



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Vliv tvaru disociační křivky na přenos kyslíku z plic do krve

Effect of the shape of dissociation curve upon the transfer of oxygen from lungs to blood

Bakalářská práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínský technik

Autor bakalářské práce: Vojtěch Drábek

Vedoucí bakalářské práce: doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.

Kladno 2019

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Drábek** Jméno: **Vojtěch** Osobní číslo: **468517**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**
Studijní obor: **Biomedicínský technik**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Vliv tvaru disociační křivky na přenos kyslíku z plic do krve

Název bakalářské práce anglicky:

Effect of the shape of dissociation curve upon the transfer of oxygen from lungs to blood

Pokyny pro vypracování:

Analyzujte složení hemoglobinu u novorozenců v závislosti na gestačním věku novorozence. Podle dostupných údajů vytvořte ve vybraném SW disociační křivku kyslíku pro různé složení hemoglobinu a vytvořte její matematický popis. Diskutujte vliv křivky na saturaci krve kyslíkem.

Seznam doporučené literatury:

[1] Pacht J., Roubík K., Základy anesteziologie a resuscitační péče dospělých i dětí, ed. 1, Karolinum, Praha, 2003, ISBN 80-246-0479-5

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

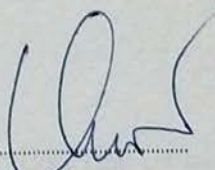
doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

Ing. Petr Kudrna, Ph.D., Ing. Leoš Tejkl

Datum zadání bakalářské práce: **18.02.2019**

Platnost zadání bakalářské práce: **20.09.2020**


prof. Ing. Peter Kneppo, DrSc.
podpis vedoucí(ho) katedry


prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.
podpis děkana(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem „Vliv tvaru disociační křivky na přenos kyslíku z plic do krve“ 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 16.5.

.....

Vojtěch Drábek

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval vedoucímu práce doc. Ing. Martinovi Rožánkovi PhD. za podnětné rady a připomínky. Dále patří můj dík konzultantům práce Ing. Petrovi Kudrnovi PhD. nejen za obstarání experimentálních dat a také Ing. Leošovi Tejklovi za názor na programová řešení výstupů práce.

Práce byla podpořena grantem Studentské grantové soutěže ČVUT v Praze, číslo SGS19/202/OHK4/3T/17 - Zpracování a interpretace biomedicínských dat pro potřeby neonatologie a 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.



OPERAČNÍ PROGRAM PRAHA
KONKURENCESCHOPNOST



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

ABSTRAKT

Vliv tvaru disociační křivky na přenos kyslíku z plic do krve

Cílem práce je popsat vliv zralosti novorozence na disociační křivku hemoglobinu. Po analýze již provedených studií jsou vytvořeny pomocné look-up tabulky pro převod hodnoty gestačního věku (zralost novorozence) na poměrné zastoupení dvou hlavních molekul hemoglobinu, hemoglobinu dětského a hemoglobinu dospělého. Disociační křivky dětského a dospělého hemoglobinu jsou zkonstruovány a matematicky popsány. Dále je v práci představena aplikace vykreslující disociační křivku s popisem, kde jsou implementovány dvě převodní look-up tabulky získané z již provedených studií. Namodelována byla rovněž disociační křivka novorozenců podle experimentálních dat, kdy byl proveden rozbor krve několika novorozenců.

Klíčová slova

Disociační křivka, novorozenec, hemoglobin, gestační věk

ABSTRACT

Effect of the shape of dissociation curve upon the transfer of oxygen from lungs to blood

The aim of this thesis is to describe the relation between the immaturity of a newborn and shape of the dissociation curve. There are created look-up tables for conversion from gestational age to proportional amount of two main hemoglobin structures, fetal hemoglobin and adult hemoglobin. Dissociation curves for fetal and adult hemoglobin are constructed and their mathematical formula is displayed. There is also a created application which displays dissociation curve and its formula based on two look up tables from studies that had been already performed. After obtaining a blood analysis data a dissociation curve based on suitable values is displayed.

Keywords

Dissociation curve, newborn, hemoglobin, gestational age

Obsah

Seznam symbolů a zkratk	8
1 Úvod	9
1.1 Ventilační systémy	11
1.2 Gestační věk	12
1.3 Cíle práce	16
2 Metody	17
2.1 Realizace disociační křivky novorozence	17
2.2 Práce s daty z provedených studií	18
2.3 Disociační křivka dětského a dospělého hemoglobinu	19
2.4 Konstrukce konkrétní disociační křivky	22
2.5 Práce s experimentálními daty	22
3 Výsledky	23
3.1 Obecná disociační křivka	23
3.2 Disociační křivka dětského a dospělého hemoglobinu	25
3.3 Tvorba konkrétní disociační křivky	27
3.4 Experimentální data	28
3.5 Model – App designer	29
4 Diskuse	30
5 Závěr	32
6 Seznam použité literatury	33
Příloha A: Obsah přiloženého CD	36

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
T	K	Termodynamická teplota
p_i	Pa, mmHg	Parciální tlak složky i ve směsi
p_{O_2}	Pa, mmHg	Parciální tlak kyslíku
SpO_2	%	Krevní saturace kyslíkem
FiO_2	%	Koncentrace vdechovaného kyslíku
$PetCO_2$	Pa, mmHg	Parciální tlak vydechovaného oxidu uhličitého
SaO_2	%	Saturace arteriální krve
$EtCO_2$	Pa, mmHg	Tlak CO_2 v expiriu

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
Hb	Hemoglobin
HbF	Fetální hemoglobin
HbA	Dospělý hemoglobin
APV	Automatizovaný plicní ventilátor
SD	Směrodatná odchylka (z angl. standart deviation)
VVV	Vrozená vývojová vada

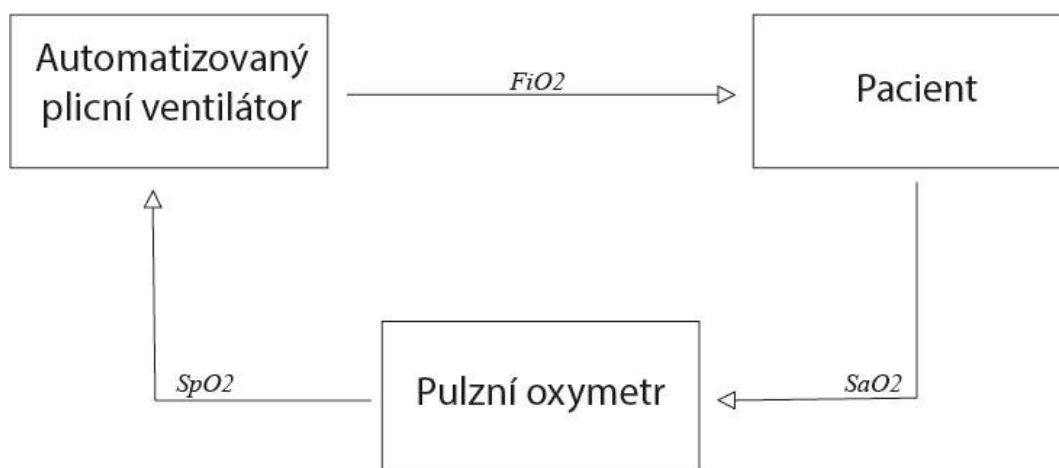
1 Úvod

Jedním z cílů moderní medicíny, který se daří uskutečňovat, je snižování novorozenecké úmrtnosti. Posledních deset let se novorozenecká mortalita dětí narozených bez vrozených vývojových vad (dále VVV) pohybuje kolem jednoho promile. U dětí narozených s VVV je to o něco více, pohybuje se zde kolem hodnoty jeden a půl promile [1]. Šance novorozence na přežití záleží na mnoha faktorech, zejména na gestačním věku, porodní váze nebo zralosti plic [2] [3].

Gestační věk je doba od posledního menstruačního cyklu matky k porodu (či k nějakému definovanému okamžiku před porodem) a zpravidla se udává v týdnech [4].

Předčasně narození novorozenci mají často zdravotní problémy. Jedním z častých jevů u velmi nedonošených dětí je nedostatečná či zcela absentující schopnost samostatného dýchání. V případě insuficientní oxygenace plic nedonošených novorozenců je třeba jim s výměnnou plynů pomoci. V současnosti pomáhá tento problém lékařům zastat zdravotnický prostředek plicní ventilátor. Plicní ventilátor umožňuje stabilizovat pacienta, který není schopen si zajistit dostatečnou výměnu životně důležitých plynů sám. Na trhu se samozřejmě setkáváme s velkým množstvím různých systémů od mnoha výrobců. Jedním z pozorovatelných trendů posledních desetiletí je snaha o automatizaci plicní ventilace.

Automatizace plicní ventilace spočívá ve schopnosti systému nastavovat a přizpůsobovat ventilační parametry bez přičinění člověka. Jedním z těchto parametrů bývá i frakce kyslíku v inspirační směsi použité k ventilaci pacienta, která je nastavována zpětnovazebními mechanismy v závislosti na hodnotě krevní saturace kyslíkem (SpO_2) nebo na tlaku oxidu uhličitého na konci výdechu ($EtCO_2$).



Obrázek 1.1: Schéma principu automatizovaného plicního ventilátoru (dále APV).
Upraveno a převzato z: [5]

Existuje převodní vztah mezi parciálním tlakem kyslíku v krvi a okamžitou hodnotou saturace krve. Nazývá se disociační křivka a její tvar je silně závislý na poměrném zastoupení dvou hlavních bílkovinných struktur zodpovědných za transport kyslíku po těle. Jedná se o hemoglobin dětský (HbF) a hemoglobin dospělý (HbA).

Tvar disociační křivky je však ovlivněn řadou dalších veličin a může se znatelně měnit. Tím bude docházet ke změně hodnoty SpO_2 i při konstantní úrovni FiO_2 a jiných standardně nastavovaných ventilačních parametrů. Právě vlivy těchto podmínek automatické plicní ventilátory často nezohledňují. Bude tedy navrhnout model disociační křivky zohledňující zejména vliv gestačního věku novorozence (více o gestačním věku v kapitole 1.2).

V některých případech nedonošených jedinců je optimálním řešením krevní transfuze [3]. Jednou z indikací pro krevní transfuzi může být například anémie [6] (česky chudokrevnost), což je stav, při kterém je v krvi pacienta nedostatečné množství hemoglobinu. Je pochopitelné, že novorozenečtí pacienti, kteří krevní transfuzi potřebují, nemohou dostat odpovídající krev. Krev, kterou při transfuzi obdrží, je krev dospělých dárců, tedy krev obsahující převážně dospělý hemoglobin (HbA).

1.1 Ventilační systémy

Konkrétním příkladem automatického plicního ventilátoru může být systém *CLiO₂* (CareFusion, San Diego, USA). Systém snímá hodnotu *SpO₂* a podle ní vyhodnocuje frakci kyslíku ve směsi, kterou pacient dýchá. Vstupními parametry systému jsou pouze minimální a maximální hodnoty saturace a saturace okamžitá. Systém koriguje hodnotu *FiO₂* tak, aby byla hodnota okamžité *SpO₂* co nejbližší průměru saturace mezi maximální a minimální hodnotou [7]. Samozřejmostí je také možnost manuálního nastavení běžných ventilačních parametrů, jakými jsou například dechový objem, dechová frekvence, doba inspirační pauzy a další.

Na trhu se však vyskytují i automatické plicní ventilátory sledující vícero faktorů. Jako příklad poslouží přístroj INTELLiVENT-ASV (Hamilton medical AG, Bonaduz, Švýcarsko). Hlavními vstupními veličinami je však krevní saturace kyslíkem a parciální tlak vydechovaného oxidu uhličitého. Tyto hodnoty jsou směrodatné pro lékaře při nastavování ventilačních parametrů v závislosti na pacientově stavu a druhu léčby. Každý dechový cyklus se dělí na dvě části. V první části systém dodá organismu potřebné množství kyslíku. Tato část cyklu se nazývá inspirace a je charakterizována velikostí parciálního tlaku kyslíku ve směsi a také objemem vdechovaného plynu. Druhá část cyklu bývá označována jako expirace a jde v ní především o ventilaci oxidu uhličitého ven z pacientova těla. Je charakterizována veličinou *EtCO₂*, která udává parciální tlak oxidu uhličitého na konci výdechu [8].

Nejdůležitější veličinou, jak lékařem zadávanou, tak přístrojem měřenou, zůstává krevní saturace kyslíkem. Pouze hodnota krevní saturace je však k efektivní léčbě nedostačující, jelikož je závislá na řadě faktorů, které ji značně ovlivňují. Důležitými vlivy jsou zejména teplota, pH [9] či stáří novorozence [10].

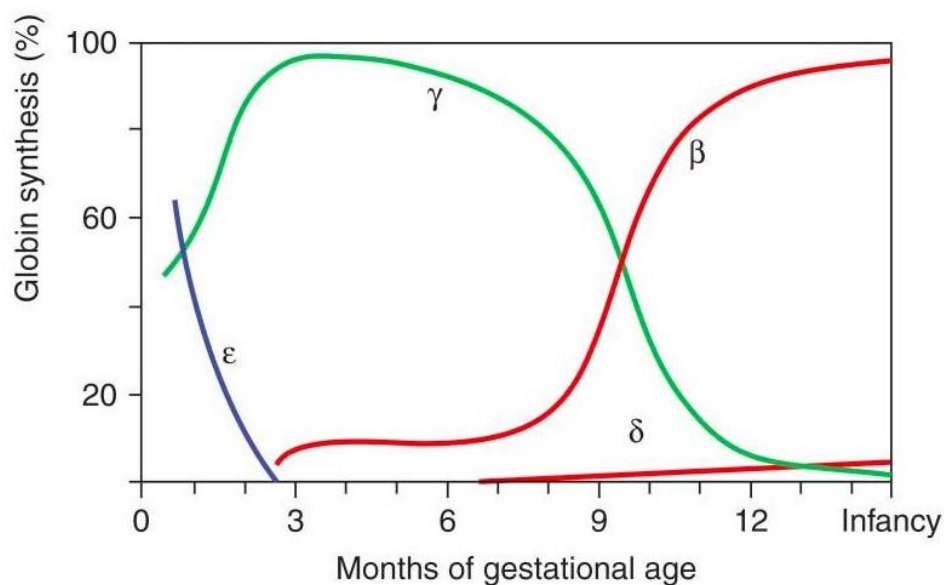
Hodnota krevní saturace však nemůže být příliš vysoká po delší dobu. U novorozenců může docházet k nedokonalému vývoji plicních alveolů nebo také k různým druhům retinopatií. Cílená hodnota *SpO₂* se vždy odvíjí od konkrétního stavu pacienta [11].

Saturaci i celkový tvar disociační křivky ovlivňuje také Bohrův efekt. Bohrův efekt je silně závislý na aciditě či bazicitě prostředí a také na koncentraci

oxidu uhličitého v prostředí. Jedná se vlastně o chemickou reakci mezi oxidem uhličitým a vodou v krvi za tvorby kyseliny dihydrogen uhličitý, která ovlivňuje výsledné pH. Bohrov efekt lze popsat Bohrovým koeficientem a zahrnout ho do příslušných matematických rovnic [12].

1.2 Gestační věk

Gestační věk je doba od posledního menstruačního cyklu matky před otěhotněním a obvykle se udává v týdnech. Gestační stáří jedince při porodu má silný vliv na poměrné zastoupení dvou hlavních struktur hemoglobinu zkoumaných v této práci (dospělého hemoglobinu HbA a fetálního hemoglobinu HbF). V rané fázi vývoje plodu převládá produkce hemoglobinu dětského. Kolem devátého měsíce gestačního věku se produkce dětského a dospělého hemoglobinu srovnává a kolem dvanáctého měsíce gestačního věku už organismus produkuje řádově více molekul dospělého hemoglobinu než hemoglobinu dětského [13].



obrázek 1.1: Průběh syntézy hemoglobinných struktur (β pro HbA a γ pro HbF) v závislosti na gestačním stáří. Převzato a upraveno z: [13]

Na obrázku 1.1 je v kontextu této práce důležitá červená a zelená křivka. Červená křivka (označena jako β) reprezentuje poměrnou syntézu dospělého hemoglobinu (HbA) v závislosti na čase a křivka zelená (označena jako γ) reprezentuje poměrnou syntézu hemoglobinu dětského (HbF).

V minulosti proběhla už řada výzkumů zabývajících se analýzou krevních vzorků novorozenců. Vědci se zaměřovali na různé parametry, od pohlaví přes porodní hmotnost, porodní váhu, socioekonomickou třídu či etnickou příslušnost až po parametry typu množství užívaných tabákových výrobků matkou před otěhotněním [14].

Jedním ze způsobů, jak získat z krevního vzorku informaci o zastoupení jednotlivých typů hemoglobinu, je laboratorní chromatografické vyšetření. Touto metodou, přesněji tedy metodou Biorex 70 chromatography, bylo analyzováno 44 vzorků krve. Vzorky byly odebrány matkám z pupeční šňůry a rozděleny do kategorií v závislosti na gestačním věku plodu. Kategorie byly vytvořeny pouze dvě, a to sice kategorie dětí narozených předčasně a kategorie dětí narozených v termínu. Data relevantní k mé práci prezentuji v tabulce číslo 1.1 níže [15].

Tabulka 1.1: Percentuální zastoupení dospělého a dětského hemoglobinu. Převzato z: [15]

Gestační věk (týdny)	Počet vorků	HbF (%) \pm 1 SD	HbA (%) \pm 1 SD
27-36	15	90,8 \pm 5,1	8,4 \pm 4,3
37-41	29	80,1 \pm 7,0	15,8 \pm 5,1

Další významnou studií zabývající se analýzou hemoglobinných složek krve je americký výzkum ze začátku 21. století. Ke sběru dat o poměrných zastoupeních fetálního a dospělého hemoglobinu byla použita vysokoúčinná kapalinová chromatografie. Zajímavými faktory zkoumanými v této studii jsou například intenzita kouření tabákových výrobků matek před otěhotněním, zvýšení hmotnosti matek za období těhotenství či placentární insuficience. Ve studii byl zobrazen pouze sloupcový graf zastoupení fetálního hemoglobinu, číselné hodnoty jsem z něj musel extrahovat pomocí webového programu [16] a nedisponuji tedy žádným statistickým údajem jako je například často užívaná směrodatná odchylka (SD). Pro

tuto část mého projektu jsou však hodnoty bez uvedené SD dostačující. Zastoupení fetálního hemoglobinu je prezentováno v tabulce číslo 1.2 [15].

Tabulka 1.2: Percentuální zastoupení dospělého a dětského hemoglobinu. Převzato z: [14]

Gestační věk (týdny)	Počet vorků	HbF (%)
35	15	81,6
36	15	78,3
37	37	77,4
38	105	74,7
39	168	73,2
40	196	71,4
41	82	70,1
42	15	69,2

Koncentrace hemoglobinu v krvi se dá měřit po přidání vhodných chemických činidel a centrifugaci také spektrofotometricky. Tuto metodu zvolil univerzitní tým z německého Mnichova. Studie byla provedena na 70 novorozencích, kteří byli rozděleni do 3 kategorií dle gestačního věku. Zkoumána byla především koncentrace fetálního a dospělého hemoglobinu. Oproti jiným studiím se zabývali také hemoglobinem HbA₂. Je to molekula dospělého hemoglobinu s více rozvětvenou molekulovou strukturou než je běžný HbA. Data jsou prezentována v tabulce níže [17].

Tabulka 1.3: Percentuální zastoupení dospělého a dětského hemoglobinu. Převzato z: [17]

Gestační věk (týdny)	Počet vorků	HbF (%) ± 1 SD	HbA (%) ± 1 SD
28-31	12	84,4 ± 6,7	15,6 ± 6,7
32-36	30	80,4 ± 8,4	19,5 ± 8,3
37-41	28	78,2 ± 8,0	21,6 ± 8,0

Pro mou práci je velmi důležitá studie provedená začátkem devadesátých let minulého století. Významná je především velikostí reprezentativního výběru. Dohromady 6041 vzorků novorozenecké krve bylo podrobena laboratorní analýze a rozděleno do devíti kategorií podle gestačního stáří jedinců. Autoři studie se snažili zobrazit vliv pohlaví novorozence na množství dospělého hemoglobinu, pro potřebu mé práce si však dovolím kategorie zobecnit a vztáhnout je pouze ke

gestačnímu věku. Data o procentuálním zastoupení dospělého hemoglobinu jsou uvedena níže [3].

Tabulka 1.4: Procentuální zastoupení dospělého hemoglobinu. Převzato a upraveno z: [3]

Gestační věk (týdny)	Počet vorků	HbA (%) \pm 1 SD
<34	64	12,7 \pm 12,8
34-35	113	11,6 \pm 6,1
36	186	12,9 \pm 4,1
37	488	14,6 \pm 6,0
38	971	16,1 \pm 5,4
39	1583	18,3 \pm 6,8
40	1531	20,3 \pm 6,8
41	975	22,0 \pm 7,1
>41	130	22,7 \pm 8,1

Nejvhodnější v současné situaci by bylo sloučení provedených studií do jednoho početnějšího výběru. Toto řešení je však nevhodné ze dvou důvodů. Za prvé, sloučit data naměřená za jiných podmínek, případně zohledňující jiné parametry a podmínky, není příliš vhodné. A za druhé, bych takovým sdružením jednotlivých výběrů do jednoho přišel o celkem podrobné rozdělení (co se gestačního věku týče) některých výzkumů. Vybral jsem si tedy dvě studie, které mi přináší nejužitečnější data. Jedná se určitě o hodnoty z tabulky 1.4, které mají ze všech dostupných výběrů nejvyšší počet vzorků. Dalším vhodným výběrem je tabulka 1.2, která také splňuje kritérium citlivého rozdělení odebraných vzorků dle gestačního věku s co nejmenším krokem. V obou zvolených výběrech je rozdíl mezi jednotlivými zralostními skupinami jeden týden, což se jeví jako nejvhodnější.

1.3 Cíle práce

Hlavním cílem práce je vytvoření matematického popisu disociační křivky novorozence v závislosti na gestačním týdnem novorozence a dílčím cílem je získání matematického popisu disociační křivky pro dospělý a fetální hemoglobin. Výsledná disociační křivka je vytvořena na základě poměrného zastoupení fetálního a dospělého hemoglobinu. Výsledná křivka bude porovnána s údaji z klinické praxe získaných analýzou krevních vzorků předčasně narozených novorozenců.

Pro zobrazení výsledných modelovaných křivek bude vytvořena aplikace, kde bude možné vybrat zdrojová data a gestační věk novorozence. Vstupními parametry modelu budou pouze gestační věk a výběr převodní charakteristiky, výstupními údaji pak bude matematický popis a graf disociační křivky.

2 Metody

2.1 Realizace disociační křivky novorozence

Pro přiblížení problematiky zobrazím disociační křivku dospělého člověka a disociační křivku novorozence. K tvorbě obecné disociační křivky dospělého člověka použiji vztah [18]:

$$SpO_2 = \frac{100 \cdot (p_{O_2}^3 + 2,667 \cdot p_{O_2})}{p_{O_2}^3 + 2,667 \cdot p_{O_2} + 55,47} \quad (1)$$

Matematický vztah (1) charakterizuje disociační křivku průměrného zdravého dospělého člověka za normální teploty lidského těla (37 °C) a normálního pH (7,4). Uvažujeme-li o využití vztahu (1) k tvorbě disociační křivky zdravého novorozence, dá se použít přiblížení popsané doktorem Severinghausem. Jde o připodobnění disociační křivky v termínu narozeného novorozence disociační křivce dospělého člověka při pH krve rovno 7,6. Běžná hodnota pH zdravého organismu se pohybuje v intervalu od 7,35 do 7,45 [19]. Pro posuv křivky v závislosti na změně pH byl použit vztah [20]:

$$\delta \log p_{O_2} = -k_1 \cdot \delta pH. \quad (2)$$

Graficky budou tyto křivky prezentovány v kapitole 3.1. Obecná disociační křivka.

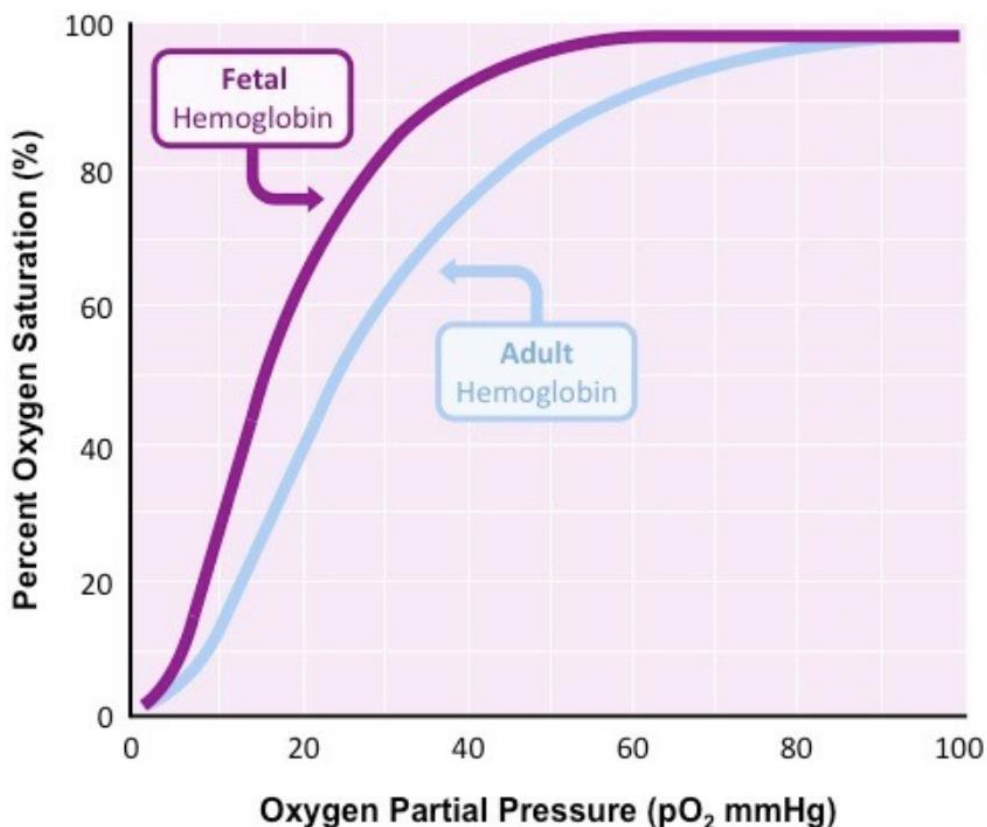
2.2 Práce s daty z provedených studií

V provedených studiích týkajících se analýzy hemoglobinných látek v krvi je často rozdíl ve zkoumaných parametrech. Další skutečností znemožňující soustředit všechna data z kapitoly 1.2 do jednoho velkého výběru jsou například použité měřicí metody, které se každou dekádu zpřesňují a zlepšují. Další neopominutelnou skutečností je, že se naměřená poměrná zastoupení jednotlivých hemoglobinů liší. Nutné je však poznamenat, že trend klesající koncentrace HbF a stoupající koncentrace HbA s rostoucím gestačním stářím je patrný v každém z výběrů.

Nabízí se tedy tvorba modelu, kde si bude moci uživatel zvolit, na základě jaké převodní tabulky (viz kapitola 1.2) se budou zadaná data vyhodnocovat. Nejvhodnějšími výběry jsou výběry v tabulkách 1.2 a 1.4. Výběr v tabulce 1.4 má zdaleka největší množství analyzovaných vzorků. Důležité také je, že má vzorky rozděleny do skupin dle gestačního stáří s krokem pouze jeden týden, lze tak lépe aproximovat tvořené křivky v modelu. Dalším vhodným výběrem je výběr z tabulky 1.2. Nedisponuje tak početnou populací, ale také splňuje podmínku citlivého rozdělení dat do skupin s rozdílem jednoho týdne gestačního stáří. Do modelu tedy budou zahrnuty tyto dva výběry a uživateli bude umožněno si zvolit, na základě jaké převodní charakteristiky bude chtít vstupní data vyhodnocovat. Jednotlivé výběry budou označeny podle prvního uvedeného autora, výběr v tabulce 1.2 tedy bude v modelu označen jako „Cochran-Black“ a výběr v tabulce 1.4 jako „Galacteros“.

2.3 Disociační křivka dětského a dospělého hemoglobinu

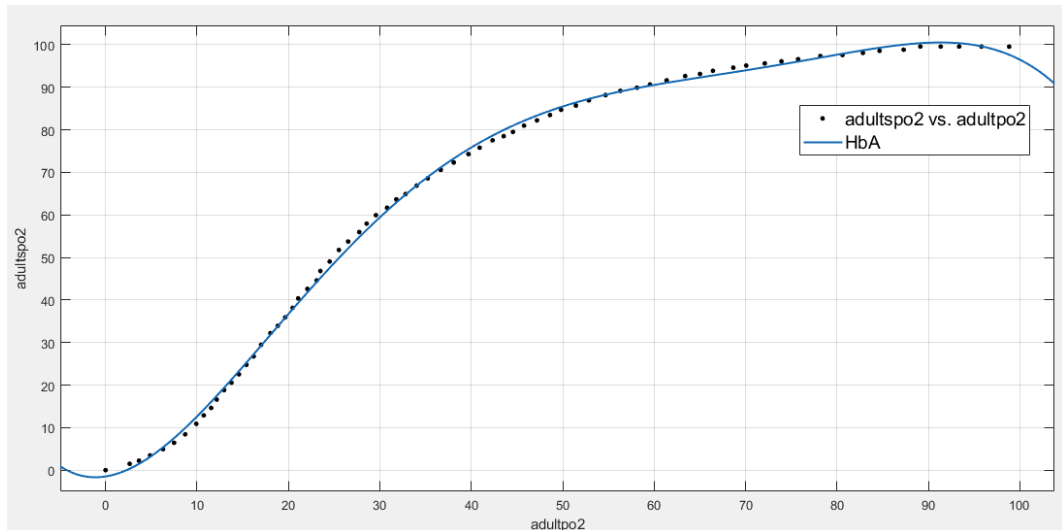
Pro získání matematické rovnice disociační křivky pro hemoglobiny HbF a HbA jsem použil následující obrázek.



Obrázek 2.1: Disociační křivka dětského a dospělého hemoglobinu. Převzato z: [21]

Obrázek jsem poté nahrál do webového programu *WebPlotDigitizer* [16], který mi umožnil získat z obrázku data ve formě dvou vektorů, kde v každém z nich byly odpovídající hodnoty zvolených bodů na disociační křivce. Hodnoty nezávisle proměnné jsou hodnotami parciálního krevního tlaku kyslíku a hodnoty závisle proměnné jsou hodnotami krevní saturace. Tyto vektory jsem poté vložil do programového prostředí *MATLAB*. Pro proložení hodnot křivkou jsem zvolil toolbox *Curve fitting*, který je vhodný právě pro obdobné účely a poskytne mi

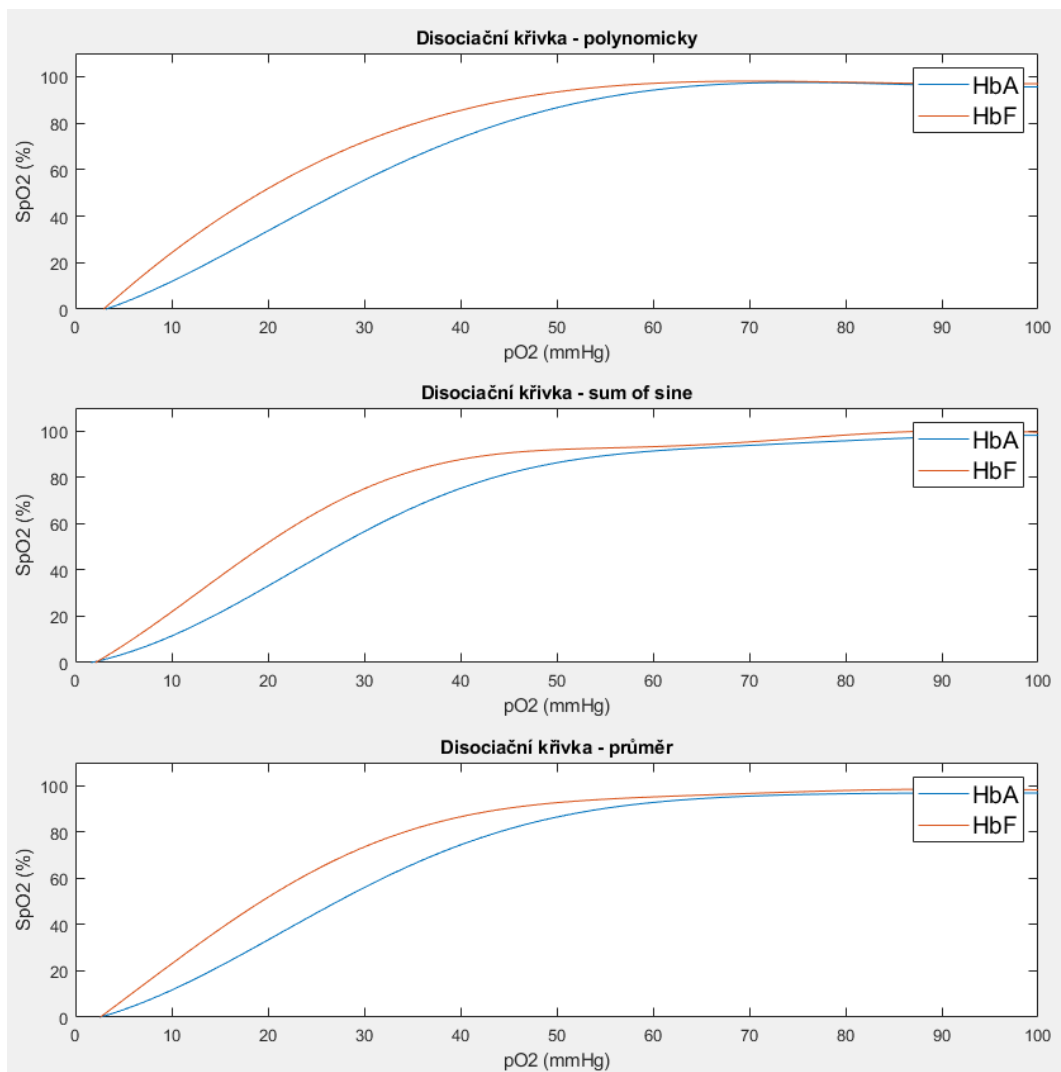
matematický popis křivky, která co nejlépe prokládá nahrané body z vektorů hodnot krevní saturace a parciálního tlaku kyslíku.



Obrázek 2.1: Ukázka proložených dat v *Curve fitting* toolboxu

Na obrázku 2.1 vidíme disociační křivku dospělého hemoglobinu HbA. Vstupní data jsou reprezentovány černými body, programem vytvořená funkce je zobrazena modrou spojitou křivkou. Celá disociační křivka obou typů hemoglobinu i s matematickým popisem je zobrazena v kapitole 3.3.

Toolbox *MATLABu* umožňuje proložit křivku různými druhy funkcí. Nejvhodnějšími typy proložení se jeví funkce polynommická či funkce skládající dohromady goniometrickou funkci sinus různých parametrů.



Obrázek 2.2: Ukázka různých druhů prokládání dat křivkou

Na obrázku 2.2 vidíme polynomické proložení (první graf shora) a proložení sinusové (druhý graf shora). Nutno zmínit, že proložení „sum of sine“ (součet funkcí sinus s rozdílnými parametry) třetího řádu, má devět koeficientů, podle kterých tvoří křivku. Polynomické proložení pátého řádu má koeficientů šest. Zobrazil jsem i variantu, kdy jsem vypočetl střední hodnotu saturace pro konkrétní hodnotu tlaku (třetí graf shora). Toto zobrazení jsem nazval „průměr“. Jeho výhodou je možnost zpřesnění křivky a tlumení oscilací, které se tvoří jak při polynomickém, tak při sinusovém prokládání. Jeho nevýhodou je pak nutnost počítání s koeficienty z obou zmíněných způsobů tvorby křivky, a tudíž jeho výpočetní náročnost. Do aplikace v *App Designeru* bude použit polynomický průběh křivky z hlediska nejnižší výpočetní náročnosti. Obrázek 2.1 slouží pouze pro zobrazení rozdílů různých způsobů prokládání křivky daty.

2.4 Konstrukce konkrétní disociační křivky

Pro konstrukci finální křivky byl použit jednoduchý algoritmus, který vykresluje křivku přesně v takové poloze mezi disociačními křivkami hemoglobinů HbA a HbF, aby to odpovídalo poměru koncentračního zastoupení hemoglobinů HbA a HbF. Matematicky se dá tato použitá idealizace vyjádřit jako:

$$hbf + hba = 1, \quad (3)$$

kde hbf je poměrné zastoupení hemoglobinu HbF vůči celkové koncentraci hemoglobinu a hba je poměrné zastoupení hemoglobinu HbA vůči celkové koncentraci hemoglobinu.

Toto řešení skýtá určité nedokonalosti, budu se jim věnovat v diskuzi (kapitola 4). Matematicky se tedy finální křivka dá vyjádřit vztahem:

$$f = f_f \cdot hbf + f_a \cdot hba, \quad (4)$$

kde f je rovnice disociační křivky (závislost SpO_2 na p_{O_2}), f_f je rovnice disociační křivky fetálního hemoglobinu HbF a f_a je rovnice disociační křivky dospělého hemoglobinu HbA.

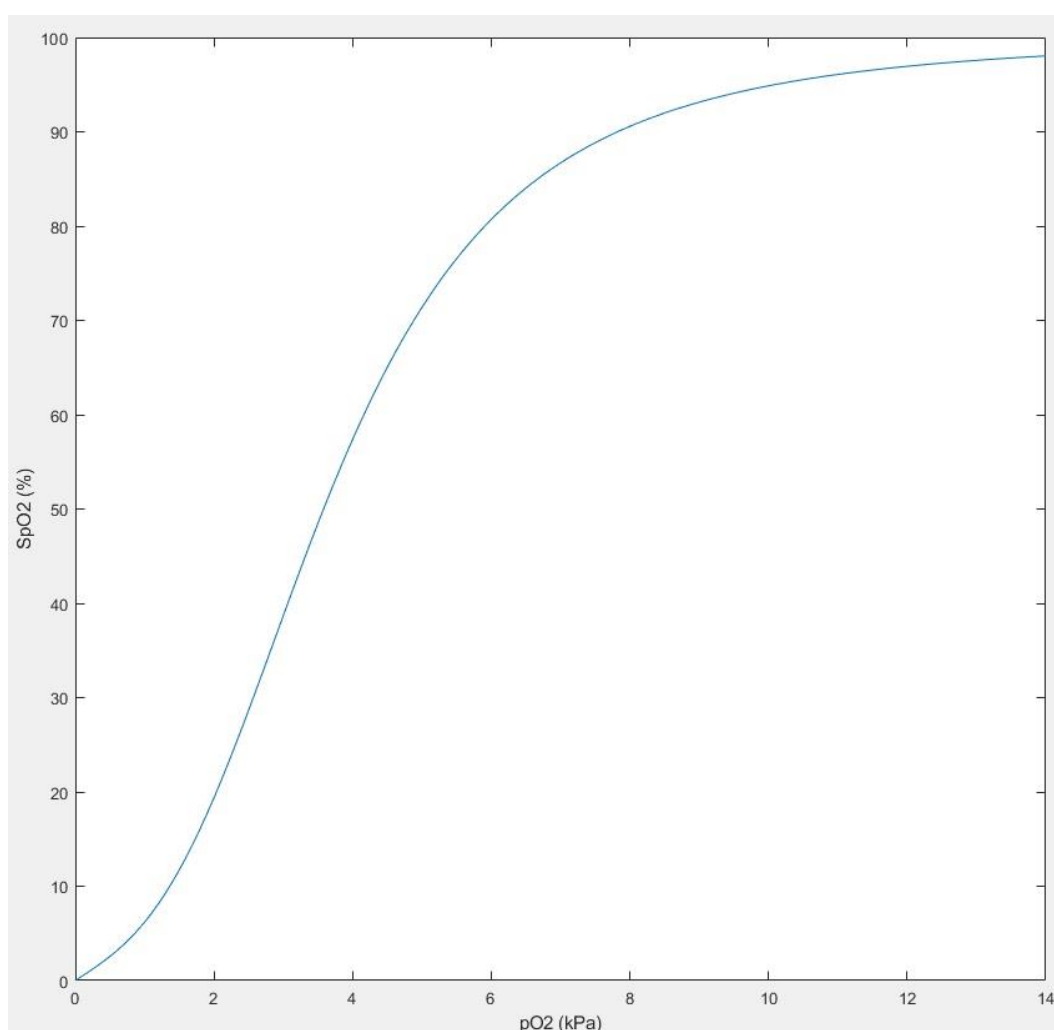
2.5 Práce s experimentálními daty

Pro účely práce byly poskytnuto osm vzorků krevní analýzy od pražských novorozeneckých pacientů. Pouze však u jednoho vzorku se podařilo získat i údaj o gestačním věku novorozence. Pro potřeby práce s tímto vzorkem byla zkonstruována disociační křivka podle převodní tabulky 1.1 a 1.3.

3 Výsledky

3.1 Obecná disociační křivka

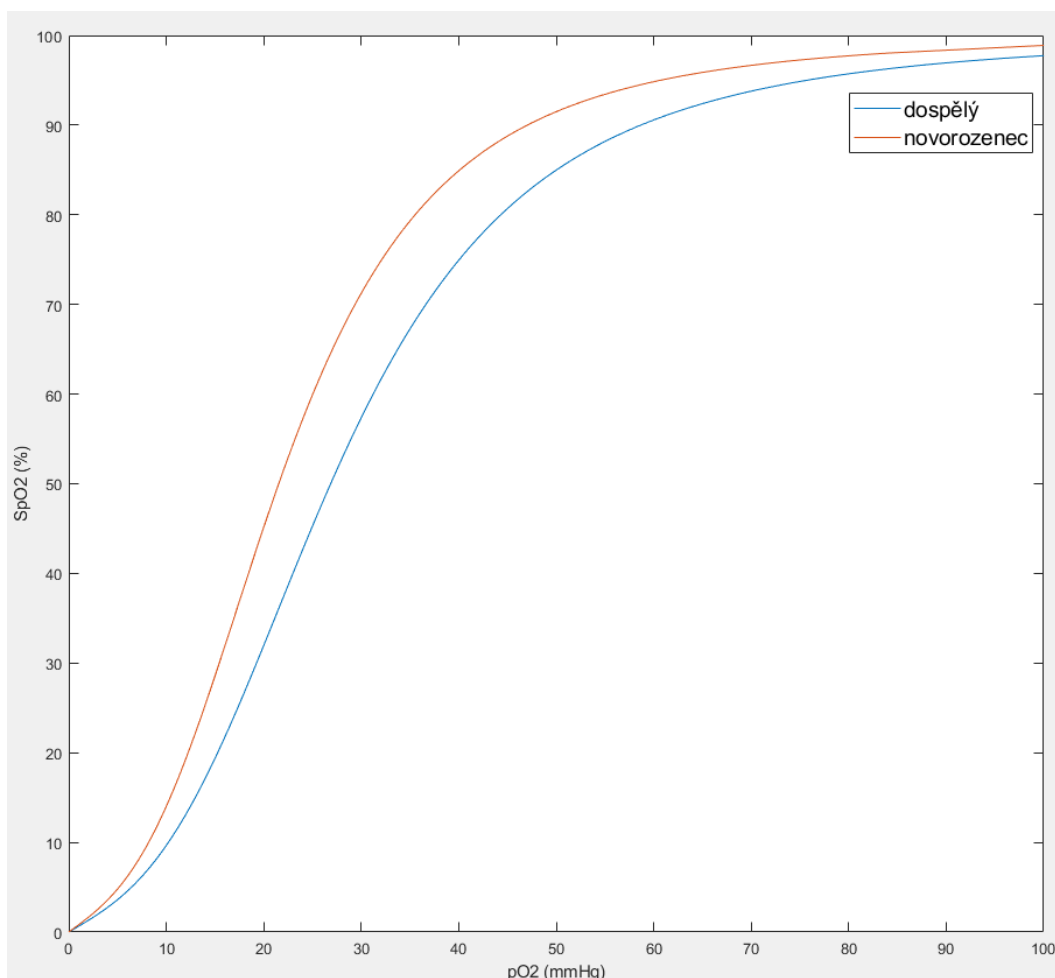
V prostředí *MATLAB* byla vytvořena disociační křivka dospělého člověka pomocí vztahu (1).



Obrázek 3.1: Disociační křivka dospělého člověka

Obrázek 3.1 byl zkonstruován podle matematického předpisu (1). Jednotkou tlaku je kPa a jednotkou saturace jsou procenta. Pro dodržení konvencí ve ventilační péči budu dále jednotky tlaku převádět na mmHg. Disociační křivka dospělého

člověka se však od disociační křivky zralého novorozence významně liší. Pro zobrazení disociační křivky novorozence byl použit vztah (2), přičemž bylo využito poznatku vysvětleného v kapitole 2.1 (dospělý s pH krve 7,6 má velmi podobnou disociační křivku jako zdravý novorozenec).



Obrázek 3.2: Disociační křivka novorozence a dospělého člověka

Oranžově je na obrázku 3.2 zobrazena disociační křivka novorozence, který má ve své krvi výrazně větší zastoupení molekul dětského hemoglobinu (HbF), který má vyšší afinitu ke kyslíku. Důsledkem toho je tedy strmější nárůst novorozenecké disociační křivky.

3.2 Disociační křivka dětského a dospělého hemoglobinu

Z obou disociačních křivek na obrázku 2.1 bylo odebráno více než osmdesát bodů. K oběma sadám hodnot hemoglobinu HbA a HbF byl přidán bod [0;0], čímž byl aproximován spojitý průběh disociační křivky od počátku souřadného systému. Následně byla získaná data (popsáno v kapitole 2.3) pomocí *MATLAB* toolboxu *Curve fitting* proložena křivkami. Obě disociační křivky byly proloženy polynomicky vyjádřenou funkcí pátého stupně. Získáváme tedy šest koeficientů pro každou z funkcí. Disociační křivka dospělého hemoglobinu (HbA) i dětského hemoglobinu (HbF) se tedy dá vyjádřit následující rovnicí:

$$Sp_{O_2} = p_1 \cdot p_{O_2}^5 + p_2 \cdot p_{O_2}^4 + p_3 \cdot p_{O_2}^3 + p_4 \cdot p_{O_2}^2 + p_5 \cdot p_{O_2} + p_6. \quad (5)$$

Parametry vystupující v rovnici (5) budu pro přehlednost značit odlišně. Parametry popisující dospělý hemoglobin budou značeny od pa_1 vzestupně dále. Parametry popisující dětský hemoglobin budou značeny od pf_1 vzestupně dále. Pro dospělý hemoglobin tedy parametry popisující rovnici (5) nabývají hodnot:

$$pa_1 = -1,556 \cdot 10^{-7}; \quad pa_2 = 4,212 \cdot 10^{-5}; \quad pa_3 = -4,028 \cdot 10^{-3}; \\ pa_4 = 0,143; \quad pa_5 = 0,337; \quad pa_6 = -1,482.$$

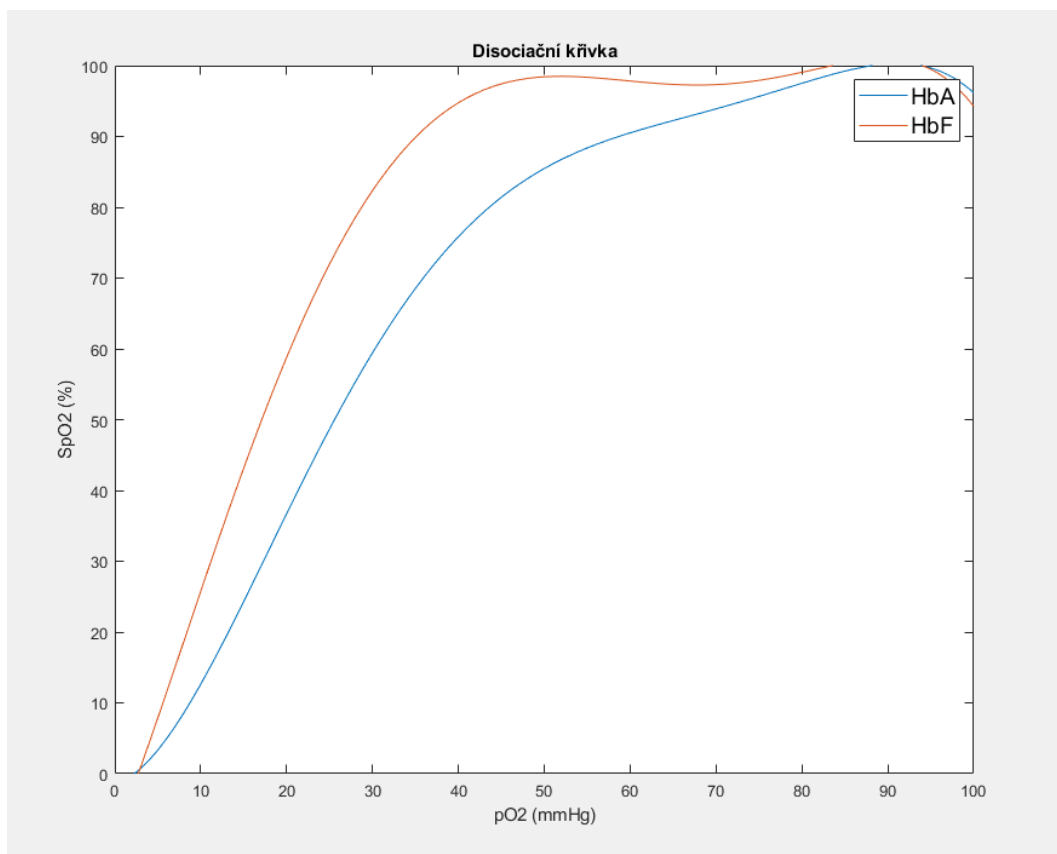
Pro hemoglobin dětský parametry popisující rovnici (5) nabývají hodnot:

$$pf_1 = -1,761 \cdot 10^{-7}; \quad pf_2 = 4,364 \cdot 10^{-5}; \quad pf_3 = -3,502 \cdot 10^{-3}; \\ pf_4 = 0,070; \quad pf_5 = 3,071; \quad pf_6 = -8,838.$$

U obou křivek byl stanoven koeficient determinace, který vyhodnocuje samotný toolbox *Curve fitting*. Koeficient determinace R^2 nabývá hodnot od nuly do jedné a vyjadřuje, jak dobře vytvořená matematická rovnice popisuje zadané body (1 znamená 100 %, tedy proložení křivky kompletně všemi body) [22].

Pro rovnici dospělého hemoglobinu (HbA) byl koeficient R^2 stanoven na 0,9991, pro rovnici fetálního hemoglobinu (HbF) byl koeficient R^2 stanoven na 0,9961.

Obě výše popsané disociační křivky jsou zobrazeny na obrázku 3.3.

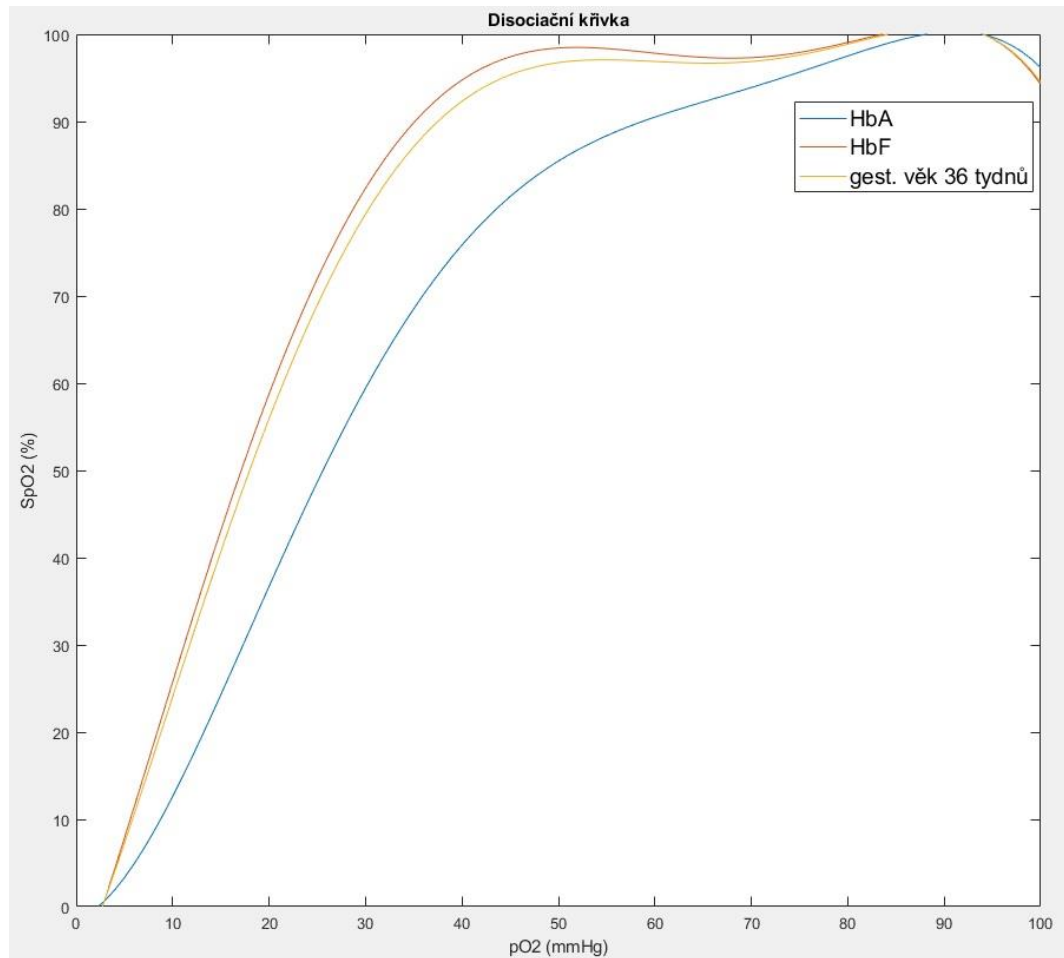


Obrázek 3.3: Disociační křivky HbA a HbF

Na obrázku 3.3 je modře zobrazena disociační křivka hemoglobinu dospělého a oranžově vyznačena disociační křivku hemoglobinu dětského.

3.3 Tvorba konkrétní disociační křivky

Disociační křivka byla vypočtena pomocí rovnice (3). Pro ilustraci je zobrazena křivka vycházející ze studie [3] v modelu označené jako „Galacteros“ a vycházející z převodní tabulky 1.4.

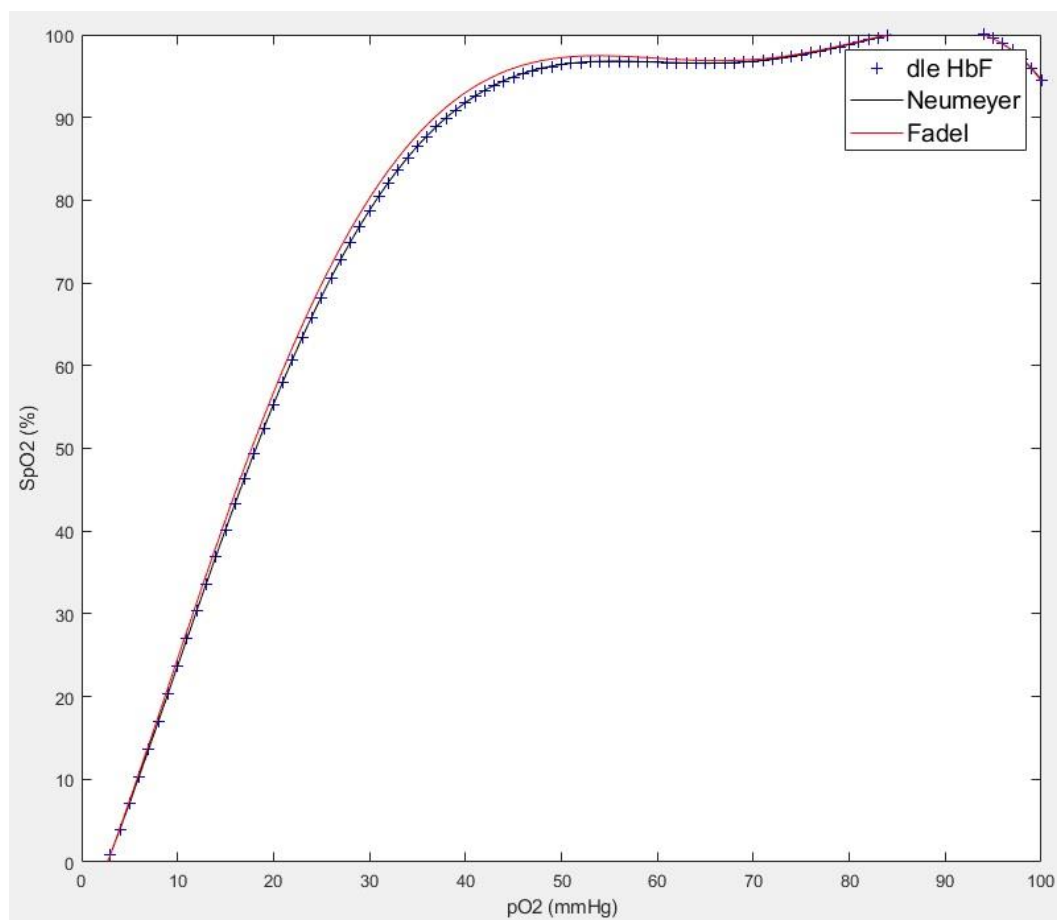


obrázek 3.4: Disociační křivka novorozence s gestačním věkem 36 týdnů

Na obrázku 3.4 je zobrazena disociační křivka novorozence narozeného v 36. týdnu těhotenství (žlutě).

3.4 Experimentální data

Byla zkonstruována disociační křivka krve podle reálně naměřených hodnot novorozenecké krve. Z laboratorního vyšetření byly získány následující informace relevantní k mé práci: gestační věk novorozence byl 28 týdnů a poměrové zastoupení dětského hemoglobinu v krvi měl rovno 84 %.

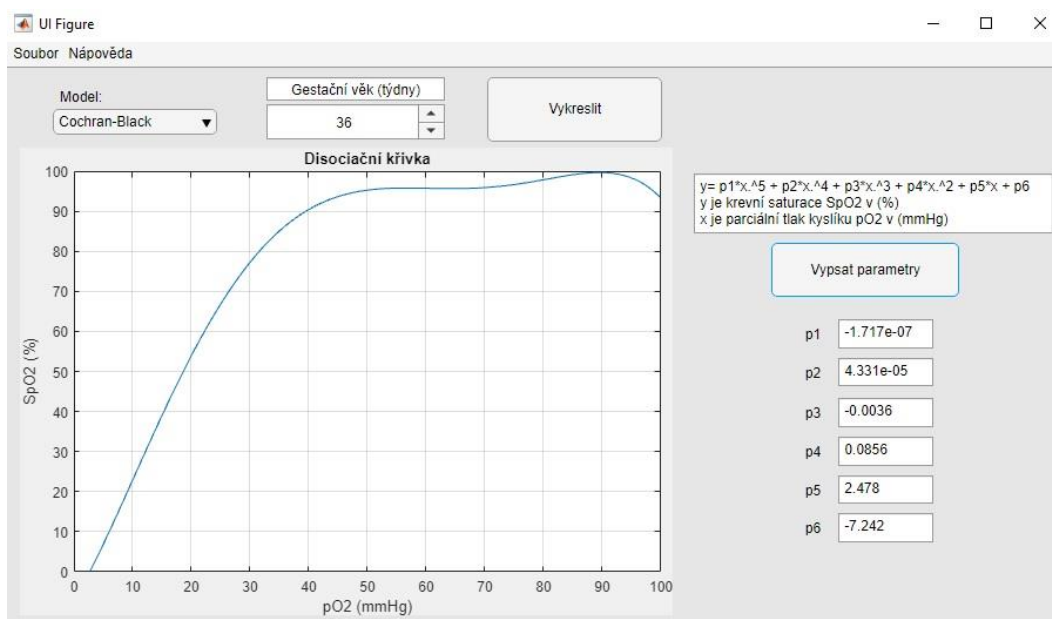


obrázek 3.5: Disociační křivka reálného vzorku

Pro konstrukci následujícího obrázku byly využity převodní tabulky 1.1 a 1.3. Opět jsem výběry označil podle prvního autora studie (tedy tabulka 1.1 označena jako „Fadel“, tabulka 1.3 jako „Neumeyer“). Na obrázku 3.5 je zobrazena disociační křivka využívající pouze informace o poměrném zastoupení hemoglobinu HbF (bodově pomocí modrých křížků), která je téměř totožná s křivkou dle „Neumeyera“ (černá) a jen velmi málo se odchyľuje od křivky využívající převodních vztahů dle „Hossama“ (červená).

3.5 Model – App designer

Model pro tvorbu disociační křivky byl vytvořen v grafickém rozhraní *App Designer*, které je součástí balíku *MATLAB* od verze R2016a. Model umožňuje uživateli vybrat si ze dvou nejvhodnějších převodních tabulek mezi gestačním věkem a poměrným zastoupením hemoglobinu HbA a HbF. Převodní tabulky jsou označeny podle prvního z autorů, tedy tabulka 1.4 je označena jako „Galacteros“ a tabulka 1.2 jako „Cochran-Black“. Dále uživatel zadá vstupní informaci o gestačním věku. Po kliknutí na příslušné tlačítko aplikace zobrazí uživateli vypočtenou disociační křivku. Dále aplikace umožňuje vypsát koeficienty popisující vytvořenou disociační křivku podle rovnice (4).



obrázek 3.5: Ukázka aplikace

Na obrázku 3.5 vidíme navržený model. Největší část aplikace zabírá okno, kde se konstruuje disociační křivka. Nad oknem s grafem křivky jsou umístěny prvky, kam uživatel zadává vstupní parametry. V pravé části je po stisku tlačítka „Vypsát parametry“ zobrazeno šest proměnných parametrů, které charakterizují konstruovanou křivku podle předpisu umístěného v pravé horní části aplikace.

4 Diskuse

Hlavním přínosem práce je vytvoření matematického popisu disociačních křivek dospělého a fetálního hemoglobinu. S využitím poznatků z provedených studií zmapovaných v kapitole 1.2 pak byl vytvořen výpočet podle rovnice (4), kterým mohu vytvořit předpis disociační křivky pro novorozence s konkrétním gestačním stářím. Úskalím tohoto způsobu výpočtu může určitě být nedostatečná analýza jiných, v krvi přítomných hemoglobinných látek. Jedná se především o hemoglobin HbA₂, kterého je však v novorozenecké krvi řádově méně než hemoglobinů HbA a HbF [23]. Do výpočtů tedy přítomnost jiných látek schopných transportovat kyslík než HbA a HbF nebyla zahrnuta. To může mít vliv na přesnost konstruovaných křivek a jejich matematických popisů.

Pro získání matematických popisů disociačních křivek pro hemoglobiny HbA a HbF jsem byl nucen kvůli absenci matematického popisu disociační křivky fetálního hemoglobinu v dostupných materiálech využít obrázku 2.1. Následné vzorkování a zpracování dvou křivek na tomto obrázku mohlo být zdrojem určité chyby zejména kvůli tloušťce zobrazených disociačních křivek. Pro disociační křivku hemoglobinu HbA je disociační křivka známa, je však žádoucí, aby hodnoty na disociační křivce obou typů hemoglobinu pocházela ze stejného zdroje, proto jsem využil obrázku 2.1. V programu pro získ vektorových dat pro pozdější zpracování v *Curve fitting toolboxu* totiž uživatel manuálně pomocí klikání myši vybírá body na křivce, které se následně ukládají do vektorové proměnné. I přes snahu klikání na pomyslný střed křivky však dochází k určité chybě.

Při porovnání údajů z klinické praxe s výstupy práce (obr.3.5) dostáváme disociační křivky, které si svým průběhem velmi dobře odpovídají. To, že si křivky odpovídají, však nepotvrzuje absolutní přesnost vykreslení. Dochází zde k jisté idealizaci, například užitím rovnice (3), a tím i k určité chybě. Nutné je ještě říci, že intervaly gestačního věku v tabulkách 1.1 a 1.3, které přísluší gestačnímu věku experimentálně získanému, jsou velmi široké. Je tedy do budoucna žádoucí provést důkladný sběr dat o gestačním věku a poměrném zastoupení hemoglobinu speciálně

u pacientů velmi nezralých, abychom získali dostatečně úzké intervaly gestačního stáří pro implementaci do aplikace.

Při vykreslování vytvořených disociačních křivek (ku příkladu hemoglobinů HbA a HbF) má křivka v limitních případech nestandardní tvar. Jedná se o počátek a pomyslný konec křivky. Disociační křivka by měla vždy vycházet z počátku, tedy z průsečíku os (krevní saturace a parciálního tlaku kyslíku), kdy každá z veličin nabývá nulové hodnoty. Na výstupech práce (obrázky 2.1, 2.2, 3.3, 3.4) křivka z počátku nevychází, což není fyzikálně možné. Krev při parciálním tlaku kyslíku vyšším než několik mmHg už nabývá řádově jednotek procentních bodů krevní saturace. Tato odchylka od reálné disociační křivky je způsobena prokládáním dat v toolboxu *Curve fitting*. Ve vstupních datech vždy byl zahrnut bod [0,0], jenže polynomický typ křivky nemůže projít všemi zadanými body. Obdobný důvod má oscilace křivky při hodnotách parciálního tlaku kyslíku nad 80 mmHg. Nutné je však zdůraznit, že tyto limitní úseky nemají pro klinické účely příliš velký význam. Při ventilaci předčasně narozených novorozenců je totiž obvykle snaha držet hodnotu krevní saturace kyslíkem mezi osmdesáti a devadesáti až devadesáti třemi procenty [24].

Do vytvořené aplikace jsem zahrnul pouze převodní tabulky 1.2 a 1.4. Disponují totiž rozlišením gestačních věků s krokem jednoho týdne. Oproti tomu převodní tabulky 1.1 a 1.3 mají vzorky sloučené do skupin dle gestačního věku. Tabulky 1.1 a 1.3 přináší informaci o poměrném zastoupení hemoglobinu pro skupiny gestačních věků o čtyřech až šesti týdnech, což už pokládám za příliš široký interval pro potřeby aplikace.

5 Závěr

Byly vytvořeny a popsány disociační křivky fetálního a dospělého hemoglobinu. Podle provedených průzkumů byly vytvořeny look-up tabulky umožňující převod gestačního věku na poměrné zastoupení hemoglobinu HbA a HbF. Následně byl vytvořen model zobrazující disociační křivku a její matematický popis v závislosti na zadaném gestačním věku.

Model disociační křivky může najít využití ve zpětnovazebních systémech plicní ventilace novorozenců, je schopen věrně vykreslit disociační křivku novorozence konkrétního disociačního věku a nahradit tím dodnes používanou disociační křivku dospělého člověka.

6 Seznam použité literatury

- [1] Základní ukazatele. *Česká neonatologická společnost* [online]. b.r. [cit. 2019-05-15]. Dostupné z: <http://www.neonatology.cz/zakladni-ukazatele>
- [2] ZLATOHLÁVKOVÁ, Blanka. *Viabilita plodu a novorozence* [online]. Praha, 2011 [cit. 2019-04-25]. Dostupné z: https://www.actualgyn.com/pdf/cz_2011_43.pdf. Diplomová práce. 1. LF UK v Praze.
- [3] GALACTEROS, F., M. GUILLOUD-BATAILLE a J. FEINGOLD. *Sex, Gestational Age, and Weight Dependancy of Adult Hemoglobin Concentration in Normal Newborns*. Francie, 1991.
- [4] Gestational age. *Embryology education and research* [online]. 1997 [cit. 2019-05-15]. Dostupné z: https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Gestational_Age
- [5] MOROZOFF, Edmund P. *MODELLING AND FUZZY LOGIC CONTROL OF NEONATAL OXYGEN THERAPY*. Kanada, 1996. Diplomová práce. Simon Fraser University.
- [6] WHYTE, Robin K a Ann L JEFFERIES. *Red blood cell transfusion in newborn infants* [online]. 2014, **19**(4), 213-217 [cit. 2019-05-15]. DOI: 10.1093/pch/19.4.213. ISSN 1205-7088. Dostupné z: <https://academic.oup.com/pch/article/19/4/213/2647241>
- [7] *Avea Auto-FiO2 Option (CLiO2) Operator's manual appendix* [online]. In: . Hoechberg, Germany, b.r., s. 22 [cit. 2019-01-10].
- [8] INTELLiVENT-ASV english guide. *Hamilton Medical* [online]. Bonaduz, Switzerland, 2016 [cit. 2019-01-10]. Dostupné z: <https://www.hamilton-medical.com/en/Solutions/INTELLiVENT-ASV.html>
- [9] KELMAN, G. Richard. *Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation*. Leeds, England, 1966. University of Leeds.
- [10] WILSON, Kumanan, Steven HAWKEN, Malia MURPHY et al. *Postnatal prediction of gestational age using newborn fetal hemoglobin levels*. Ottawa, Canada, 2016. University of Ottawa, Ottawa Hospital Research Institute.
- [11] WILINSKA, Maria, Thomas BACHMAN, Janusz SWIETLINSKI, Maria KOSTRO a Marta TWARDUCH-DROZD. *Automated FiO2-SpO2 control system in Neonates requiring respiratory support: a comparison of a standard to a narrow SpO2 control range*. Warsaw, Poland, 2014. The Medical Centre of Postgraduate Education.

- [12] SIGGAARD-ANDERSEN, Ole, Peter WIMBERLEY, Ivar GOTHGEN a Mads SIGGAARD-ANDERSEN. *A mathematical model of the hemoglobin-oxygen dissociation curve of human blood and of the oxygen partial pressure as a function of temperature*. Herlev, Denmark, 1984. University of Copenhagen.
- [13] SANKARAN, V. G. a S. H. ORKIN. The Switch from Fetal to Adult Hemoglobin. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2013, **3**(1), 011643-011643. DOI: 10.1101/cshperspect.a011643. ISSN 2157-1422. Dostupné také z: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a011643>
- [14] COCHRAN-BLACK, Diana L., Linda D. COWAN a Barbara R. NEAS. The Relation Between Newborn Hemoglobin F Fraction and Risk Factors for Sudden Infant Death Syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 2000, (125), 6.
- [15] FADEL, Hossam E. a E.C. ABRAHAM. Minor fetal hemoglobins in relation to gestational age*****. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1981, **141**(5), 704-708. DOI: 10.1016/S0002-9378(15)33315-9. ISSN 00029378. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937815333159>
- [16] *WebPlotDigitalizer* [online]. b.r. [cit. 2019-05-15]. Dostupné z: <https://apps.automeris.io/wpd/>
- [17] NEUMEYER, P. a K. BETKE. Haemoglobin A2 in newborn infants of different maturity. *European Journal of Pediatrics*. 1987, **146**(6), 598-600. DOI: 10.1007/BF02467363. ISSN 0340-6199. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/BF02467363>
- [18] LUMB, Andrew. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 7. Leeds: Elsevier, 2010. ISBN 978-0-7020-2996-7.
- [19] SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka: překlad 8. německého vydání*. 4. české vydání. Praha: Grada Publishing, 2016. ISBN 978-802-4742-717.
- [20] SEVERINGHAUS, John W. *Blood gas calculator*. San Francisco, California, 1966. University of California School of Medicine.
- [21] Oxygen Dissociation Curve. *Bioninja* [online]. b.r. [cit. 2019-05-15]. Dostupné z: <http://ib.bioninja.com.au/options/option-d-human-physiology/d6-transport-of-respiratory/oxygen-dissociation-curve.html>
- [22] Coefficient of determination. *Statistics How To* [online]. b.r. [cit. 2019-05-15]. Dostupné z: <https://www.statisticshowto.datasciencecentral.com/probability-and-statistics/coefficient-of-determination-r-squared>

- [23] TAN, G B, T C AW, R A DUNSTAN a S H LEE. Evaluation of high performance liquid chromatography for routine estimation of haemoglobins A2 and F. *Journal of Clinical Pathology*. 1993, **46**(9), 852-856. DOI: 10.1136/jcp.46.9.852. ISSN 0021-9746. Dostupné také z: <http://jcp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jcp.46.9.852>
- [24] CHANG, . Optimal oxygen saturation in premature infants. *Korean Journal of Pediatrics*. 2011, **54**(9). DOI: 10.3345/kjp.2011.54.9.359. ISSN 1738-1061. Dostupné také z: <http://kjp.or.kr/journal/view.php?doi=10.3345/kjp.2011.54.9.359>

Příloha A: Obsah přiloženého CD

1. Abstract_EN.pdf
2. Abstrakt_CZ.pdf
3. Aplikace.mlapp
4. Bakalářská práce.pdf
5. Klíčová slova.pdf
6. Zadání BP.pdf