{Hb} (mg/mL)	188	125	105	207
Typ hemoglobinu	HbF	HbA	HbA	HbF
pH krve v plicních kapilárách pH (–)	7,400 ^{a)}	7,400 ^{a)}	7,400 ^{a)}	7,400 ^{a)}
Teplota krve v plicních kapilárách T (°C)	37,0 ^{a)}	37,0 ^{a)}	37,0 ^{a)}	37,0 ^{a)}
pCO ₂ krve v plicních kapilárách pCO_2 (mmHg)	40 ^{a)}	40 ^{a)}	40 ^{a)}	40 ^{a)}
Spotřeba kyslíku k (mL/s)	0,1080	0,1438	0,1617	0,1010
Maximální tlak při nádechu způsobený mechanickým ventilátorem PIP (dyn/cm ²)	0 ^{b)}	0 ^{b)}	0 ^{b)}	0 ^{b)}
Pozitivní přetlak na konci výdechu $PEEP$ (dyn/cm ²)	0	0	0	0
Odpor endotracheální trubice R_{vent} (dyn s mL ⁻¹ cm ⁻²)	60,25	60,25	60,25	60,25
Poddajnost endotracheální trubice C_{vent} (cm ⁴ s ² g ⁻¹)	2,9·10 ⁻⁷	2,9·10 ⁻⁷	2,9·10 ⁻⁷	2,9·10 ⁻⁷
Klidový objem endotracheální trubice $Q_{vent,u}$ (mL)	0,4084	0,4084	0,4084	0,4084
Počáteční objem směsi plynů v endotracheální trubici $Q_{vent,IC}$ (mL)	0,4084	0,4084	0,4084	0,4084
Počáteční objem kyslíku v endotracheální trubici $Q_{vent,xIC}$ (mL)	0,0858	0,0858	0,0858	0,0858
Podíl doby dechového cyklu konvenčního ventilátoru, kdy je aplikován tlak PIP , DC (–)	0,5	0,5	0,5	0,5
Dechová frekvence ventilátoru $f_{RR,vent}$ (s ⁻¹)	40	40	40	40
Tlak nCPAP p_{CPAP} (dyn/cm ²)	0	5884 ^{c)}	5884 ^{c)}	0
Počet zaznamenaných desaturačních epizod	0	2	0	0

^{a)} U pacienta byly dostupné údaje z laboratorní analýzy krve, ale vzhledem k tomu, že odebíraná krev je z tkáňových kapilár s možnými příměsemi venózní krve, nepovažoval jsem tento údaj jako totožný s údaji z plicních kapilár, a proto jsem ponechal výchozí hodnoty, jak byly uvedeny v úvodu části 3.1.

^{b)} Pacient nebyl připojen na konvenční umělou plicní ventilaci. Veškeré parametry konvenčního ventilátoru v režimu PCV a endotracheální trubice zůstávají kvůli funkčnosti modelu zachovány.

^{c)} 5884 dyn/cm² = 6 cmH₂O.

3.3.4 Statistická analýza dat

Shodu výstupů modelu s daty naměřenými na novorozencích během desaturačních epizod způsobených potížemi s dýcháním jsem určil koeficientem determinace R^2 a statistickým vyhodnocením za pomoci prostředků Bland-Altmanovy analýzy [42] modifikované dle Moy et al. [43] Těmito metodami jsem porovnával trendová data SpO_2 ($tSpO_2$) s výstupy modelu $SpO_2(t)$ a $SaO_2(t)$.

Bland-Altmanova analýza se obvykle používá pro porovnání výsledků několika různých metod, jež měří totéž (např. systolický krevní tlak více subjektů měřený dvěma metodami u všech z nich). Výstupem Bland-Altmanovy analýzy je graf, který znázorňuje shodu mezi naměřenými párovými daty. Na vodorovnou osu se vynáší průměr každého páru dat pro určitý subjekt, na svislou osu se vynáší jejich rozdíl.

Medián rozdílových hodnot představující systematickou chybu vnesenou do dat, rovněž zobrazený v Bland-Altmanově grafu, by se neměl statisticky významně lišit od nuly, aby byla prokázána nízká systematická chyba modelu vůči naměřeným klinickým datům. Hypotéza, že medián rozdílových hodnot je roven nule, bude statisticky testována pomocí znaménkového testu na hladině významnosti 0,05. Rozpětí mezi 5. a 95. percentilem, taktéž vynesené do grafu a představující náhodnou chybu vnesenou do dat, by mělo být co nejmenší. Modifikace s percentily dle Moy et al. [43] byla zvolena proto, že u rozdílových hodnot nelze obecně předpokládat normální rozdělení. Normalita rozdílových dat byla testována Shapiro-Wilkovým testem normality na hladině významnosti 0,05.

Daty zahrnutými do Bland-Altmanova grafu je možno proložit přímkou, čímž je zkoumán vliv průměru každého páru dat na rozdílovou hodnotu, a tedy trend systematické chyby měřených hodnot mezi metodami [42].

Shodu výstupu modelu v ustáleném stavu s normoxémickými hodnotami naměřenými na novorozencích jsem stanovil ověřením, že ustálená hodnota na výstupu modelu spadá do intervalu mezi dolním kvartilem a horním kvartilem normoxémických hodnot naměřených na novorozenci. Za normoxémii je v této diplomové práci považována hodnota saturace periferní krve kyslíkem (trendových dat $tSpO_2$) 90 % nebo více.

3.3.5 Výsledky

Koeficient determinace při porovnání $tSpO_2$ a $SaO_2(t)$ během první desaturační epizody způsobené problémy s dýcháním byl $R^2 = 0,89$. Vizualizaci průběhů $tSpO_2$ a $SaO_2(t)$ v závislosti na čase, dechové aktivitě a frakci kyslíku ve vdechované ventilační směsi lze vidět na obr. 3.19, příslušný Bland-Altmanův graf je na obr. 3.20. Pro snazší orientaci v obr. 3.19 a 3.20 jsem pro hodnoty $tSpO_2$ použil symboly „ $SpO_2(\text{pac})$ “ či „ SpO_2 pacient“ a pro hodnoty $SaO_2(t)$ jsem použil symboly „ $SaO_2(\text{model})$ “ či

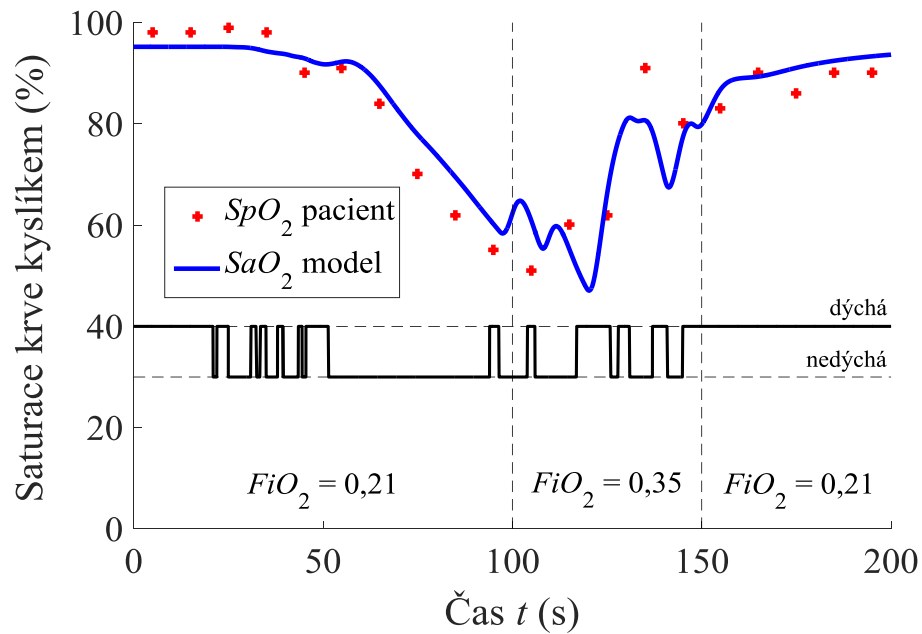
„ SaO_2 model“. U rozdílových hodnot v Bland-Altmanově grafu (obr. 3.20) nelze zamítnout hypotézu, že pocházejí z normálního rozdělení ($p = 0,584$), přesto byl kvůli nízkému počtu vzorků a odlehlým hodnotám testován medián rozdílových hodnot, který není dle znaménkového testu statisticky významně odlišný od nuly ($p = 0,503$).

Při porovnání první desaturační epizody prostřednictvím $tSpO_2$ a $SpO_2(t)$ byl koeficient determinace $R^2 = 0,84$. Vizualizace průběhů $tSpO_2$ a $SpO_2(t)$ v závislosti na čase, dechové aktivitě a frakci kyslíku ve vdechované ventilační směsi je na obr. 3.21, příslušný Bland-Altmanův graf je pak na obr. 3.22. Pro snazší orientaci v obr. 3.21 a 3.22 jsem pro hodnoty $tSpO_2$ použil symboly „ $SpO_2(\text{pac})$ “ či „ SpO_2 pacient“ a pro hodnoty $SpO_2(t)$ jsem použil symboly „ $SpO_2(\text{model})$ “ či „ SpO_2 model“. U rozdílových hodnot v Bland-Altmanově grafu (obr. 3.22) nelze zamítnout hypotézu, že pocházejí z normálního rozdělení ($p = 0,516$) přesto byl kvůli nízkému počtu vzorků a odlehlým hodnotám testován medián rozdílových hodnot, který není dle znaménkového testu statisticky významně odlišný od nuly ($p = 0,115$).

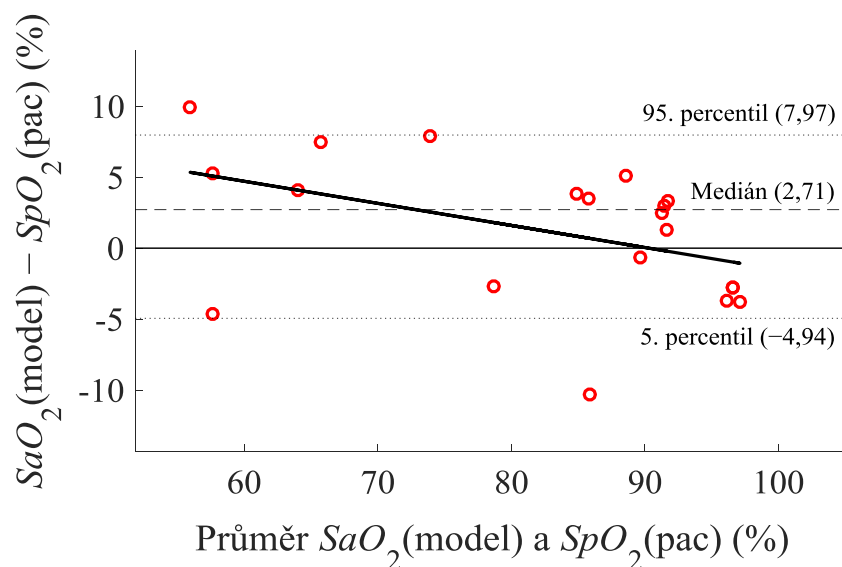
Koeficient determinace při porovnání $tSpO_2$ a $SaO_2(t)$ během druhé desaturační epizody způsobené problémy s dýcháním byl $R^2 = 0,57$. Vizualizace průběhů $tSpO_2$ a $SaO_2(t)$ v závislosti na čase, dechové aktivitě a frakci kyslíku ve vdechované ventilační směsi je ukázána na obr. 3.23, příslušný Bland-Altmanův graf je pak na obr. 3.24. Pro snazší orientaci v obr. 3.23 a 3.24 jsem pro hodnoty $tSpO_2$ použil symboly „ $SpO_2(\text{pac})$ “ či „ SpO_2 pacient“ a pro hodnoty $SaO_2(t)$ jsem použil symboly „ $SaO_2(\text{model})$ “ či „ SaO_2 model“. U rozdílových hodnot v Bland-Altmanově grafu (obr. 3.24) lze zamítnout hypotézu, že pocházejí z normálního rozdělení ($p < 0,001$). Medián těchto rozdílových hodnot není dle znaménkového testu statisticky významně odlišný od nuly ($p = 0,167$).

Při porovnání druhé desaturační epizody prostřednictvím $tSpO_2$ a $SpO_2(t)$ byl koeficient determinace $R^2 = 0,19$. Vizualizace průběhů $tSpO_2$ a $SpO_2(t)$ v závislosti na čase, dechové aktivitě a frakci kyslíku ve vdechované ventilační směsi je znázorněna na obr. 3.25, příslušný Bland-Altmanův graf je na obr. 3.26. Pro snazší orientaci v obr. 3.25 a 3.26 jsem pro hodnoty $tSpO_2$ použil symboly „ $SpO_2(\text{pac})$ “ či „ SpO_2 pacient“ a pro hodnoty $SpO_2(t)$ jsem použil symboly „ $SpO_2(\text{model})$ “ či „ SpO_2 model“. U rozdílových hodnot v Bland-Altmanově grafu (obr. 3.26) lze zamítnout hypotézu, že

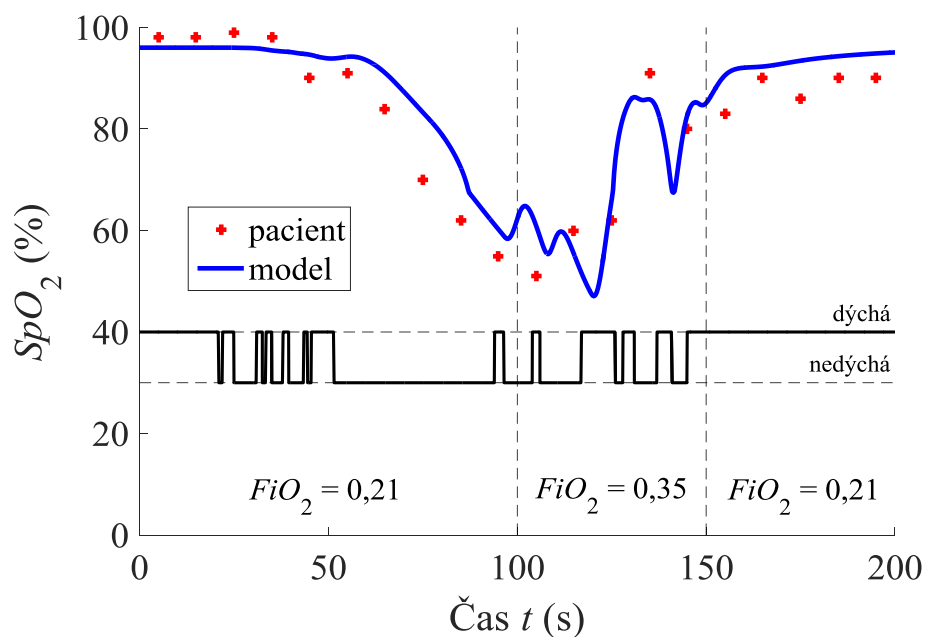
pocházejí z normálního rozdělení ($p < 0,001$). Medián těchto rozdílových hodnot je dle znaménkového testu statisticky významně odlišný od nuly ($p < 0,001$).



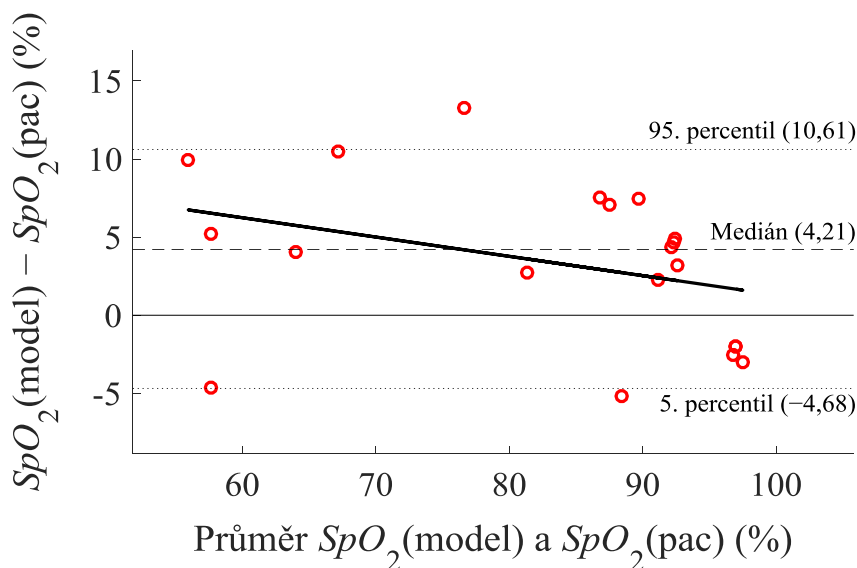
Obr. 3.19. Vývoj saturace periferní krve kyslíkem u novorozence (subjekt 2) a saturace arteriální krve kyslíkem u modelu při první desaturační epizodě. Model v průběhu simulace odpovídal veškerým parametrům a stavům zjištěným u novorozence při měření, zejména dechové aktivitě a frakci kyslíku ve vdechované ventilační směsi. Koeficient determinace $R^2 = 0,89$.



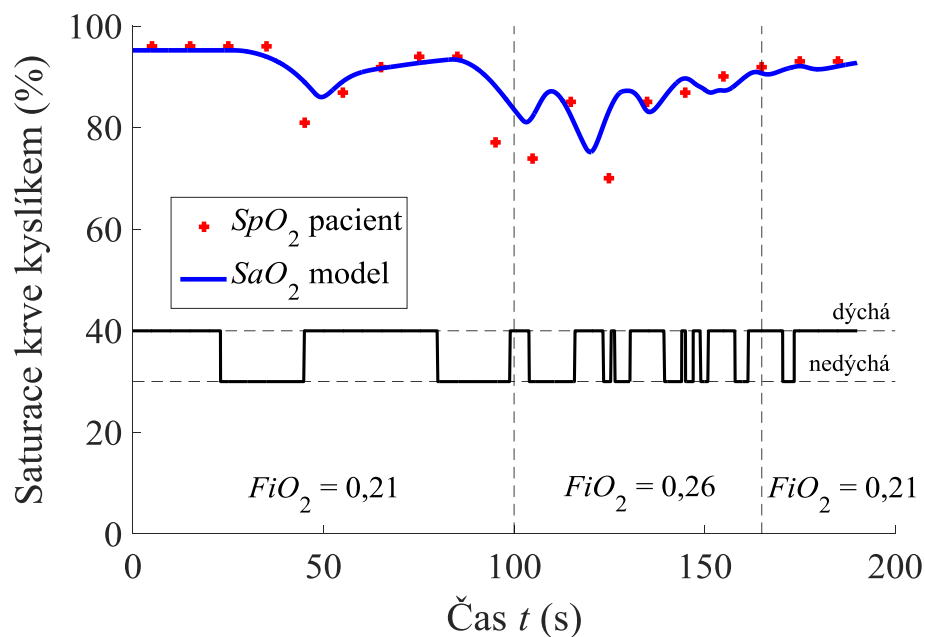
Obr. 3.20. Bland-Altmanův graf znázorňující závislost rozdílu mezi párovými hodnotami $SaO_2(\text{model})$ a $SpO_2(\text{pac})$ na průměru těchto párových hodnot při první desaturační epizodě. Přímka proložená daty má předpis $y = -0,1557 \cdot x + 14,05$.



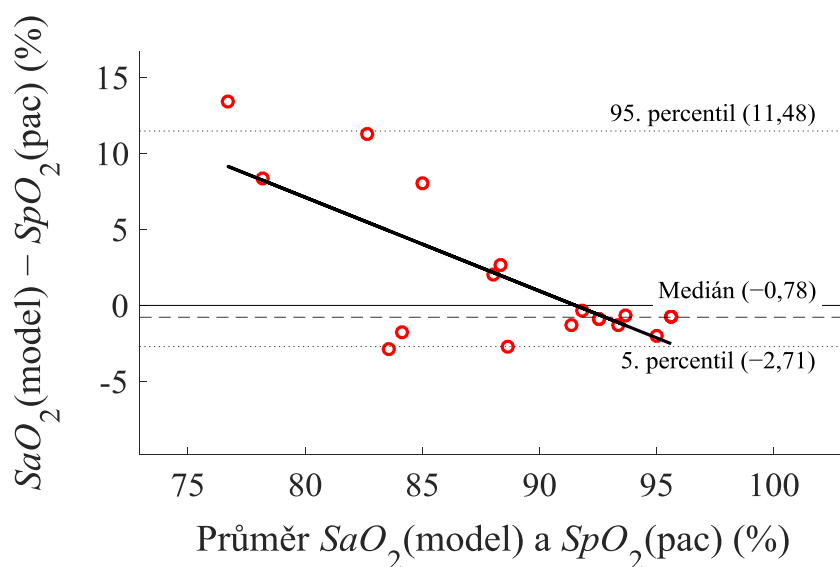
Obr. 3.21. Vývoj saturace periferní krve kyslíkem u novorozence (subjekt 2) a saturace periferní krve kyslíkem měřené pulzní oxymetrií v modelu při první desaturační epizodě. Model v průběhu simulace odpovídal veškerým parametrům a stavům zjištěným u novorozence při měření, zejména dechové aktivitě a frakci kyslíku ve vdechované ventilační směsi. Koeficient determinace $R^2 = 0,84$.



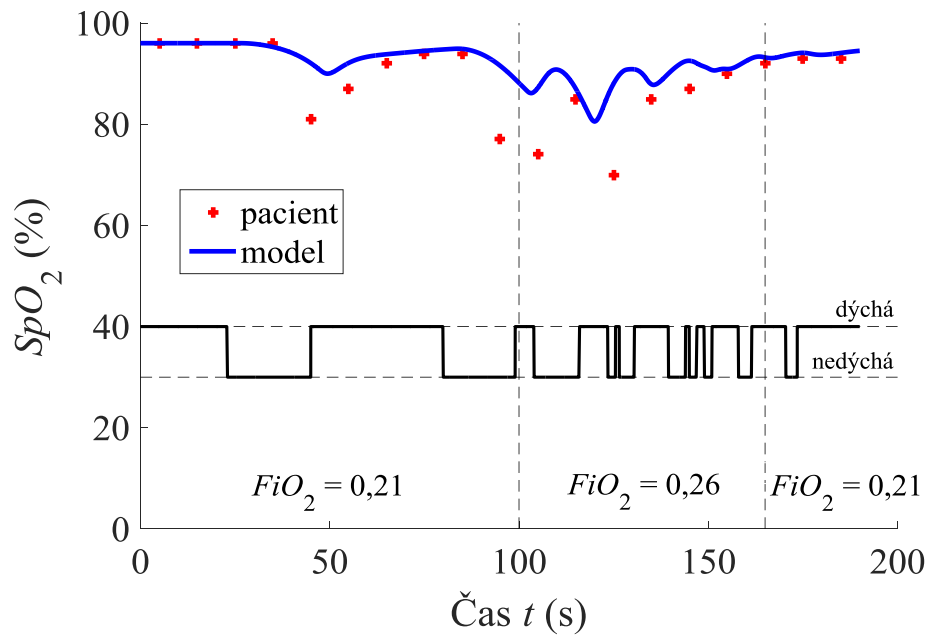
Obr. 3.22. Bland-Altmanův graf znázorňující závislost rozdílu mezi párovými hodnotami $SpO_2(\text{model})$ a $SpO_2(\text{pac})$ na průměru těchto párových hodnot při první desaturační epizodě. Přímka proložená daty má předpis $y = -0,1236 \cdot x + 13,66$.



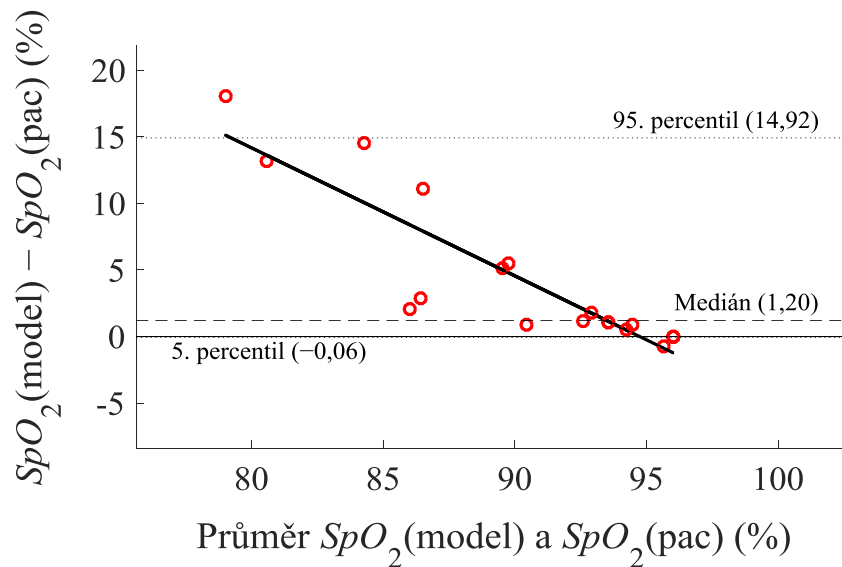
Obr. 3.23. Vývoj saturace periferní krve kyslíkem u novorozence (subjekt 2) a saturace arteriální krve kyslíkem u modelu při druhé desaturační epizodě. Model v průběhu simulace odpovídal veškerým parametrům a stavům zjištěným u novorozence při měření, zejména dechové aktivitě a frakci kyslíku ve vdechované ventilační směsi. Koeficient determinace $R^2 = 0,57$.



Obr. 3.24. Bland-Altmanův graf znázorňující závislost rozdílu mezi párovými hodnotami $SaO_2(\text{model})$ a $SpO_2(\text{pac})$ na průměru těchto párových hodnot při druhé desaturační epizodě. Přímka proložená daty má předpis $y = -0,6171 \cdot x + 56,48$.



Obr. 3.25. Vývoj saturace periferní krve kyslíkem u novorozence (subjekt 2) a saturace periferní krve kyslíkem měřené pulzní oxymetrií v modelu při druhé desaturační epizodě. Model v průběhu simulace odpovídal veškerým parametrům a stavům zjištěným u novorozence při měření, zejména dechové aktivitě a frakci kyslíku ve vdechované ventilační směsi. Koeficient determinace $R^2 = 0,19$.



Obr. 3.26. Bland-Altmanův graf znázorňující závislost rozdílu mezi párovými hodnotami $SpO_2(\text{model})$ a $SpO_2(\text{pac})$ na průměru těchto párových hodnot při druhé desaturační epizodě. Přímka proložená daty má předpis $y = -0,9616 \cdot x + 91,10$.

Dále jsem hodnotil, zda ustálená hodnota $SpO_2(t)$ a $SaO_2(t)$ na výstupu modelu, do něžž byly přeneseny parametry jednotlivých subjektů, spadala do intervalu hodnot mezi horním a dolním kvantilem normoxémických hodnot $tSpO_2$ naměřených na odpovídajících subjektech.

Dolní kvartil normoxémických hodnot $tSpO_2$ u subjektu 1 byl 93,0 % a horní kvartil 95,0 %. Ustálená hodnota na výstupu modelu, která byla stejná pro SaO_2 i SpO_2 , a to 98,5 %, nespádala ani mezi dolní a horní kvartil normoxémických hodnot $tSpO_2$, ani mezi minimální (90,0 %) a maximální (97,0 %) hodnotu naměřenou na subjektu 1.

U subjektu 2 byl dolní kvartil normoxémických hodnot $tSpO_2$ 94,0 % a horní kvartil 97,0 %, přičemž na výstupu modelu byly v ustáleném stavu hodnoty spadající do tohoto intervalu, $SaO_2 = 95,2 \%$, $SpO_2 = 96,0 \%$.

Dolní kvartil normoxémických hodnot $tSpO_2$ u subjektu 3 byl 94,0 % a horní kvartil 97,0 %, zatímco výstupní hodnota SaO_2 i SpO_2 z modelu byla 97,2 %. Výstupní hodnota modelu však spadala do intervalu mezi minimem (90,0 %) a maximem (100,0 %) hodnot $tSpO_2$ naměřených na subjektu 3.

U subjektu 4 byl dolní kvartil normoxémických hodnot $tSpO_2$ 98,0 % a horní kvartil byl 99,0 %. Výstupem modelu v ustáleném stavu byly hodnoty $SaO_2 = SpO_2 = 98,5 \%$. Výstupní ustálená hodnota modelu tedy patří do intervalu definovaného horním a dolním kvantilem $tSpO_2$.

4 Diskuze

V této diplomové práci se podařilo navrhnout a implementovat kompartmentový matematický model transportu kyslíku u předčasně narozených novorozenců vycházející z modelu dospělého jedince. Správná funkce modelu byla ověřována pomocí navržených testovacích protokolů odrážejících fyziologické a patofyziologické děje probíhající u předčasně narozených novorozenců. Dále byly výstupy modelu porovnány s existujícími modely předčasně narozených novorozenců a rovněž s daty naměřenými na hospitalizovaných předčasně narozených novorozencích.

4.1 Testovací protokoly

Ustálený stav modelu zdravého novorozence v klidovém stavu byl odpovídající jak z hlediska saturace krve kyslíkem, která spadala do rozpětí saturací měřených v rámci této diplomové práce na předčasně narozených novorozencích, tak z hlediska ustálené hodnoty parciálního tlaku kyslíku v alveolech, která se lišila od hodnoty naměřené Rigattem a Bradym [44] jen přibližně o 9 mmHg. Také rovnost spotřeby kyslíku ve tkáních a průtoku kyslíku z alveolů do krve ukazuje na správné fungování modelu – kyslík se v něm ani neprodukuje, ani neztrácí v místech, kde by tak činit neměl.

Na zvýšení FiO_2 při plicním edému, velkém plicním zkratu, hypoventilaci a apnoei reagoval model dle očekávání:

Při simulaci plicního edému došlo po zvýšení FiO_2 k podstatnému zlepšení stavu modelovaného pacienta, když SaO_2 i SpO_2 vzrostly o více než 20 %, a to SaO_2 ze 70,7 % na 93,2 % a SpO_2 ze 74,7 % na 94,8 %. Kompenzace plicního edému zvýšením FiO_2 je v souladu se zjištěnými poznatky [8, 9].

Při velkém pravém plicním zkratu model na zvýšení frakce kyslíku ve vdechované ventilační směsi téměř nereagoval; SaO_2 a SpO_2 nevzrostly ani o 2 % a jejich hodnoty

zůstaly pod 80 %. Odezva byla přibližně dvakrát pomalejší než v případě úpravy FiO_2 při simulaci plicního edému, měřeno časovou konstantou probíhajícího děje růstu saturace. Nemožnost plně kompenzovat pravý plicní zkrat zvýšením FiO_2 uvádějí i Hasan [8] a Dostál [9].

Hypoventilaci se naopak podařilo zvýšením frakce kyslíku ve vdechované ventilační směsi kompenzovat. SpO_2 vzrostla téměř o 15 % (z 83,3 % na 97,8 %) a SaO_2 se zvýšila po aplikaci vyšší FiO_2 takřka o 20 % (ze 77,9 % na 97,8 %). Časová konstanta probíhajícího děje byla v tomto případě srovnatelná s časovou konstantou dosaženou při simulaci plicního edému. Předpoklad plné kompenzace hypoxémie v důsledku hypoventilace pomocí zvýšení FiO_2 je opět v souladu s poznatky dle [8].

Aplikace mírného zvýšení FiO_2 z 0,21 na 0,30 po apnoe zmenšila časovou konstantu zpětného zvýšení SaO_2 a SpO_2 průměrně o 30 % vzhledem k apnoe nekompenzované, což je opět v souladu s [8], je-li apnoe považována za krajní případ hypoventilace.

Dechový objem při mechanické ventilaci v režimu PCV byl 6,9 mL, což spadá do rozmezí dechových objemů (5–7 mL) doporučených pro ventilaci předčasně narozených novorozenců v [40]. SaO_2 i SpO_2 byly přibližně 97 %, což lze považovat za normální oxygenaci krve.

Ověření modelu pomocí testovacích protokolů bylo úspěšné, protože všechny uvedené výsledky se shodovaly s předpoklady uváděnými v literatuře.

4.2 Porovnání s jinými modely

Ověření modelu dospělého jedince jeho porovnáním s modelem dle Morozoffa a Saifa [14] podle jednoduchého testovacího protokolu navrženého zmíněnými autory bylo úspěšné. Reakce SaO_2 na tytéž změny v pravém plicním zkratu jsou velmi podobné u obou modelů jak z hlediska vizuálního, tak z hlediska časových konstant probíhajících dějů. Porovnání s modelem Morozoffa a Saifa proto hodnotím velmi pozitivně.

Model novorozence dle Sandse et al [16] bylo možné porovnat s modelem navrženým v této diplomové práci pouze vizuálně, protože Sands et al [16] neposkytli číselná data pro potenciální objektivní porovnání. Hlavní rozdíl mezi reakcemi modelu novorozence dle Sandse et al. a modelu novorozence navrženého v této diplomové práci je v počátečních sekundách simulace. Zatímco Sandsův model reaguje na apnoe okamžitě

poklesem SaO_2 , model navržený v této diplomové práci drží hodnotu SaO_2 po začátku apnoe ještě přibližně 5–10 s stejnou a až potom začíná desaturace. Tento jev je pravděpodobně způsoben dopravním zpožděním a průchodem okysličené krve přes více kompartmentů, než jak je tomu u Sandse et al. [16] Domnívám se, že z fyziologického hlediska poskytuje v tomto ohledu lepší výsledky model navržený v této diplomové práci, protože krvi trvá určitý čas, než se přesune z plicních kapilár do arteriálního či dokonce periferního řečiště, tudíž SaO_2 ani SpO_2 nemohou být ovlivněny apnoí ihned.

Pokud zhodnotíme reakci na apnoi u modelu navrženého v této diplomové práci až po úvodním plató proti modelu dle Sandse et al., je srovnatelná v případě vlivu parciálního tlaku kyslíku v alveolech (obr. 3.9 a 3.10), koncentrace hemoglobinu v krvi (obr. 3.11 a 3.12) a pravého plicního zkratu (obr. 3.13 a 3.14) na SaO_2 při apnoi, což dokládá správnou funkci modelu novorozence navrženého v této diplomové práci.

Reakce modelu novorozence navrženého v této diplomové práci z hlediska vlivu objemu krve na saturaci arteriální krve kyslíkem při apnoi je do určité míry srovnatelná s reakcí modelu novorozence dle Sandse et al. (obr. 3.15 a 3.16). Stejná je v několika prvních sekundách simulace, kdy se SaO_2 vyvíjí nezávisle na objemu krve. Oba modely také předpovídají rychlejší změnu saturace u nižších objemů krve než u vyšších; v případě nízkého objemu krve dojde k vyčerpání zásob kyslíku v krvi při téže koncentraci hemoglobinu rychleji než u vyššího objemu krve. V modelu navrženém v této diplomové práci ovšem i samotný proces desaturace nastává v čase u nízkých objemů krve dříve než u vysokých objemů krve na rozdíl od Sandse et al. Z fyziologického hlediska opět hodnotím reakci modelu navrženého v této diplomové práci jako více odpovídající reálnému stavu než reakci modelu dle Sandse et al. Jestliže má novorozenec nízký objem krve (krevního řečiště), při tomtéž srdečním výdeji se krev, neokysličená v důsledku apnoe, dostane do arteriálního řečiště dříve než v případě vysokého krevního objemu.

Co se týče reakce porovnávaných modelů novorozence na apnoi při různých hodnotách spotřeby kyslíku (obr. 3.17 a 3.18), tvar se zdá být u obou křivek podobný, když u modelu vytvořeného v této diplomové práci odhlédneme od počáteční části plató pro každou hodnotu spotřeby kyslíku zvlášť. U obou modelů nastávají na první pohled přibližně stejné rychlosti poklesu SaO_2 , jak v počáteční rychlé fázi desaturace, tak v pozdní pozvolné. U modelu dle Sandse et al. je poměrně zarážející, že zdvojnásobení

spotřeby kyslíku ve tkáních se téměř neprojeví na výstupu modelu (ustálená hodnota před apnoí přibližně 95 % pro normální spotřebu kyslíku a přibližně 92 % pro dvojnásobnou spotřebu). V případě modelu vytvořeného v této diplomové práci byla ustálená hodnota saturace před apnoí při zvýšení spotřeby kyslíku podstatně nižší. Příslušné ustálené hodnoty byly 94,5 % pro normální spotřebu kyslíku a 73,4 % pro dvojnásobnou.

Podobnost reakcí modelu navrženého v této diplomové práci s reakcemi dvou jiných modelů předčasně narozených novorozenců byla relativně velká. S Morozoffem a Saifem [14] se model navržený v této diplomové práci téměř přesně shodoval. Se Sandsem et al. [16] se v určitých ukazatelích shodoval, v jiných méně. Domnívám se, že neshoda byla většinou způsobena faktem, že Sands et al. použili model, ve kterém pouze jeden kompartment představoval dýchací systém a jeden kompartment představoval oběhový systém. Tímto zjednodušením mohly vzniknout nepřesnosti, a model navržený v této diplomové práci považuji proto za lepší.

4.3 Porovnání s daty z klinické praxe

Z výsledků vyplývá, že model reagoval na tutéž dechovou aktivitu a na téže nastavení FiO_2 velmi podobně jako novorozenec; model by byl do značné míry schopen predikovat saturaci krve kyslíkem u předčasně narozeného novorozence. Model přitom nebyl přizpůsobován konkrétním trendovým datům SpO_2 naměřeným na novorozenci tak, aby je nejlépe aproximoval, nýbrž byl konstruován tak, aby odrážel skutečné anatomické a fyziologické parametry pacienta, na němž probíhalo měření dat. Uvedené parametry byly jednak skutečně naměřené na pacientovi či z měření odvozené (viz parametry s označením „dle měření“ v tab. 2.1, 2.3 a 2.4), jednak odvozené z literatury jako typické pro daného novorozence (ostatní parametry). Žádné z parametrů v modelu nebyly optimalizovány, což by zřejmě vedlo k lepšímu proložení výstupů modelu naměřenými daty.

Model správně následuje trendová data SpO_2 . Reakce modelu je ovšem pomalá, přesněji řečeno změna saturace krve kyslíkem v modelu nedosahuje takových hodnot jako změny v trendových datech SpO_2 . Jiná rychlost reakce modelu na problémy s dýcháním a na změny FiO_2 než u novorozence může být způsobena tím, že dle hmotnosti a výšky pacienta bylo určováno mnoho parametrů modelu dle typických hodnot zjištěných

z literatury. Velmi pravděpodobným se jeví fakt, že měřený novorozenec měl například jinou spotřebu kyslíku, jiný objem krve, jiný srdeční výdej či jiný objem plic, než uvádí zdroje [30, 35–38]. I z tohoto důvodu koeficient determinace až 0,89 mezi trendovými daty SpO₂ naměřenými na novorozenci a výstupy modelu považují za velký úspěch.

Koeficient determinace R² byl v případě obou hodnocených desaturačních epizod při porovnávání trendových dat SpO₂ naměřených na pacientovi s průběhem SaO₂ v modelu vyšší (obr. 3.19 a 3.23) než při porovnání s průběhem SpO₂ v modelu (obr. 3.21 a 3.25). Výsledky tedy naznačují, že vnášet do modelu systematickou chybu pulzní oxymetrie dle Rosse et al. [22] není příliš vhodné.

Z Bland-Altmanových grafů (obr. 3.20, 3.22, 3.24 a 3.26) a souvisejících výsledků vyplývá, že medián rozdílových hodnot SaO₂ a trendových dat SpO₂ naměřených na novorozenci se statisticky významně neliší od nuly u první (p = 0,503) ani u druhé (p = 0,167) desaturační epizody. Naproti tomu medián rozdílových hodnot SpO₂ a trendových dat SpO₂ naměřených na pacientovi se u první desaturační epizody statisticky významně neliší od nuly (p = 0,115), ale u druhé desaturační epizody se od nuly statisticky významně liší (p < 0,001). Tato skutečnost podporuje domněnku o nepotřebnosti simulování vlivu pulzního oxymetru na měření v modelu. Je ovšem diskutabilní, jak by naměření většího počtu subjektů ovlivnilo toto rozhodnutí. Fakt, že se mediány rozdílových hodnot SaO₂ a trendových dat SpO₂ statisticky významně neliší od nuly, ukazuje na nízkou hodnotu systematické chyby vnesené při měření SaO₂ do modelu. Rozpětí mezi 5. a 95. percentilem je ovšem ve všech sledovaných případech poměrně velké, tudíž model predikuje hodnoty trendových dat SpO₂ s relativně velkou náhodnou chybou.

Z Bland-Altmanových grafů dále můžeme vyčíst, že čím je měřená hodnota saturace krve kyslíkem nižší, tím jsou výstupní data modelu SaO₂ i SpO₂ vyšší než trendová data SpO₂ naměřená na novorozenci. Tento fakt pouze potvrzuje pomalou reakci modelu na potíže s dýcháním, kdy například pacientovi poklesla saturace periferní krve kyslíkem z 95 % na 80 %, zatímco modelu z 95 % pouze na 85 %.

Nezanedbatelný vliv na vyhodnocení dat může mít také přesnost měření pulzního oxymetru. Přístroj měří SpO₂ vůči SaO₂ s velmi vysokou náhodnou chybou, obzvláště při nízkých hodnotách SaO₂ [22]. Naměřená trendová data SpO₂ mohou být ovlivněna i touto nepřesností, která vzniká už při sběru dat.

Co se týče vyhodnocení, jestli ustálené hodnoty SaO_2 a SpO_2 na výstupu modelu spadají do intervalu mezi dolním a horním kvantilem normoxémických naměřených trendových dat SpO_2 , podařilo se prokázat, že v rámci zaokrouhlovací chyby pulzního oxymetru tomu tak je u subjektů 2, 3 a 4. U subjektu 1 se předpoklad potvrdit nepodařilo, což mohlo být způsobeno například nezjištěným plicním onemocněním, vyšší spotřebou kyslíku, než je pro daného novorozence typické, či neuzavřenou Botallovou dučejí.

Porovnání s daty z klinické praxe proběhlo zatím v režimu pilotní studie, a tudíž pro potvrzení nebo vyvrácení domněnek zmíněných v této části diskuze bude třeba naměřit více subjektů, u nichž se podaří zachytit velkou desaturační epizodu způsobenou problémy s dýcháním. Observační povaha sběru klinických dat ovšem znamená velkou časovou náročnost bez jistoty naměření definovaných desaturačních epizod.

Model správně vystihuje trendy v naměřených trendových datech SpO_2 , přestože je jeho reakce poněkud pomalá. Zároveň model dokázal predikovat ustálenou hodnotu SaO_2 i SpO_2 u tří měřených novorozenců tak, aby náležela intervalu mezi dolním a horním kvantilem trendových dat SpO_2 v rámci zaokrouhlovací chyby pulzního oxymetru.

4.4 Limitace modelu, další vývoj

Hlavní limitací modelu je praktická nemožnost určit všechny parametry modelu jejich naměřením na pacientovi, čímž může v modelu vznikat chyba. Uvedené parametry zahrnují například objem plic, objem krve, spotřebu kyslíku, srdeční výdej či prostupnost foramen ovale a Botallovu dučejí.

Model také zahrnuje určitá zjednodušení uvedená v kapitole 2.4. Za nejpodstatnější z nich považují neměnnou vlhkost a teplotu směsi plynů při průchodu dýchací soustavou a v čase konstantní ukazatele acidobazické rovnováhy krve. V modelu je také v současné době binárně určen typ hemoglobinu. V dalším vývoji modelu bude zahrnut výpočet OHDC na základě poměrného zastoupení hemoglobinu HbA a HbF.

Pokud se potvrdí hypotéza o tom, že výstupní SpO_2 z modelu bude i nadále vykazovat horší výsledky než SaO_2 , pravděpodobně bude systematická chyba vnášená do měření pulzní oxymetrií v modelu vypuštěna. Do modelu pulzního oxymetru je naopak plánováno implementovat průměrování hodnoty SpO_2 v čase, jako se provádí u reálných pulzních oxymetrů.

5 Závěr

V této diplomové práci byl navržen a implementován kompartmentový matematický model transportu kyslíku u předčasně narozeného novorozence, který vychází z modelu transportu kyslíku u dospělého jedince. Součástí modelu jsou dýchací soustava, oběhová soustava, alveolo-kapilární membrána simulující přenos kyslíku mezi dýchací soustavou a oběhovou soustavou, konvenční ventilátor v režimu PCV, ventilátor nCPAP a pulzní oxymetr. Chování modelu bylo ověřeno navrženými testovacími protokoly, porovnáním s jinými existujícími modely transportu kyslíku a s daty naměřenými v klinické praxi na předčasně narozených novorozencích. Výstupy modelu se významně shodují s klinickými daty (R^2 až 0,89).

Přínos této diplomové práce spočívá především v implementaci komplexního neonatologického modelu alveolo-kapilárního přenosu včetně simulace více mechanismů vzniku hypoxémie a dalších specifických dějů provázejících rozpouštění kyslíku v krvi. Dalším významným přínosem je implementace konvenčního ventilátoru v režimu PCV a ventilátoru nCPAP. Model pulzního oxymetru vycházející z poznatků z literatury zatím neposkytl přesvědčivé výsledky.

Praktickým přínosem je možnost použití navrženého modelu transportu kyslíku předčasně narozeného novorozence při vývoji, testování a demonstraci automatických systémů řízení frakce kyslíku ve vdechované ventilační směsi.

Literatura

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

[2] 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*. 2011, **100**(4), 515-518. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.02097.x. ISSN 08035253. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2010.02097.x>

[3] VENTO, M., M. ASENSI, J. SASTRE, F. GARCIA-SALA, F. V. PALLARDO a J. VINA. Resuscitation With Room Air Instead of 100% Oxygen Prevents Oxidative Stress in Moderately Asphyxiated Term Neonates. *PEDIATRICS*. 2001, **107**(4), 642-647. DOI: 10.1542/peds.107.4.642. ISSN 0031-4005. Dostupné také z: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.107.4.642>

[4] CLAURE, N. a E. BANCALARI. Automated Closed Loop Control of Inspired Oxygen Concentration. *Respiratory Care*. 2012, **58**(1), 151-161. DOI: 10.4187/respcare.01955. ISSN 0020-1324. Dostupné také z: <http://rc.rcjournal.com/cgi/doi/10.4187/respcare.01955>

[5] CHEN, Jing a Lois E. H. SMITH. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007, **10**(2), 133-140. DOI: 10.1007/s10456-007-9066-0. ISSN 0969-6970. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s10456-007-9066-0>

[6] BOLIVAR, Juan M., Tilo GERHARDT, Alvaro GONZALEZ, Helmut HUMMLER, Nelson CLAURE, Ruth EVERETT a Eduardo BANCALARI. Mechanisms for episodes of hypoxemia in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *The Journal of Pediatrics*. 1995, **127**(5), 767-773. DOI: 10.1016/S0022-3476(95)70171-0. ISSN

00223476. Dostupné také z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347695701710>

[7] DI FIORE, Juliann M., Jeffrey N. BLOOM, Faruk ORGE, et al. A Higher Incidence of Intermittent Hypoxemic Episodes Is Associated with Severe Retinopathy of Prematurity. *The Journal of Pediatrics*. 2010, **157**(1), 69-73. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.01.046. ISSN 00223476. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347610000971>

[8] HASAN, Ashfaq. *Understanding mechanical ventilation: a practical handbook*. 2nd ed. New York: Springer, 2010. ISBN 978-184-8828-681.

[9] DOSTÁL, Pavel. *Základy umělé plicní ventilace*. 2., rozš. vyd. Praha: Maxdorf, 2005. Jessenius. ISBN 80-734-5059-3.

[10] TREACHER, D F a R M LEACH. ABC of oxygen: Oxygen transport---1. Basic principles. *BMJ*. 1998, **317**(7168), 1302-1306. DOI: 10.1136/bmj.317.7168.1302. ISSN 0959-8138. Dostupné také z: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.317.7168.1302>

[11] CareFusion. *Avea® Auto-FiO2 Option (CLiO2™): Operator's manual appendix*. USA, 2011.

[12] HABLER, Oliver P a Konrad F.W MESSMER. The physiology of oxygen transport. *Transfusion Science*. 1997, **18**(3), 425-435. DOI: 10.1016/S0955-3886(97)00041-6. ISSN 09553886. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955388697000416>

[13] JAWORSKI, Jacek a Grzegorz REDLARSKI. A compartment model of alveolar–capillary oxygen diffusion with ventilation–perfusion gradient and dynamics of air transport through the respiratory tract. *Computers in Biology and Medicine*. 2014, **51**, 159-170. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2014.05.001. ISSN 00104825. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010482514001164>

[14] MOROZOFF, E.P. a M. SAIF. OXYGEN THERAPY CONTROL OF NEONATES – PART I: A MODEL OF NEONATAL OXYGEN TRANSPORT. *Control and Intelligent Systems*. 2008, **36**(3), -. DOI: 10.2316/Journal.201.2008.3.201-1650. ISSN 1925-5810. Dostupné také z: <http://www.actapress.com/PaperInfo.aspx?paperId=33649>

- [15] RIDEOUT, Vincent C. *Mathematical and computer modeling of physiological systems*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice Hall, 1991. ISBN 01-356-3354-0.
- [16] SANDS, Scott A., Bradley A. EDWARDS, Vanessa J. KELLY, Malcolm R. DAVIDSON, Malcolm H. WILKINSON, Philip J. BERGER a Kim PRISK. A Model Analysis of Arterial Oxygen Desaturation during Apnea in Preterm Infants. *PLoS Computational Biology*. 2009, **5**(12), e1000588-. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000588. ISSN 1553-7358. Dostupné také z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pcbi.1000588>
- [17] CHIARI, Lorenzo, Guido AVANZOLINI a Mauro URSINO. A comprehensive simulator of the human respiratory system: Validation with experimental and simulated data. *Annals of Biomedical Engineering*. 1997, **25**(6), 985-999. DOI: 10.1007/BF02648124. ISSN 0090-6964. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/BF02648124>
- [18] MOGENSEN, M.L., K.S. STEIMLE, D.S. KARBING a S. ANDREASSEN. A model of perfusion of the healthy human lung. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2011, **101**(2), 156-165. DOI: 10.1016/j.cmpb.2010.06.020. ISSN 01692607. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169260710001732>
- [19] KELMAN, G. Richard. Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation. *Journal of Applied Physiology*. 1966, **21**(4), 1375-1376.
- [20] GE Healthcare. *PRESSURE CONTROL VENTILATION–VOLUME GUARANTEED (PCV-VG): TECHNICAL REPORT*. Velká Británie, 2012.
- [21] CareFusion. *Infant Flow® LP nCPAP System: Clinical training workbook*. USA, 2012.
- [22] ROSS, P. A., C. J. L. NEWTH a R. G. KHEMANI. Accuracy of Pulse Oximetry in Children. *PEDIATRICS*. 2014, **133**(1), 22-29. DOI: 10.1542/peds.2013-1760. ISSN 0031-4005. Dostupné také z: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2013-1760>
- [23] ŠKVOR, Zdeněk. *Akustika a elektroakustika*. Praha: Academia, 2001. ISBN 80-200-0461-0.

- [24] COOK, C. D., J. M. SUTHERLAND, S. SEGAL, R. B. CHERRY, J. MEAD, M. B. MCILROY a C. A. SMITH. Studies of Respiratory Physiology in the Newborn Infant. III. Measurements of Mechanics of Respiration. *Journal of Clinical Investigation*. 1957, **36**(3), 440-448. DOI: 10.1172/JCI103441. ISSN 0021-9738. Dostupné také z: <http://www.jci.org/articles/view/103441>
- [25] DOERSHUK, Carl F a LeRoy W MATTHEWS. Airway Resistance and Lung Volume in the Newborn Infant. *Pediatric Research*. 1969, **3**(2), 128-134. DOI: 10.1203/00006450-196903000-00004. ISSN 0031-3998. Dostupné také z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1203/00006450-196903000-00004>
- [26] PANDIT, P. B., S. E. COURTNEY, K. H. PYON, J. G. SASLOW a R. H. HABIB. Work of Breathing During Constant- and Variable-Flow Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Preterm Neonates. *PEDIATRICS*. 2001, **108**(3), 682-685. DOI: 10.1542/peds.108.3.682. ISSN 0031-4005. Dostupné také z: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.108.3.682>
- [27] HJALMARSON, OLA a KENNETH SANDBERG. Abnormal Lung Function in Healthy Preterm Infants. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002, **165**(1), 83-87. DOI: 10.1164/ajrccm.165.1.2107093. ISSN 1073-449x. Dostupné také z: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.165.1.2107093>
- [28] ANDREW BERSTEN, Neil Soni. *Oh's Intensive Care Manual*. 7. London: Elsevier Health Sciences, 2013. ISBN 978-070-2047-626.
- [29] SURATT, P M a D OWENS. A pulse method of measuring respiratory system compliance in ventilated patients. *CHEST Journal*. 1981, **80**(1), 34-38. DOI: 10.1378/chest.80.1.34. ISSN 0012-3692. Dostupné také z: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?doi=10.1378/chest.80.1.34>
- [30] STOCKS, J. a Ph.H. QUANJER. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. *European Respiratory Journal*. 1995, **8**(3), 492-506. DOI: 10.1183/09031936.95.08030492. ISSN 00000000. Dostupné také z: <http://erj.ersjournals.com/content/8/3/492>
- [31] RIGATTO, Henrique, June P. BRADY a Rafael DE LA TORRE VERDUZCO. Chemoreceptor Reflexes in Preterm Infants: II. The Effect of Gestational and Postnatal

Age on the Ventilatory Response to Inhaled Carbon Dioxide. *PEDIATRICS*. 1975, **55**(5), 614-620.

[32] CABOOT, Jason B. a Julian L. ALLEN. Hypoxemia in Sickle Cell Disease: Significance And Management. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2014, **15**(1), 17-23. DOI: 10.1016/j.prrv.2013.12.004. ISSN 15260542. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526054213001577>

[33] BRANDIS, Kerry. *The physiology viva: Questions & Answers*. Rev. ed. Willowvale, Qld: Alderbury House, 1997. ISBN 06-463-1506-4.

[34] NAŇKA, Ondřej, Miloslava ELIŠKOVÁ a Oldřich ELIŠKA. *Přehled anatomie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-612-0.

[35] NELLE, M, C HOCKER, E P ZILOW a O LINDERKAMP. Effects of red cell transfusion on cardiac output and blood flow velocities in cerebral and gastrointestinal arteries in premature infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 1994, **71**(1), F45-F48. DOI: 10.1136/fn.71.1.F45. ISSN 1359-2998. Dostupné také z: <http://fn.bmj.com/cgi/doi/10.1136/fn.71.1.F45>

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

[37] ALADANGADY, N. Is it possible to predict the blood volume of a sick preterm infant? *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2004, **89**(4), F344-F347. DOI: 10.1136/adc.2003.039008. ISSN 1359-2998. Dostupné také z: <http://fn.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2003.039008>

[38] HILL, June R. a D. C. ROBINSON. Oxygen consumption in normally grown, small-for-dates and large-for-dates new-born infants. *The Journal of Physiology*. 1968, **199**(3), 685-703. DOI: 10.1113/jphysiol.1968.sp008673. ISSN 00223751. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.1968.sp008673>

[39] STAHL, Walter R. Scaling of respiratory variables in mammals. *Journal of Applied Physiology*. 1967, **22**(3), 453-460.

- [40] Protocol for Initial Respiratory Settings for Mechanical Ventilation of Infants. *University of Iowa Children's Hospital* [online]. [cit. 2016-05-15]. Dostupné z: <http://www.uichildrens.org/childrens-content.aspx?id=234530>
- [41] GE Healthcare Finland. *Datex-Ohmeda S/5 FM: Technical Reference Manual*. Finsko, 2012.
- [42] ALTMAN, D. G. a J. M. BLAND. Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies. *The Statistician*. 1983, **32**(3), 307-. DOI: 10.2307/2987937. ISSN 00390526. Dostupné také z: <http://www.jstor.org/stable/2987937?origin=crossref>
- [43] MOY, Marilyn L., Adrienne W. JANNEY, Huong Q. NGUYEN, Kirby R. MATTHESS, Miriam COHEN, Eric GARSHICK a Caroline R. RICHARDSON. Use of pedometer and Internet-mediated walking program in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2010, **47**(5), 485-496. DOI: 10.1682/JRRD.2009.07.0091. ISSN 0748-7711. Dostupné také z: <http://www.rehab.research.va.gov/jour/10/475/pdf/moy.pdf>
- [44] RIGATTO, Henrique a June P. BRADY. Periodic Breathing and Apnea in Preterm Infants. II. Hypoxia as a Primary Event. *PEDIATRICS*. 1972, **50**(2), 219-228.

Přílohy

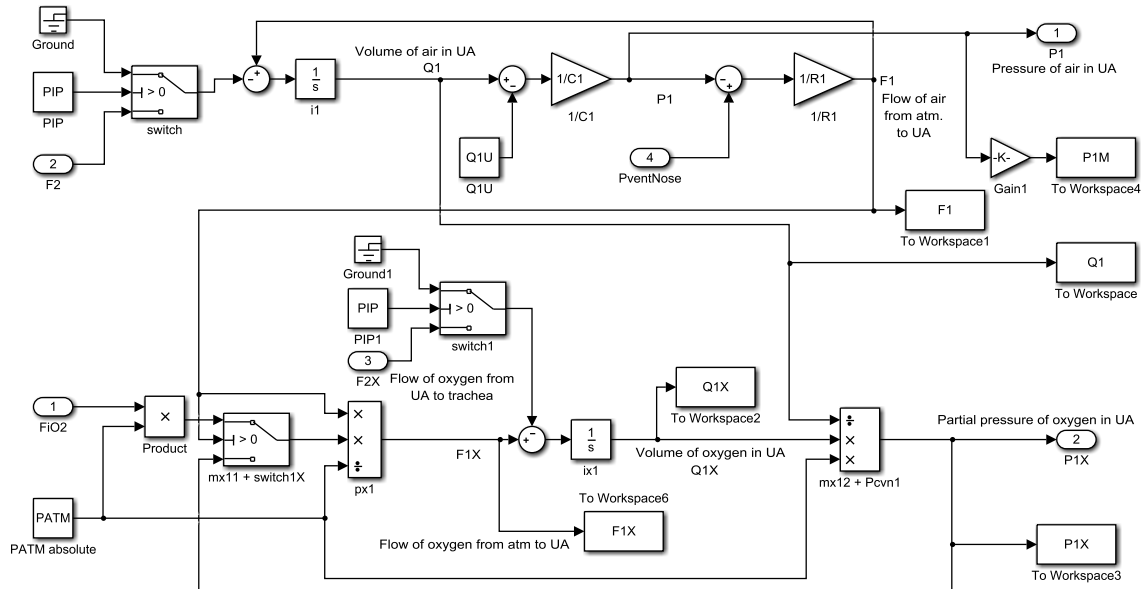
A. CD nosič

B. Příloha 1: Implementace částí modelu realizujících matematické operace

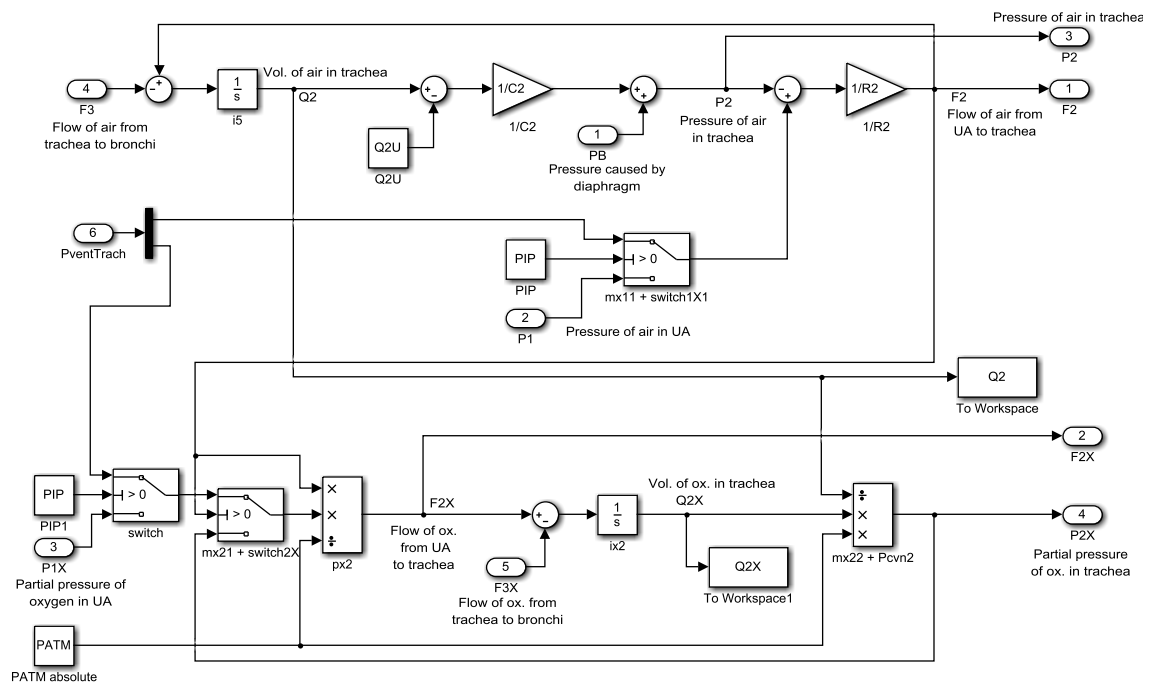
CD nosič

- 17PMBDP_392433_Tomas_Martinek.pdf – kompletní diplomová práce
- Zadani.pdf – naskenované zadání diplomové práce
- 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
- Prilohy_DP (složka)
 - namerena_data.mat – Naměřená klinická data
 - init_model.m – Inicializační skript nastavující parametry modelu transportu kyslíku, spustitelný v programu *MATLAB*
 - model.slx – Model transportu kyslíku, spustitelný v programu *Simulink R2015b*

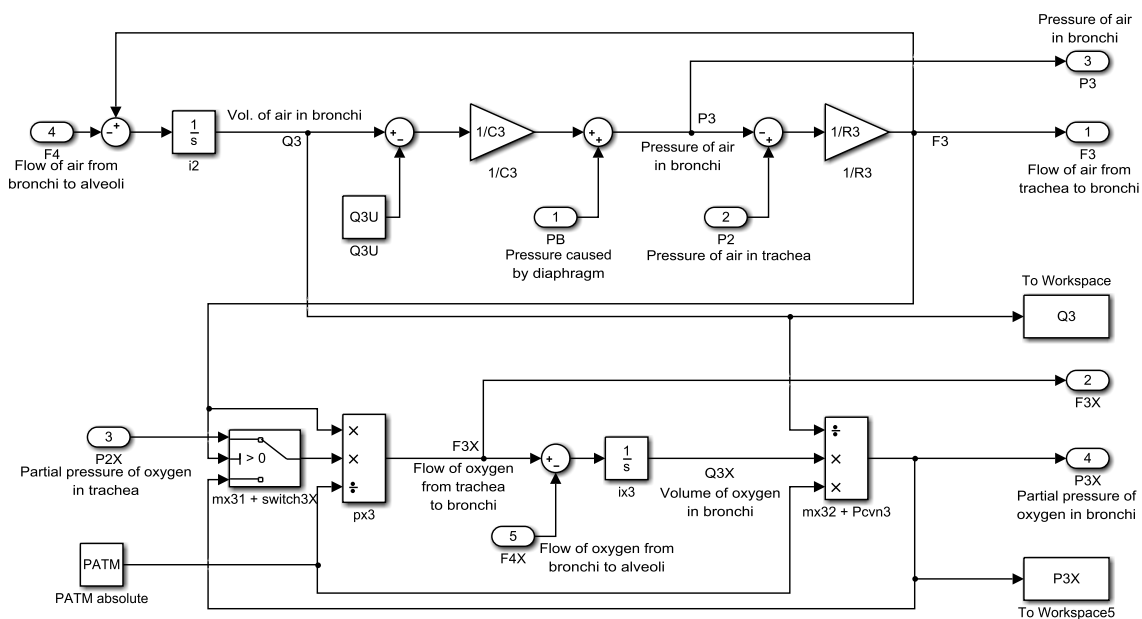
Příloha 1: Implementace částí modelu realizujících matematické operace



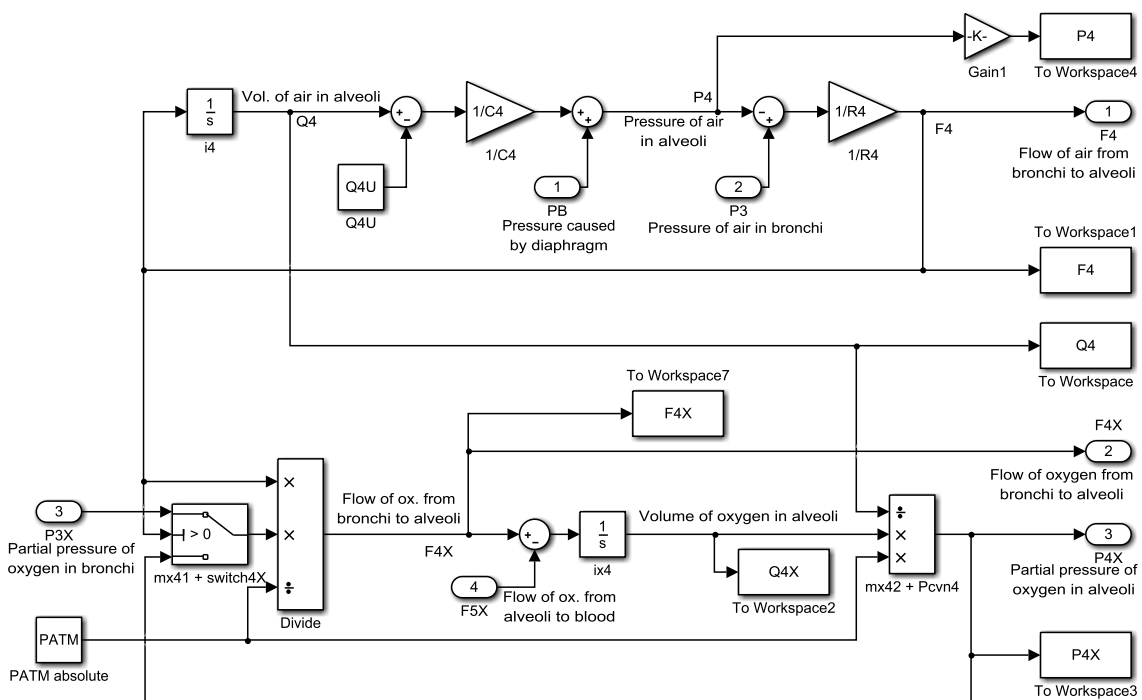
Obr. 6.1. Implementace modelu horních cest dýchacích (blok **Upper airways** v modelu dýchacích cest) v programu *Simulink*.



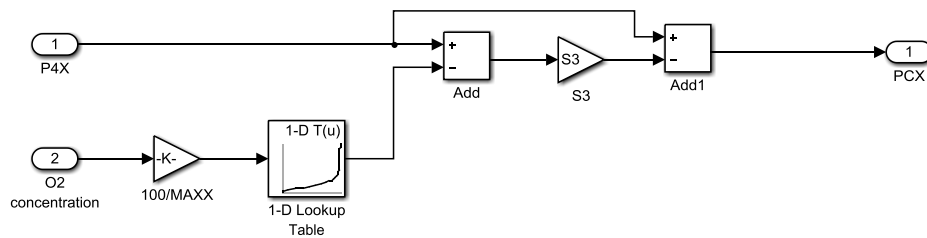
Obr. 6.2. Implementace modelu průdušnice (blok **Trachea** v modelu dýchacích cest) v programu *Simulink*.



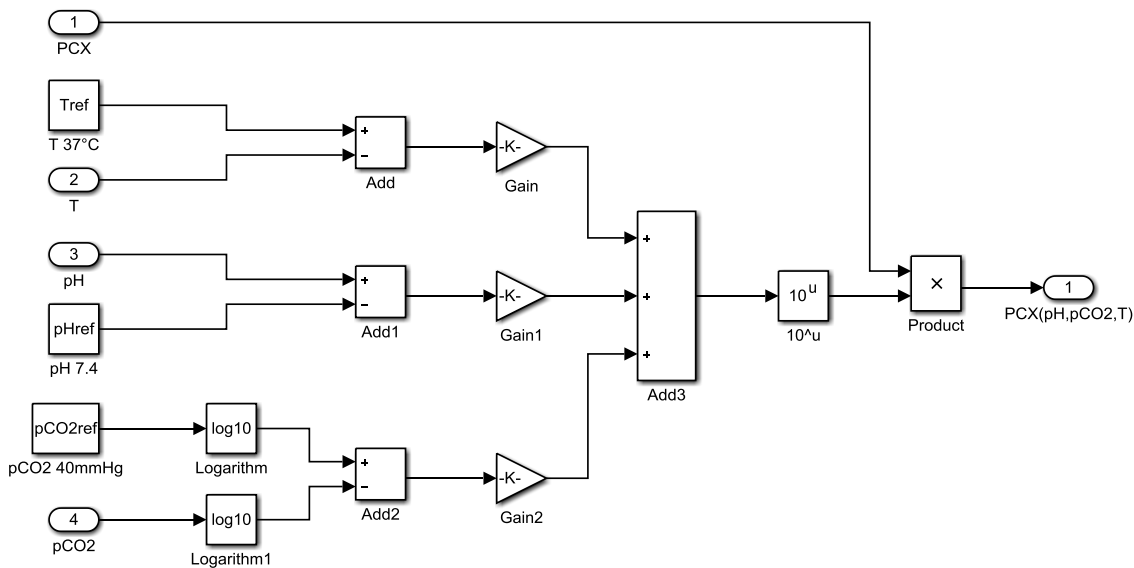
Obr. 6.3. Implementace modelu průdušek (blok **Bronchi** v modelu dýchacích cest) v programu *Simulink*.



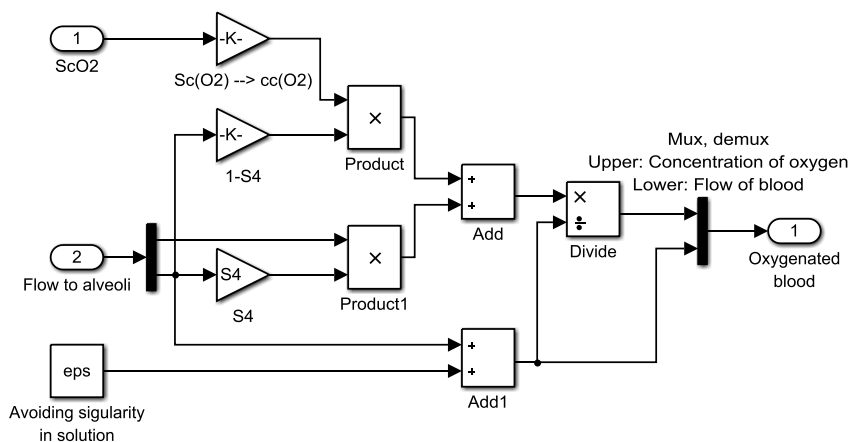
Obr. 6.4. Implementace modelu alveolů (blok **Alveoli** v modelu dýchacích cest) v programu *Simulink*.



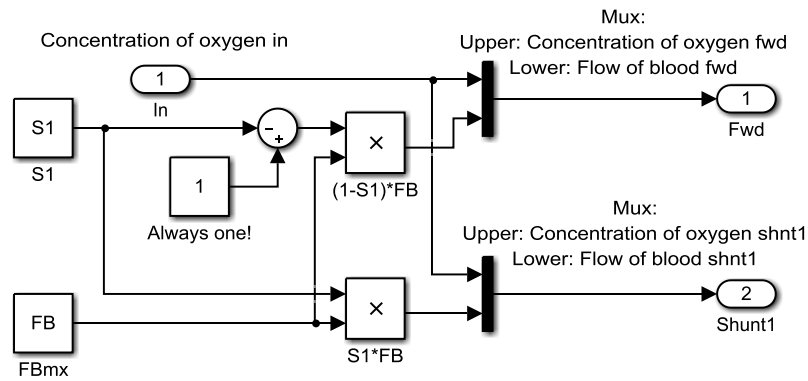
Obr. 6.5. Implementace modelu realizujícího přestup kyslíku do krve přes alveolo-kapilární membránu (blok **Alveolar-capillary transfer** v modelu alveolo-kapilární membrány) v programu *Simulink*.



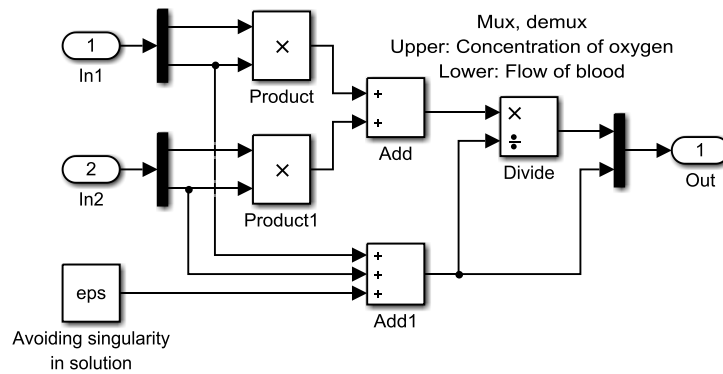
Obr. 6.6. Implementace přepočtu skutečného parciálního tlaku kyslíku v plicích kapilárách na zdánlivý (blok **PCX recalcu**l v modelu alveolo-kapilární membrány) v programu *Simulink*.



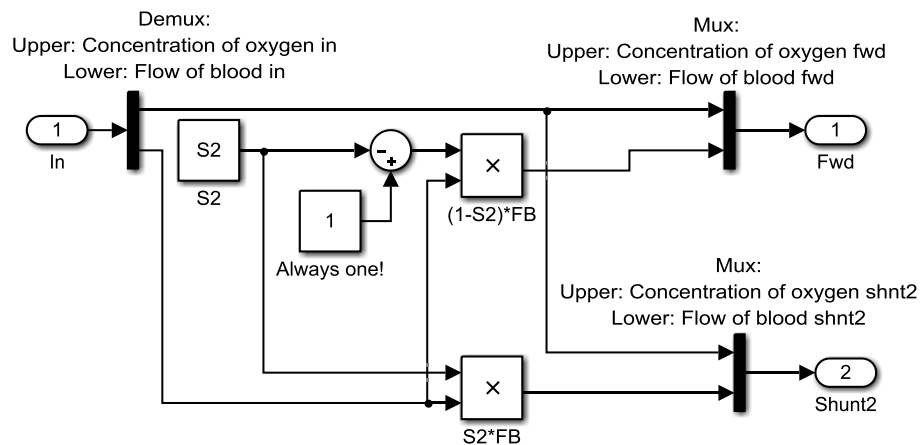
Obr. 6.7. Implementace modelu mísení okysličené kapilární krve s venózní krví (blok **Alveolar capillaries** v modelu alveolo-kapilární membrány) v programu *Simulink*.



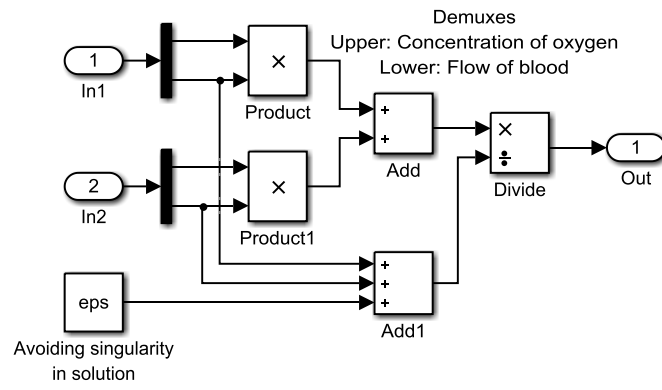
Obr. 6.11. Implementace modelu začátku foramen ovale (blok **Shunt 1** v modelu oběhové soustavy) v programu *Simulink*.



Obr. 6.12. Struktura modelu vyústění foramen ovale (blok **Mixing from LA and Shunt 1** v modelu oběhové soustavy) v programu *Simulink*.



Obr. 6.13. Struktura modelu začátku Botallovvy dučeje (blok **Shunt 2** v modelu oběhové soustavy) v programu *Simulink*.



Obr. 6.14. Struktura modelu vyústění Botallový dučeje (blok **Mixing from LV and Shunt 2** v modelu oběhové soustavy) v programu *Simulink*.