

MTA Doktori Értekezés Tézisei

**A lélegeztetőgépek működésének és beteggel való kölcsönhatásainak vizsgálata újszülötteknél “big data” megközelítésben**

**Dr Bélteki Gusztáv**

Cambridge University Hospitals NHS Trust,  
Cambridge, Nagy-Britannia

Peter Cerny Alapítvány a Beteg Koraszülöttek gyógyításáért,  
Budapest



Budapest

2023

## Tartalom

1. Bevezetés	4
2. Általános cél és konkrét célkitűzések	9
2.1 Általános cél	9
2.2. Konkrét célkitűzések	9
3. Módszerek	11
3.1. A vizsgálatban résztvevő betegek	11
3.2. Adatgyűjtés	12
3.3. Adatfeldolgozás és elemzés	14
4. Eredmények	16
4.1. A lélegeztetőgépek működésének vizsgálata	16
4.1.1. A légzéstérfogat és az egyéb lélegeztetési paraméterek stabilitása	16
térfogatgarantált lélegeztetés során	
4.1.1.1. Az újszülött intenzív osztályon (NIC)	16
4.1.1.2. Újszülöttek transzportja során	17
4.1.1.3. Hipoxiás-iszkémiás enkefalopátiában szenvedő újszülöttekben	18
4.1.1.4. Igen alacsony belégzési csúcsnyomást igénylő újszülötteknél, volumengarantált lélegeztetés során	19
4.1.2. A megengedett maximális belégzési csúcsnyomás hatása a lélegeztetőgép működésére	20
4.1.3. A nyomásemelkedési idő hatása a lélegeztetőgép paramétereire	22
4.1.4. A lélegeztetőgép működése térfogatgarantált magas frekvenciájú oszcillációs lélegeztetés (HFOV-VG) során	23
4.1.5. A szén-dioxid diffúziós koefficiens (DCO <sub>2</sub> ) értékelése magas frekvenciájú oszcillációs lélegeztetés során	24
4.1.6. A mentőautó gyorsulásának és rezgésének hatásai a lélegeztetőgép teljesítményére	26
4.2. Az újszülött lélegeztetőgép riasztásainak elemzése	27
4.3. Az újszülött lélegeztetőgép hullámformáinak és hurkainak számítógépes elemzése	29
5. Megbeszélés	32
5.1. Az újszülött lélegeztetőgép működésének vizsgálata	32

5.1.1. Általános megfontolások	32
5.1.2. A konkrét eredmények megvitatása	34
5.2. A lélegeztetőgép riasztásai	39
5.3. Az újszülött lélegeztetőgép hullámformáinak és hurkainak számítógépes elemzése	41
5.4. Jövőbeli irányok	43
6. A dolgozat legfontosabb eredményei	48
7. Publikációs lista	51
7.1. A jelen értekezésben szereplő publikációk	51
7.2. A PhD értekezés óta megjelent egyéb publikációk	52
7.3. A PhD értekezésben szereplő publikációk	55
8. Scientometria	56
9. Köszönetnyilvánítás	57

## 1. Bevezetés

A nem-invazív légzéstámogatás és a kevésbé invazív surfactans kezelés terén a közelmúltban elért eredmények ellenére a gépi lélegeztetés továbbra is fontos terápia maradt az újszülött intenzív osztályokon. Az újszülöttek számára eredetileg a hatvanas-hetvenes években kifejlesztett lélegeztetőgépek kezdetben egyszerű, csak mechanikus részekből álló, nyomás alatt lévő orvosi gázokkal működtetett, elektromos áramot nem igénylő eszközök voltak. A modern lélegeztetőgépek ezzel szemben számítógépekkel és érintőképernyős kijelzőkkel vannak ellátva. Érzékelik a betegből származó jeleket és reagálnak azokra, és adaptív lélegeztetési módokat tesznek lehetővé. Minden előnyük mellett az összetett lélegeztetőgép-képernyők és az adaptív lélegeztetési módok a modern gépek használatát jelentősen megnehezítették a klinikusok számára. A gép által megjelenített adatokat és trendeket a klinikusok gyakran hagyják figyelmen kívül, az új és komplex lélegeztetési módokat pedig sokszor nem is használják. Számos adaptív lélegeztetési mód használatára amúgy is csak korlátozott bizonyítékok állnak rendelkezésre, mivel ezekre vonatkozóan még nem történtek magas minőségű klinikai vizsgálatok.

Az újszülöttek lélegeztetése során leggyakrabban használt két adaptív funkció a lélegeztetőgép befűvásaibanak szinkronizálása a beteg spontán légzéskísérleteivel, valamint a gép befűvási csúcnyomásainak hozzáigazítása a légzésfiziológiai változásokhoz és a csecsemő légzéskezdeményeihez. A térfogat garantált lélegeztetés, más néven volumen garancia (VG) biztosítása során a lélegeztetőgép az áramlásérzékelő eszköz adatainak integrálásával számítja ki az egyes légzész ciklusok során kilélegzett gázok térfogatát, és a következő befűvás belélegzési csúcnyomását úgy állítja be, hogy a kilélegzési térfogat a lehető legközelebb legyen a klinikusok által meghatározott célértékhez.

Metaanalízisek alapján a szinkronizált lélegeztetés alkalmazása újszülötteknél lerövidíti a gépi lélegeztetés időtartamát és csökkenti a légmell kockázatát. Nem bizonyított azonban, hogy befolyásolja-e a hosszú távú klinikai kimenetelt. A metaanalízisekbe bevont tanulmányok egy része azonban viszonylag régi, kevésbé érzékeny áramlásérzékelőkkel és kevésbé kifinomult triggerelő algoritmusokkal rendelkező lélegeztetőgép modelleket használt. A nyomásvezérelt lélegeztetéssel összehasonlítva a VG stabilabb légzési térfogatokat és parciális szén-dioxid ( $p\text{CO}_2$ ) szinteket biztosít,

valamint rövidebb ideig tartó gépi lélegeztetéssel és kevesebb szövődménnyel (légmellel) jár. Ezen túlmenően a VG használata javítja a hosszú távú kimenetelt. Tértfogatgaranciával lélegeztetett újszülöttekben alacsonyabb a halálozás, és ritkábban fordulnak elő hosszútávú szövődmények, mint például a bronchopulmonális diszplázia, súlyos intraventrikuláris vérzés és a periventrikuláris fehérállományi elváltozások.

A fenti előnyök miatt a térfogatgarantált lélegeztetést egyre gyakrabban alkalmazzák újszülött intenzív osztályokon (NIC). Ugyanakkor a VG rutinszerű klinikai ellátásba való bevezetését késlelteti, hogy a neonatológusok még nem ismerik eléggé ezt az összetett lélegeztetési módot és nem biztosak abban, hogy különböző klinikai helyzetekben milyen céltérfogatot állítsanak be. Tovább nehezíti a VG használatát, valamint a lélegeztetőgép paramétereinek és működésének értékelését az endotracheális tubus körüli levegőszökés, vagy más néven szivárgás (leak), valamint a maximálisan megengedett belégzési csúcsnyomás ( $P_{max}$ ) és a nyomásemelkedési idő megválasztása, amelyek hatásait eddig nem vizsgálták szisztematikusan. Az újszülött erőteljes spontán légvételeinek a VG algoritmusra gyakorolt hatásáról szintén nincsenek tanulmányok, és nem vizsgálták a térfogatgaranciát újszülöttek sürgősségi transzportja során sem. A közelmúltban számos modern lélegeztetőgépen a nagyfrekvenciájú oszcillációs lélegeztetés (HFOV) során is lehetővé vált a térfogatgarancia (HFOV-VG) alkalmazása. Ezt a módot is egyre gyakrabban alkalmazzák a rutin klinikai ellátásban, noha erről nagyon kevés és korlátozott klinikai bizonyíték áll rendelkezésre.

A lélegeztetőgépek gyártói a fejlesztések során és a szoftverfrissítéseket megelőzően is alaposan tesztelik a respirátorokat. Az újszülött lélegeztetőgépeket tudományos kutatók is vizsgálták, sokszor több különböző modell teljesítményét hasonlítva össze. Ezeket a vizsgálatokat sztandardizált körülmények között és precíz tüdőmodellek alkalmazásával végzik, amelyekben a légzésfiziológiai paraméterek pontosan beállíthatók és a különböző tüdőfolyamatok modellezhetők. A tubus körüli szivárgás mértéke szintén beállítható. Az *in vitro* vizsgálatok fő korlátja, hogy nem képesek a klinikai ellátás során előforduló beteg-lélegeztetőgép kölcsönhatások összetettségét modellezni. Ilyen interakciók a legtöbb lélegeztetett babánál előfordulnak, kivéve, ha az újszülött teljesen szedált vagy izomrelaxált állapotban van, ami manapság ritka. Ezen események a légzésmechanika rövid távú (légzésről-légzésre történő) változásait

eredményezik, amelyek nem modellezhetők a passzív tüdőmodelleken. Az újszülött lélegeztetőgépeket tesztelték kísérleti állatokon végzett vizsgálatokban is. Az eredmények értékelése során azonban figyelembe kell venni, hogy a kísérleti állatok légzésfiziológiája eltér az emberétől, és az állatokat a kísérlet során a technikai megvalósíthatóság és állatjóléti megfontolások miatt általában jelentősen szedálni kell.

Újabban beszámoltak az újszülött lélegeztetőgépek teljesítményét a rutin klinikai ellátás során vizsgáló tanulmányokról is. Ezek közül néhány a jelen dolgozat és a kapcsolódó publikációk részét képezi. Az ilyen vizsgálatok fő előnye, hogy a respirátorok a tényleges használati körülményeik között értékelhetők. Működésük vizsgálható különböző demográfiai és klinikai jellemzők, különböző légzésfiziológiai állapotok, és különböző szedációs szintek esetén is. Ugyanakkor a NIC-ben történő vizsgálatok fő korlátja, hogy a körülményeket nem lehet teljesen sztandardizálni. E vizsgálatok csak megfigyelésen alapulhatnak, mivel a lélegeztetőgép paramétereinek a beteg állapotától független, kísérleti célú megváltoztatása etikátlan lenne. Emellett a légzésmechanikai folyamatok és beteg-gép kölcsönhatások elemzéséhez nélkülözhetetlen adatok letöltésére – egészen a közelmúltig – csak korlátozott lehetőség állt rendelkezésre, és az is csak alacsony letöltési frekvenciával. Ez akadályozta a kutatást, mivel a lélegeztetőgépek működésének kvantitatív és torzításmentes elemzéséhez az összes vagy a legtöbb befűvást rögzíteni és elemezni kell.

Az utóbbi időben egyre inkább elérhetővé válik a nagy mintavételi gyakorisággal történő folyamatos adatletöltés különböző újszülött lélegeztetőgép modellek esetében. Ez teszi lehetővé a gépek teljesítményének és a beteg-lélegeztetőgép kölcsönhatásoknak az eddig soha nem látott részletességű értékelését klinikai használat során. A letöltött nagymennyiségű adat azonban új kihívások elé is állítja az adatok feldolgozását és elemzését végzőket. Az adatok mennyisége - főleg, ha hosszabb időtartamon (órákon és napokon) keresztül gyűjtötték azokat – meghaladja azt, ami táblázatkezelő programokkal reprodukálhatóan elemezhető. E nagy adathalmazok, közismert néven „Nagy Adatok” („Big Data”) elemzésére számítógépes programozási nyelvek használata szükséges. Az informatikában leggyakrabban használt ilyen nyelvek a „Python”, az „R” és a „Matlab”.

Jelen munkában több olyan, a lélegeztetőgépek működését elemző tanulmány kerül bemutatásra, amelyekben a klinikai ellátás során azokról nagy mintavételi gyakorisággal letöltött adatok elemzésére került sor. A nagy adathalmazok feldolgozása és elemzése minden esetben „Python” számítógépes nyelvvvel történt.

Egy további, kevésbé kutatott terület a lélegeztetőgépek riasztásainak kérdése. A lélegeztetőgépeket a technológia megjelenése óta biztonsági okokból riasztásokkal látják el. Egyes riasztások a gázellátás meghibásodását, a légzőkör szétcsúszását vagy elzáródását, illetve az áramlásérzékelő problémáit stb. jelzik. Mások akkor jeleznek, ha egy paraméter (pl. a légzéstérfogat, percventiláció, belégzési csúcsnyomás vagy a légzésszám) a felhasználó által beállított tartományon kívülre esik. Gyakori riasztásokhoz vezet, ha a határértékeket nem megfelelően állították be. A nem optimális beállításokkal történő lélegeztetés rövid idő alatt is súlyos szövődeményeket okozhat.

A lélegeztetőgépek egyre bonyolultabbá válásával együtt járt a riasztások számának és összetettségének növekedése is. A sok riasztás gyakori hangjelzésekkel jár együtt, ami zavarja az újszülöttek komfortját és normális fejlődését. A gyakori riasztásoknak kitett szakszemélyzet azokra egyre kevésbé reagál, úgynevezett "riasztási fáradtság" alakul ki, ami azután fontos riasztások figyelmen kívül hagyásához vezethet. Az ECRI (Emergency Care Research Institute) 2017-ben a lélegeztetőgépek riasztásait a tíz legnagyobb egészségügyi technológiai kockázat egyikének nyilvánította.

Jobb lélegeztetőgép riasztások kifejlesztéséhez először kvantitatív módon kell megvizsgálni a riasztások előfordulási gyakoriságát újszülött intenzív osztályokon, és megérteni azok okait. A közelmúltig azonban csak manuális emberi megfigyeléssel gyűjtött adatok álltak rendelkezésre. A manuális adatgyűjtés azonban munkaigényes volt és adatorzulást, illetve adatvesztést okozott, és ezért az így nyert adatok kevésbé voltak megbízhatóak. A dolgozat az újszülött lélegeztetőgépek riasztásairól szóló olyan kvantitatív elemzést ismertet, amely több napon át, folyamatosan letöltött adatok számítógépes feldolgozásán alapul.

A modern neonatológiában csak ritka esetben használunk mély szedációt és izomrelaxációt. A spontán légzéssel rendelkező újszülöttek komplex módon léphetnek kölcsönhatásba a lélegeztetőgéppel: köhögnek, megfeszítik

mellkasukat, ellene lélegeznek a respirátornak, azaz kilélegeznek a lélegeztetőgép befűvási ciklusa alatt, vagy éppen akkor lélegeznek be, amikor a gép már éppen befejezte a befűvást. A modern gépek képesek felismerni a beteg légzéseit, és működésüket az újszülött igényeihez igazítják. Ennek ellenére az újszülöttlélegeztetés során még mindig gyakran fordulnak elő összetett és kedvezőtlen beteg-gép kölcsönhatások és aszinkroniák.

A lélegeztetőgépek nem jelenítik meg, hogy milyen gyakran fordulnak elő beteg-gép kölcsönhatások, bár kijelzőiken a hullámformák és hurkok láthatók, és azokból az aszinkroniák egyedileg azonosíthatók. Az abnormális hullámformák és hurkok értelmezése azonban jelentős tapasztalatot és időt igényel. Az elfoglalt klinikusok gyakran figyelmen kívül hagyják a lélegeztetőgép kijelzőjén látható hullámformákat, vagy csak nagyon rövid ideig figyelik azokat. Mivel ezen adatokat nem töltik le vagy tárolják rutinszerűen, később nem lehet azokat részletesen megvizsgálni. A nemkívánatos kölcsönhatások ezért gyakran észrevétlenek maradnak, jelentős diszkomfort érzést okozva az újszülötteknek, és amennyiben gyakran fordulnak elő, rövid vagy hosszú távú komplikációkhoz is vezethetnek.

A kitaróan végzett emberi megfigyelés alternatívája a gépi lélegeztetés és a beteg-respirátor kölcsönhatások tanulmányozására a megfelelő számítógépes módszerek kifejlesztése, ami hozzáférést igényel a lélegeztetőgép nyers adataihoz olyan mintavételi gyakorisággal, amely elégséges az egyes hullámformák és hurkok újraépítéséhez és elemzéséhez. A nyers lélegeztetési adatok értelmezéséhez azokat első lépésként egyedi légzésziklusokra kell bontani, amelyek aztán tovább bonthatók alfázisokra. Ezek azonosítása és szétválasztása lehetővé teszi azok statisztikai elemzését akár hosszabb időtartamok esetében is, továbbá a légzésziklus különböző fázisaiban a beteg-gép kölcsönhatások automatikus felismerése, jellemzése és mennyiségi elemzése is lehetővé válik. A dolgozat és a hozzá kapcsolódó egyik tanulmány beszámol egy olyan új módszerről, amely segítségével sikeresen lehet az egyes légzési ciklusokat és azok alfázisait elemezni az újszülött lélegeztetőgépekről nagy gyakorisággal letöltött adatok feldolgozásával.



## **2. Általános cél és konkrét célkitűzések**

### **2.1. Általános cél**

A dolgozatban és a kapcsolódó publikációkban bemutatott munkák átfogó célja az volt, hogy az újszülöttek légzéstámogatása során betekintést nyerjünk a lélegeztetőgépek működésébe, valamint olyan új módszerek kifejlesztése, amelyek a klinikusok és a lélegeztetőgépek gyártói számára pontos információt szolgáltatnak a beteg-gép kölcsönhatásokról. Az új ismeretek segítséget nyújthatnak az újszülöttek jobb minőségű lélegeztetéséhez, az újszülött respirátorok továbbfejlesztéséhez, és hosszabb távon az újszülöttkori gépi lélegeztetés automatizálásához.

### **2.2. Konkrét célkitűzések**

1. Új számítógépes eljárások kifejlesztése az újszülött lélegeztetőgépekről nyert nagy mintavételi gyakoriságú adatok feldolgozására és elemzésére.
2. Annak vizsgálata, hogy a Dräger Babylog™ VN500 lélegeztetőgép újszülött intenzív osztályos körülmények között mennyire tartja stabilan a beállított térfogatot térfogatgarantált (VG) lélegeztetési üzemmódban.
3. Annak vizsgálata, hogy a fabian™+ncpap lélegeztetőgép a neonatális transzport körülményei között mennyire tartja stabilan a beállított légzéstérfogatot volumengarantált lélegeztetés során, és hogy a mentőautó mozgása vagy a szállítás egyéb körülményei befolyásolják-e a gép működését.
4. Annak vizsgálata, hogy a Dräger Babylog™ VN500 és fabian™+ncpap lélegeztetőgépek működési algoritmusai hogyan reagálnak az endotracheális tubus körüli levegőszökésre, és szivárgás kompenzációs mechanizmusaik mennyire hatékonyak.
5. Annak vizsgálata, hogy hogyan befolyásolja az újszülött lélegeztetőgép teljesítményét két eddig kevésbé tanulmányozott és a klinikusok által is gyakran figyelmen kívül hagyott paraméter, a nyomásemelkedési idő (PRT) és a maximálisan megengedett belégzési nyomás (Pmax)?

6. Annak vizsgálata, hogyan teljesülnek a beállított értékek a Dräger Babylog™ VN500 és a Fabian™+ncpap lélegeztetőgépek használata során nem szokványos helyzetekben, mint például erőteljes spontán légzésű újszülötteknél vagy hiperventiláció esetén. Alkalmazható-e a térfogatgarantált lélegeztetés ezekben a helyzetekben?

7. Annak vizsgálata, hogy a Dräger Babylog™ VN500 lélegeztetőgép hogyan teljesíti a beállított gépi paramétereket nagyfrekvenciás oszcillációs lélegeztetés térfogatgaranciával (HFOV-VG) üzemmódú új lélegeztetési eljárásban; hogyan jellemezhetők a gépi paraméterek HFOV-VG során; továbbá hogyan értelmezhető a szén-dioxid diffúziós együttható (DCO<sub>2</sub>) HFOV és HFOV-VG alkalmazása során.

8. A lélegeztetőgépek riasztásainak mennyiségi elemzése nagyszámú, NIC-ben respirált újszülött tartós lélegeztetési periódusainak vizsgálatával, különös tekintettel a gépi riasztások előfordulására, időtartamára és okaira.

9. Számítógépes szoftver kifejlesztése az egyes légzésziklusok (lélegeztetőgép befúvások vagy spontán légzések) felismerésére, elkülönítésére, megjelenítésére és jellemzésére az újszülött lélegeztetőgépekről nagy mintavételi gyakorisággal letöltött adatokban.

### **3. Módszerek**

#### **3.1. A vizgálatban résztvevő betegek**

A dolgozatban bemutatott valamennyi eredmény olyan újszülöttekről gyűjtött adatokon alapul, akik a klinikai ellátásuk részeként endotracheális tubuson keresztüli gépi lélegeztetésben részesültek az újszülött intenzív osztályon vagy a sürgősségi újszülöttszállítás során. Valamennyi tanulmány – egy kivételével – obszervációs vizsgálaton alapult, aminek során kutatási/vizsgálati célból nem történt változtatás az újszülött ellátásában.

A klinikai és lélegeztetési adatokat összesen 316, a cambridge-i Rosie Kórház (Egyesült Királyság) újszülött intenzív osztályára 2015 szeptembere és 2022 decembere között felvett újszülöttől gyűjtöttük. Az osztály egy olyan nagy forgalmú regionális hármass szintű NIC, ahol évente ~800 felvétel történik, és mintegy 1500 lélegeztetési nap respirációs kezelés zajlik, valamennyi újszülöttnél Dräger Babylog™ VN500 lélegeztetőgéppel (Dräger Medical, Lübeck, Németország) konvencionális vagy magas frekvenciájú üzemmódú lélegeztetéssel.

A Debreceni Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika újszülött intenzív osztályára 2021 szeptembere és 2022 decembere között felvett 52 újszülött adatait is összegyűjtöttük. Az osztály regionális hármass szintű NIC, ahova helyben született, illetve más kórházakból szállított újszülötteket is felvesznek. Minden csecsemő Dräger Babylog™ VN500 lélegeztetőgéppel (Dräger Medical, Lübeck, Németország) kapott légzéstartámogatást konvencionális vagy magas frekvenciájú lélegeztetéssel.

Az újszülöttek transzportja során végzett obszervációs vizsgálatokhoz a Peter Cerny Alapítvány által 2017 márciusa és 2023 februárja között szállított 1575 újszülöttről gyűjtöttünk klinikai és lélegeztetési adatokat. Minden újszülött beválasztható volt a vizsgálatokba, ha kórházak közötti sürgősségi szállítás során invazív vagy nem-invazív légzéstartámogatásban részesült a neonatológiai rohamkocsin rendszeresített fabian™+ncpap újszülött-lélegeztetőgépekkel (Vyair Medical, Mettawa, IL, Egyesült Államok).

A dolgozatban szereplő egyes obszervációs tanulmányok e betegek alcsoportjait használták az adott tanulmány szempontjából releváns további

kiválasztási kritériumok alapján. Ezeket az egyes tanulmányok esetében az Eredmények fejezetben ismertetjük.

A lélegeztetőkörben lévő áramlási sebességnek a lélegeztetési paraméterekre és vérgázokra gyakorolt hatását vizsgáló intervenciós vizsgálatba a betegek akkor kerültek bevonásra, ha születési súlyuk <2000 gramm volt, és SIPPV-VG módban lélegeztették őket. Azok az újszülöttek kerültek a vizsgálatból kizárásra, akik (1) légzési állapota instabil ( $\text{FiO}_2 > 50\%$ ,  $\text{PaCO}_2 > 8.5$  kPa ( $> 64$  mmHg) vagy  $< 5$  kPa ( $< 37.5$  mmHg) volt az előző 12 órában); (2) akiknél 12 órán belül extubálást terveztek; (3) akik az előző 12 órában sebészeti beavatkozáson estek át vagy a következő 12 órában terveztek ilyet; (4) akiknek mellkasi drénnel ellátott légmellük volt; (5) akiknél az endotracheális tubus körül  $> 50\%$ -os levegőszökést észleltek; (6) akiknek nem volt arteriális kanüljük; (7) ha a szülők nem járultak hozzá a vizsgálathoz; vagy (8) ha a klinikai ellátócsoport nem értett egyet azzal. A beavatkozások 15 perces SIPPV-VG vagy PSV-VG lélegeztetési periódusokból álltak, különböző nyomásemelkedési időkkel, randomizált sorrendben, amelyet egy átmeneti időszak követett. A vizsgálat alatt folyamatos end-tidal  $\text{CO}_2$  monitorizálás történt. Egyebekben a vizsgálat az újszülött klinikai ellátását nem befolyásolta.

Az illetékes kutatás-etikai bizottságok valamennyi vizsgálati tervet előzetesen megvizsgálták és jóváhagyták. A szülők minden esetben a felvilágosítást követően ún. „tájékozott beleegyezést” (informed consent) adtak, kivéve a szállítás alatti megfigyeléses vizsgálatokat és a debreceni újszülött intenzív osztályos adatrögzítéseket, ahol a helyi etikai bizottság eltekintett az egyéni szülői beleegyezés szükségességétől.

### **3.2. Adatgyűjtés**

Összesen 2419 napnyi lélegeztetési adatot gyűjtöttünk 368 újszülöttről, akiket a Dräger Babylog™ VN500 lélegeztetőgéppel lélegeztettek a már említett két hármas szintű újszülött intenzív osztályon. A lélegeztetőgép adatait a Dräger "Technológia és Szellemi Tulajdon" osztálya által kifejlesztett letöltő program segítségével és a gép egyik soros kommunikációs portjához csatlakoztatott kábelon keresztül töltöttük le laptop számítógépekre. A letöltött adatok milliszekundumos pontosságú időbélyeggel rendelkeztek, és „comma separated values” (csv) típusú szöveges fájlba íródtak ki a

számítógép memóriájába. A szoftver 100 Hz-es mintavételi gyakorisággal töltötte le a légúti nyomási és áramlási adatokat. A légúti nyomást a gép érzékelői mérték. Az áramlást az endotracheális tubus proximális végéhez csatlakoztatott áramlásérzékelő detektálta. A 100 Hz-es mintavételi frekvencia elegendő volt az egyes légzések és befúvások hullámformáinak rekonstruálásához. A térfogat hullámformákat az áramlási adatokból számítással lehetett rekonstruálni. A program 1 Hz-es mintavételi frekvenciával töltötte le az összes számított lélegeztetési paramétert is, beleértve a gépi, spontán, belégzési, kilégzési tidal (VT) és perc (MV) volumeneket, a belégzési csúcsnyomást (PIP), a légúti középnyomást (MAP), a kilégzésvégi pozitív nyomást (PEEP), a belégzési (Ti) és kilégzési (Te) időket, a belégzési oxigénarányt (FiO<sub>2</sub>) stb. A letöltőprogram az időbélyeggel ellátott riasztási adatokat is lekérdezte, rögzítve a riasztás kezdeti időpontját és azt, amikor a riasztást kiváltó probléma megoldódott. A gépi és riasztási beállítások változtatásai is időbélyegzővel kerültek rögzítésre, amely a módosítások időpontját mutatta.

Emellett további 1720 órányi lélegeztetőgép-adatot gyűjtöttünk 1575 újszülöttről, akik kórházak közötti sürgősségi szállítás során invazív vagy nem-invazív légzéstartogatásban részesültek fabian<sup>TM</sup>+ncpap lélegeztetőgéppel. A lélegeztetőgép adatait a lélegeztetőgép gyártója által kutatási célokra kifejlesztett adatgyűjtő program segítségével, az egyik kommunikációs soros porthoz csatlakoztatott kábelen keresztül töltöttük le egy laptop számítógépre. A számítógépet beépítettük az inkubátoros szállító egységbe, és az állandóan a lélegeztetőgéphez kapcsolt állapotban volt. A lélegeztetőgép adatainak letöltése automatikusan megkezdődött a gép bekapcsolásakor, és a készülék kikapcsolásáig folytatódott. A szoftver 125 Hz-es mintavételi frekvenciával töltötte le a légúti nyomás-, áramlás- és térfogat adatokat. A lélegeztetőgép paramétereit (pl. PIP, VT, RR, MV, FiO<sub>2</sub> stb.) 0,5 Hz-es mintavételi frekvenciával (1 adatpont 2 másodpercenként) lehetett letölteni. A program a lélegeztetőgép beállításait, azok változásait és a lélegeztetőgép riasztásait is rögzítette. Minden adat ezredmásodperces időbélyegzővel volt ellátva, és szöveges fájlként volt tárolható.

A mentőautó gyorsulási adatait egy szabadon hozzáférhető szoftver (Accelerometer Analyzer, 16.11.27 verzió) segítségével rögzítettük, ami egy mobiltelefonra volt telepítve, amit a szállító inkubátor tetejére rögzítettünk, a menetiránynak megfelelően beállítva. A gyorsulásmérő és a lélegeztetőgép belső óráit minden egyes szállítás előtt perc-pontossággal szinkronizáltuk. A

gyorsulásmérő érzékelője 100 Hz-es mintavételi frekvenciával gyűjtötte a gyorsulási adatokat a tér három dimenziója mentén: előre-hátra (X), balra-jobbra (Y) és fel-le (Z). Az érzékelő felbontása  $0,009 \text{ m/sec}^2$ , maximális tartománya  $39 \text{ m/sec}^2$ , minimális késése pedig 10 milliszekundum volt. A gyorsulási adatokat csv formájában exportáltuk szöveges fájlalba.

### 3.3. Adatfeldolgozás és elemzés

A lélegeztetőgép adatait a „Python” programozási nyelvvel és annak adattudományi könyvtárai segítségével dolgoztuk fel és elemeztük. A dolgozatban bemutatott kutatás során használt összes szoftver nyílt forráskódú és ingyenesen hozzáférhető. A számítógépes programozás Jupyter Notebook-okban történt az „Anaconda disztribúció” ingyenes verziójának használatával, MacBook Pro személyi számítógépek 2014-es és 2019-es verziójára telepítve. Az adatfeldolgozás és elemzés minden lépését tartalmazó és elmagyarázó Jupyter notebook-ok jelenleg is elérhetők „GitHub” kódtárakban a <https://github.com/belteki> címen. A „Ventiliser” szoftvert a dolgozatban bemutatott munka részeként fejlesztettük ki, és az szintén ingyenesen elérhető a <https://pypi.org/project/ventiliser> címen.

A lélegeztetési adatokat a „pandas” és az annak háttérben álló „NumPy” Python csomagok felhasználásával kezeltük és elemeztük. A *pandas* csomagot használtuk a leíró statisztikai elemzések során, a hiányzó adatok kezelésére, adattisztításra, és az adatok hosszabb időszakokra (pl. 1 perc vagy hosszabb időszakok) történő átlagolása során is. A normál eloszlást mutató paraméterek esetében az egyes időszakokra számtani átlagot és sztandard deviációt (SD), a nemparametrikus eloszlású paraméterek esetében mediánt és interkvartilis tartományt (IQR) számítottunk. A statisztikai hipotézis tesztelést, korrelációs és regressziós elemzést a „SciPy” csomag segítségével végeztünk. Az adatok vizualizálása és a dolgozatban, valamint a kapcsolódó publikációkban megjelenített ábrák előállítására a „matplotlib” és a „seaborn” csomagok segítségével történt. A *Ventiliser* csomag grafikus felhasználói felülete a „PyQt5” segítségével készült.

A mentőautó gyorsulási és rázkódási adatait a *pandas* programba importáltuk. A leíró statisztikák, a hiányzó adatok kezelése és az adattisztítás is a *pandas* segítségével történt. A gyorsulásmérő adatok esetében a függőleges gyorsulásértékekből kivontuk a gravitációs gyorsulást ( $9,81$

m/sec<sup>2</sup>). A magas frekvenciájú rázkódás és az alacsony frekvenciájú „tartós” gyorsulás (a mentőautó gyorsulása, lassulása vagy irányváltoztatása miatt) elkülönítésére a *Scipy* segítségével harmadrendű Butterworth-féle magas-, illetve aluláteresztő szűrőket alkalmaztunk. A határfrekvencia mindkét esetben 0,5 Hz volt. Minden egyes percben és minden egyes tengely mentén (előre-hátra, balra-jobbra, fel-le) kiszámítottuk a vibrációs és a „tartós” gyorsulás vektorok abszolút értékeinek (előjel nélküli mennyiségének) medián értékét. A teljes gyorsulás illetve rázkódás (iránytól független) meghatározásához a vektorok Euklidészi hosszát (más néven L2 normál értékét), mint  $X^2 + Y^2 + Z^2$  négyzetgyökét számoltuk ki.

## 4. Eredmények

### 4.1. A lélegeztetőgépek működésének vizsgálata

#### 4.1.1. A légzéstérfogat és az egyéb lélegeztetési paraméterek stabilitása térfogatgarantált lélegeztetés során

##### 4.1.1.1. Az újszülött intenzív osztályon

A Dräger Babylog™ VN500 lélegeztetőgéppel az újszülött intenzív osztályon SIPPV-VG lélegeztetésében részesülő 30 újszülött vizsgálatával azt elemeztük, hogy a kilégzési térfogat mennyire marad a célérték közelében a szivárgás kompenzáció használatával, illetve anélkül. Összesen 19 betegről 3.376.158 levegőszökést kompenzáló befűvást és 11 betegről 1.202.595 levegőszökést nem kompenzáló befűvást rögzítettünk.

Összességében azt találtuk, hogy nem volt különbség a két csoport között. Ha azonban a tubus körüli szivárgás >50% volt (105.207 felfűvás, 2,3%), a tényleges és a megcélzott kilégzési térfogat közötti átlagos különbség ( $VT_{diff} = VT_{mand} - VT_{set}$ ) szignifikánsan kisebb volt szivárgás kompenzációval (0,15 ml/kg) mint szivárgás kompenzáció nélkül (1,15 ml/kg,  $p < 0,001$ ), ahol az átlagos  $VT_{mand}$  fokozatosan a  $VT_{set}$  alá csökkent, ahogy a levegőszökés >50%-ra nőtt. Szivárgás kompenzációval az átlagos  $VT_{mand}$  minden szivárgásnál a célérték közelében maradt, egészen >80%-os levegő szökésig, amikor is némileg túllépte azt. A  $VT_{diff}$  azonban mindkét csoportban nagyon változó és gyakran pozitív volt, azaz a leadott VT gyakran kissé meghaladta a céltérfogatot. Szivárgás kompenzáció nélkül a  $P_{max}$  és a PIP közötti különbség ( $P_{diff}$ ) a szivárgás növekedésével fokozatosan csökkent, mivel a szivárgás növekedésével a lélegeztetőgép növelte a PIP-et, hogy megpróbálja a céltérfogatot biztosítani. A  $pCO_2$  medián értéke kissé magasabb volt szivárgás kompenzációval, mint anélkül: 54,0 mmHg (IQR 47,3-64,5) vs. 51,8 (45,8-57,0) mmHg,  $p = 0,037$ , Mann-Whitney U-teszt).

Vizsgáltuk a lélegeztetőgép teljesítményét a komplex szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés térfogatgaranciával és a spontán légzéseken történő nyomástámogatással (SIMV-VG-PS) üzemmódban is a Dräger Babylog™ VN500 lélegeztetőgép használata során. A NIC-ben SIMV-VG-PS üzemmódban lélegeztetett 16 újszülöttől 137 napnyi



lélegeztetési adatot gyűjtöttünk, akiknél összehasonlítottuk egymással a garantált térfogatú kötelező befúvások és a nyomástámogatott spontán légzések paramétereit.

Megállapítottuk, hogy a kötelező befúvások PIP-je minden esetben nagymértékben változó volt, míg a nyomástámogatás szintjét ritkán változtatták a klinikusok. A nyomástámogatott spontán légzések térfogata és azok aránya a kötelezően garantált térfogatú befúvások légzési térfogatához képest szintén nagymértékben változó volt. A legtöbb újszülött esetében voltak olyan időszakok, amikor a nyomástámogatott spontán légzések térfogata meghaladta a kötelező befúvások térfogatát. Azon időszakokat, amikor a nyomástámogatott spontán légzések térfogata nagyobb volt a gépi befúvásokhoz képest, szignifikánsan nagyobb volt a spontán légzésszám is, noha a kötelező befúvások száma nem különbözött szignifikánsan. A nyomástámogatott spontán légzések hozzájárulása a percventilációhoz szintén nagyobb volt ezekben az időszakokban. A transzcután szén-dioxid-szintek között azonban nem volt különbség. Végül, az áramlás-ciklusolt és a nyomástámogatott spontán légzések belégzési ideje szignifikánsan ( $p=0,0003$ ) rövidebb volt, mint az idő-ciklusolt gépi befúvások során beállított  $T_i$ .

#### **4.1.1.2. Újszülöttek transzportja során**

A fabian™+nCPAP lélegeztetőgép működését lélegeztetett újszülöttek transzportja során vizsgáltuk. Összesen 83 újszülött ~107 órányi adatát elemeztük, akik SIPPV-VG, SIMV-VG vagy SIMV-VG-PS lélegeztetésben részesültek.

Az elemzés alapján megállapítható volt, hogy a  $VT_{diff}$ , a gépi befúvások tényleges kilégzési légzési térfogata és annak célérték közötti különbség, közel nulla volt: átlaga  $-0,04$  ml/kg volt (medián:  $-0,06$  ml/kg, IQR:  $-0,30 - 0,27$  ml/kg). A  $VT_{diff}$  abszolút értéke (a nullától való eltérés bármelyik irányba) szintén alacsonynak bizonyult: az átlaga  $0,72$  ml/kg volt (medián:  $0,29$  ml/kg, IQR:  $0,11 - 0,79$  ml/kg). A célértékekhez képest a befúvások 80%-a  $1$  ml/kg-on belül volt, 40%-uk pedig  $0,2$  ml/kg-on belül. Az endotracheális tubus körüli levegőszökés jelentősen befolyásolta a kilégzési térfogatot: amikor a szivárgás  $\geq 50\%$ -os volt, a  $VT_{emand}$  fokozatosan a célérték alá csökkent, és a PIP a beállított maximálisan megengedett befúvási

nyomásig (Pmax) emelkedett. A Pmax és a PIP közötti medián különbsége 7,1 cmH<sub>2</sub>O volt (IQR: 2,7 - 11,7 cmH<sub>2</sub>O). A PIP csak a befúvások 7,2%-ában érte el a Pmax értékét, annak ellenére, hogy a Pmax értéket a legtöbb esetben viszonylag alacsonyan állították be. Az esetek átlagos Pmax értéke 14,5 - 46 cmH<sub>2</sub>O között mozgott, a csoport mediánja: 22 cmH<sub>2</sub>O volt. A VTemand gyenge inverz korrelációt mutatott a pCO<sub>2</sub> szinttel (r = -0,34, p = 0,0022). Az MV és a pCO<sub>2</sub> közötti korreláció szintén gyenge volt (r = -0,22, p = 0,0567). Érdekes módon a normokapniás (37,5-60 mmHg közötti pCO<sub>2</sub>) vérgázok mindössze 52%-ához (28/54) társult a 4-6 ml/kg közötti kilégzési térfogat; 31% (17/54) esetében az <4 ml/kg, míg 17% (9/54) esetében >6 ml/kg volt.

Egy másik vizsgálatban az újszülöttkori szállítás során alkalmazott térfogatgarantált lélegeztetést elemeztük, összehasonlítva egy 45 újszülöttből álló, SIMV-VG lélegeztetésben részesülő csoportot és egy 32 újszülöttből álló, VG nélküli SIMV-t kapó csoportot. A VG-vel lélegeztetett újszülötteknél a kilégzési térfogat alacsonyabb volt, mint a VG nélküli lélegeztetetteknél. A 6 ml/kg-ot vagy 8 ml/kg-ot meghaladó kilégzési térfogatú befúvások aránya alacsonyabb volt a VG csoportban, mint a VG nélküli csoportban (csoportmediánok 3% vs. 44%, p=0,0001 és 0% vs. 7%, p=0,0001). A SIMV-VG-ben részesülő újszülöttekben átlagosan alacsonyabb és változékonyabb volt a PIP. A két csoport között nem volt szignifikáns különbség a légzésszám, a percventiláció, a FiO<sub>2</sub> és az tubus körüli szivárgás százalékos aránya tekintetében. Érdekes módon a VG üzemmóddal respirált csecsemőknél a teljes percventiláció kisebb részét tették ki a gépi befúvások (csoportmedián 66% vs. 83%, p=0,02), ami azt jelentette, hogy a SIMV befúvások közötti spontán légvételek nagyobb mértékben járultak hozzá a teljes percventilációhoz. A kapilláris pCO<sub>2</sub> értékek hasonlóak voltak a két csoportban közvetlenül az átvevő intézménybe érkezés után (csoport átlagok: VG: 52,4 mmHg, VG nélkül: 56,5 mmHg), p=0,39).

#### **4.1.1.3. Hipoxiás-iszkémiás encefalopátiában szenvedő újszülöttekben**

Ebben a vizsgálatban olyan újszülöttek lélegeztetőgép paramétereit és a vérgázait hasonlítottuk össze, akik hipoxiás-iszkémiás encefalopátiában szenvedtek, a transzport során terápiás hipotermiában részesültek, és SIMV móddal voltak lélegeztetve, vagy térfogatgaranciával (n=28) vagy térfogatgarancia nélkül (n=8). A gépi befúvások kilégzési térfogata

szignifikánsan ( $p=0,01$ ) alacsonyabb volt a SIMV-VG-üzemmóddal respiráltak csoportjában (medián: 4,9 ml/kg, IQR: 4,6-5,3 ml/kg), mint a VG nélküli SIMV-vel lélegeztetett csoportban (medián: 7,1 ml/kg, IQR: 5,3-8,0 ml/kg). A SIMV-VG-ben részesülő csecsemők esetében szignifikánsan ( $p=0,02$ ) alacsonyabb volt a PIP, nagyobb szórással (medián: 10,7 cmH<sub>2</sub>O, IQR: 7,8-17,2 cmH<sub>2</sub>O), mint a VG nélkül lélegeztetett csoportban (medián: 17,5 cmH<sub>2</sub>O, IQR: 16,6-19,4 cmH<sub>2</sub>O). A SIMV ciklusok közötti spontán légzések mindkét csoportban jelentősen hozzájárultak a teljes percventilációhoz: a SIMV-VG alatt 39% (IQR: 18-52%), a VG nélküli SIMV alatt 30% (IQR: 20-38%) volt ( $p=0,29$ ). A légzési céltérfogat, a légzésszám, a percventiláció, a FiO<sub>2</sub>, a PEEP és a MAP nem különbözött a két csoportban. Ugyancsak nem volt szignifikáns különbség a kapilláris pCO<sub>2</sub>-ben a szállítás végén: a medián (IQR) pCO<sub>2</sub> 46 (26-55) mmHg volt az SIMV-VG csoportban és 49 (27-59) mmHg az SIMV csoportban ( $p=0,42$ ). Csak 5 (18%) SIMV-VG-vel lélegeztetett újszülöttnél és 2 (25%) SIMV-vel lélegeztetett újszülöttnél volt az érkezési pCO<sub>2</sub> <35 mmHg.

#### **4.1.1.4. Igen alacsony belégzési csúcsnyomást igénylő újszülötteknél, volumengarantált lélegeztetés során**

Térfogatgarantált lélegeztetés során, 95 csecsemőnél, összesen 968 napnyi lélegeztetés befúvási nyomásai (Pinfl = PIP - PEEP) kerültek elemzésre. Három klinikai szituációt vizsgáltunk: (1) Igen kis súlyú, a várandósság 32. befejezett hete előtt született koraszülöttek, akiket az élet első hetében SIPPV-VG-vel lélegeztettek; (2) igen kis súlyú koraszülöttek, akiket az élet első hete után SIPPV-VG-vel lélegeztettek; (3) hipoxiás-iszkémiás enkefalopátiában (HIE) szenvedő és SIMV-VG-vel lélegeztetett érett újszülöttek. Különböző hosszúságú időszakokra vonatkoztatva kiszámítottuk az egyes vérgázok levétele előtti befúvási nyomások medián értékeit és elemeztük, hogy ezek hogyan hatnak más lélegeztetőgépi paraméterekre és a vérgázokra.

Az egyes vérgázok levétele előtti 1 órás időszakokat tekintve ( $n=3371$ ) a gépi befúvások medián Pinfl értéke 0,3 és 43 mbar között mozgott (csoportmedián 14 mbar). A vizsgáltak között 109 újszülöttnél (56%) fordult elő, hogy a vérgázt megelőző 60 percben Pinfl mediánja <10 mbar volt, és 59 újszülöttnél (30%) volt olyan 1 órás időszak, amelynek mediánja Pinfl <5 mbar volt; közöttük érettek és koraszülöttek egyaránt voltak. Amikor a Pinfl

mediánja  $<5$  mbar volt, légzési céltérfogat szignifikánsan alacsonyabb volt az élet első hetében SIPPV-VG-vel lélegeztetett koraszülötteknél és a SIMV-VG-vel lélegeztetett érett újszülötteknél. A tényleges kilégzési térfogat azonban mindhárom csoportban szignifikánsan ( $p<0,0001$ ) meghaladta a célértéket, és nem különbözött a magasabb Pinfl-értékkel rendelkező időszakokban kapott kilégzési térfogattól. A koraszülött csecsemők szignifikánsan ( $p<0,0001$ ) több gépi befúvást triggereltek SIPPV-VG használata során, amikor a Pinfl mediánja  $<5$  mbar volt, míg a HIE-s érett újszülötteknek több és mélyebb spontán légzése volt a SIMV befúvások között. A percventiláció nem különbözött a Pinfl különböző szintjein a három csoport egyikében sem. A HIE-s érett újszülöttek esetében a  $\text{FiO}_2$  szignifikánsan alacsonyabb volt, amikor a medián Pinfl  $<5$  mbar volt, mint amikor a Pinfl magasabb volt. Az  $<5$  mbar-os befúvási nyomás a vérgázokat megelőző 1 órás időszak alatt nem járt együtt a vérgázok szignifikáns változásával a három klinikai csoport egyikében sem. Az egyes vérgázok előtti rövidebb (15 vagy 30 perc) vagy hosszabb (2, 4, 6, 12 vagy 24 óra) időszakok lélegeztetőgépi adatainak átlagolása hasonló eredményeket hozott.

#### **4.1.2. A megengedett maximális belégzési csúcsnyomás hatása a lélegeztetőgép működésére**

Ebben a vizsgálatban 25 olyan újszülött adatai kerültek elemzésre, akik legalább 12 órán keresztül folyamatosan SIPPV-VG üzemmódú lélegeztetésben részesültek aktív szivárgás kompenzációval. Az esetek többségében a PIP nagy változékonyságot mutatott az egyes befúvások során, mivel azt a lélegeztetőgép térfogatgarancia algoritmus a folyamatosan változtatta a spontán légvételek változó erősségére, a beteg-légzőkészülék kölcsönhatásokra és a változó mértékű tubus körüli levegőszökésre reagálva. A  $P_{\max}$  8 esetben (32%) 20-30 mbar között, 14 esetben (56%) 30-40 mbar között és 3 esetben (12%) 40 mbar fölött volt. A  $P_{\text{diff}}$  mediánja az egyes esetekben 5-20 mbar között mozgott (csoport medián: 11 mbar), annak ellenére, hogy az osztály klinikai irányelve szerint a  $P_{\max}$ -ot 5 mbaral a „üzemi” PIP felett kellett volna tartani. Összességében a  $P_{\text{diff}}$  a befúvások 43,1%-ában  $<10$  mbar, 16,1%-ában  $<5$  mbar volt, és a PIP 5,2%-ban érte el a  $P_{\max}$ -ot. Ezért annak ellenére, hogy a legtöbb esetben a  $P_{\max}$  általában  $>10$  mbar-ral a PIP felett volt, a PIP sok befúvásnál mégis elérte a  $P_{\max}$ -ot. Ezek az adatok azt mutatják, hogy a VG lélegeztetés során a PIP nagyfokú

ingadozása miatt a klinikusok számára nem könnyű meghatározni egy "üzemi belégzési csúcshozamot", és arra alapozni a Pmax beállítását.

Ahogy az újszülöttek különböző erősséggel lélegeztek és a lélegeztetőgép ciklusról ciklusra változtatta a PIP-et, a légzéstérfogat is változott légzésről légzésre. Hosszú időszakokra átlagolva viszont a VTmand nagyon közel maradt a beállított célértékhez: a VTdiff mediánja <0,5 ml/kg volt minden esetben. A légzéstérfogat akkor is stabil maradt, amikor a Pmax lényegesen magasabb volt, mint a PIP: a VTdiff mediánja <0,1 ml/kg volt, és a VTdiff hasonló változékonyságot mutatott a Pdiff minden tartományában, amennyiben az <20 mbar volt. Amikor a Pdiff >20 mbar volt, a VTdiff mediánja még mindig csak 0,45 ml/kg volt, viszont nagyobb változékonyságot mutatott. Az olyan befúvások során, amikor a tényleges légzéstérfogat a célérték felett volt, a PIP viszonylag alacsony maradt, ami arra utalt, hogy a nagy légzéstérfogatot az újszülött lélegeztetőkörből vett aktív légvételei okozták, és erre válaszként a lélegeztetőgép VG algoritmus csökkentette a PIP-et.

Amikor a PIP elérte a Pmax-ot, a VTmand gyakran alacsonyabb volt a célértéknél. Azon befúvásoknak az aránya, amikor a Pmax több mint 1 ml/kg-mal korlátozta a légzési térfogat leadását, a különböző újszülöttekben 0% és 8,5% között volt. A Pmax által korlátozott befúvások százalékos aránya fordított korrelációt mutatott a Pdiff mediánjával (Spearman-féle korreláció:  $r = -0,79$ , 95%-os konfidenciaintervallum (CI): -0,91, -0,58,  $p < 0,001$ ). A rögzítések során a Pmax-ot a klinikusok ritkán változtatták meg (medián 0,65 alkalommal naponta), és a változások gyakorisága nem állt szoros összefüggésben a PIP variabilitásával. Az „alacsony légzési térfogat” riasztások száma 0,1/óra és 22,5/óra között mozgott. Gyakoriságuk erős fordított korrelációt mutatott a Pdiff-vel ( $r = -0,71$ , 95% CI: -0,86, -0,44,  $p < 0,001$ ). Vagyis minél alacsonyabb volt a Pmax, annál több befúvás nem érte el a célzott légzési térfogatot, mivel a PIP-et a Pmax korlátozta, így a gép annál több „alacsony légzési térfogat” típusú riasztást adott.

Vizsgálatra került az is, hogy a Pmax-ot elérő csúcshozamú befúvások arányát hogyan befolyásolja a Pmax változtatásának gyakorisága, valamint a Pmax szintje, amennyivel azt a megfigyelt PIP érték fölé állították. Ennek elemzése a Pmax beállítási gyakoriságának széles skálája szerint történt, kétóránkénti és naponta egyszeri beállítások között. A Pmax szintjét a megfigyelési időszak során leggyakrabban megfigyelt PIP (a PIP statisztikai

módusza) fölé állítottuk különböző mértékben (5 és 15 mbar között). Ezeket a szituációkat a gyűjtött lélegeztetési adatokban modelleztük,  $11 \times 12 = 132$  számítógépes modell létrehozásával, és vizsgáltuk, hogy milyen gyakran érte volna el a Pmax-ot az egyes modellek esetén. Amikor a Pmax 5 mbar-ral a PIP módusza felett volt, az a befúvások >10%-át korlátozta. Ha a Pmax értékét 10 mbar-ral emeltük a PIP módusza fölé, akkor csökkent az ilyen befúvások száma. A Pmax által korlátozott befúvások száma nem változott jelentősen, akár 2 óránként, akár 12 óránként állítottuk be a Pmax értékét.

#### 4.1.3. A nyomásemelkedési idő hatása a lélegeztetőgép paramétereire

Ebbe a „cross-over” vizsgálatba tizenkét újszülöttet vontunk be, akiknél különböző nyomásemelkedési időket („pressure rise time”, PRT) alkalmaztunk SIPPV-VG és a PSV-VG lélegeztetési módok során. A résztvevők átlagos gesztációs kora a születéskor 26,5 hét (tartomány: 23,7 - 31,0) volt, a születés utáni átlagos életkoruk 3,25 nap (tartomány: 1 - 7). A vizsgálat idején a testtömegük 515 - 1720 gramm között mozgott (átlag: 904 gramm). Klinikai állapotromlás vagy más nem kívánatos esemény egyikükben sem lépett fel.

PSV-VG alkalmazása során a növekvő PRT szignifikánsan hosszabb belégzési idővel járt együtt ( $p < 0,0001$ ), ami viszont nem volt megfigyelhető a SIPPV-VG üzemmódnál, ahol a  $T_i$  mindig 0,4 másodpercre volt beállítva. A SIPPV-VG esetében a PIP nem változott jelentősen a PRT növekedésével, viszont a MAP kis mértékben, de szignifikánsan csökkent ( $p = 0,001$ ). A PSV-VG során a PRT növeléséhez szignifikánsan alacsonyabb PIP társult ( $p = 0,003$ ), bár a MAP nem különbözött szignifikánsan. Rövid PRT (0,08 s) esetén a PIP magasabb volt PSV-VG alatt, mint SIPPV-VG alatt (19,8 mbar vs. 16,5 mbar,  $p = 0,042$ ). A szivárgás kompenzált kilégzési térfogat (VT<sub>mand</sub>) a célértékhez képest 0,5 ml/kg-on belül maradt minden PRT esetén, mind a SIPPV-VG, mind a PSV-VG alkalmazása során. A különböző PRT-vel végzett időszakok között nem volt különbség a percventiláció, a légzésszám és a FiO<sub>2</sub> tekintetében egyik lélegeztetési módban sem.

A SIPPV-VG használata alatt a szaturáció (SpO<sub>2</sub>) enyhén emelkedett a PRT növekedésével, de ez nem volt statisztikailag szignifikáns (egyirányú „repeated measures ANOVA,  $p = 0,092$ ). A PSV-VG alatt nem volt következetes változás a SpO<sub>2</sub>-ben. A kilégzésvégi szén-dioxid („end-tidal”

CO<sub>2</sub>, ET-CO<sub>2</sub>) szintek jó korrelációt mutattak az artériás vérgázok PaCO<sub>2</sub>-szintjeivel ( $r = 0,79$ ,  $p < 0,001$ ). Az ET-CO<sub>2</sub> átlagosan 1,42 kPa-val volt alacsonyabb, mint a PaCO<sub>2</sub> (tartomány: -0,098 - 2,57). SIPPV-VG alkalmazása során az ET-CO<sub>2</sub>-szintek a hosszabb PRT-k esetén kissé emelkedtek, de a változás nem volt statisztikailag szignifikáns ( $p = 0,402$ ). PSV-VG használatakor az ET-CO<sub>2</sub> nem változott. A legnagyobb különbség a 0,40 és 0,08 s PRT között volt a SIPPV-VG során (0,41 kPa, 90%-os konfidenciaintervallum: 0,112 - 0,586 kPa). Mivel a CO<sub>2</sub>-elimináció tekintetében a <0,5 kPa különbséget tekintettünk klinikailag egyenértékűnek, így adatainkból az egyenértékűség sem bizonyítható 90%-os megbízhatósággal.

#### **4.1.4. A lélegeztetőgép működése térfogatgarantált magas frekvenciájú oszcillációs lélegeztetés (HFOV-VG) során**

E retrospektív vizsgálatban 17 olyan újszülött lélegeztetési adatainak elemzése történt, akik klinikai ellátásuk során >12 órán át HFOV-VG lélegeztetésben részesültek. Korrigált várandóssági koruk az adat rögzítés időpontjában medián 28 hét volt (tartomány 24-40 hét). Testtömegük 515 és 3476 gramm között volt (medián: 1100 gramm).

Részletesen elemeztük a HFOV-VG üzemmódú lélegeztetés ~3,2 millió másodpercét (36,7 nap), 1/sec (1 Hz) mintavételi frekvenciával. Az oszcillációk során bevitt térfogat (V<sub>Thf</sub>) mediánja 1,93 ml/kg volt (IQR: 1,64-2,45 ml/kg). A V<sub>Thf</sub> a rögzített időszak 42%-ában 1,5 - 2 ml/kg között, 24%-ában pedig 2 - 2,5 ml/kg között volt. A beállított és a leadott légzési térfogat közötti különbség a rögzítési idő 83%-ában <0,2 ml/kg volt, 93%-ában pedig <0,5 ml/kg volt.

Az egyes esetekben a V<sub>Thf</sub> mediánja 1,44 és 3,31 ml/kg között mozgott. A VG üzemmód ellenére néhány esetben a V<sub>Thf</sub> jelentős változékonyságot mutatott, a tényleges V<sub>Thf</sub> az idő 5%-ában >1 ml/kg-kal tért el a célértéktől. Ez jellemzően olyan újszülötteknél fordult elő, akik kevés szedálást kaptak és nem voltak izomrelaxálva. Ez a jelenség feltételezhetően a konvencionális lélegeztetésnél tapasztaltakhoz hasonló beteg-gép kölcsönhatásoknak tudhatók be. Amikor azonban a mediánt 5 perces időszakokra számítottuk ki, a V<sub>Thf</sub> mindig nagyon közel volt a célértékhez. A nyomásamplitúdó rövid

és hosszú távon is változott, ami valószínűleg a spontán légzési minták vagy a légzésmechanika változásait tükrözte.

Minden egyes beteg esetében külön, és az összes letöltött adatban együttesen is elemzésre került a VThf és a szén-dioxid diffúziós koefficiens ( $DCO_2$ )  $pCO_2$ -vel való korrelációja. Kiszámítottuk ezen paraméterek medián értékét az egyes vérgázok előtti 10 perces időszakokban. Testtömeg-korrektió után a VThf és a  $DCO_2$  gyenge, bár statisztikailag szignifikáns inverz korrelációt mutatott a  $pCO_2$  értékekkel. A korreláció akkor is gyenge maradt, ha csak artériás vérgázok vizsgálatát történt. A testtömegre nem korrigált VThf vagy  $DCO_2$  értékek nem mutattak inverz korrelációt a  $pCO_2$ -vel. Csak 6 vérgáznál (2,5%) fordult elő a 2,5 ml/kg feletti VThf és a 8 kPa (60 mmHg) feletti  $pCO_2$  együttesen. A  $\geq 2,5$  ml/kg VThf 87%-os pozitív prediktív értékkel jelezte előre a  $pCO_2 < 8$  kPa értéket. A negatív prediktív érték azonban csak 25% volt, és sok újszülöttnél sokkal kisebb VThf-re volt csak szükség a hiperkapnia elkerüléséhez. A VThf és a  $pCO_2$  közötti inverz korreláció még az egyes betegek egymás után levett vérgázaiában is változó mértékű volt, sőt néha ugyanazok a VThf és frekvencia beállítások lényegesen eltérő  $pCO_2$  értékeket eredményeztek.

#### **4.1.5. A szén-dioxid diffúziós koefficiens ( $DCO_2$ ) értékelése magas frekvenciájú oszcillációs lélegeztetés során**

A vizsgálat során 14 HFOV-val lélegeztetett újszülött adatainak elemzésére került sor. A felvételek együttes időtartama 952,5 óra (körülbelül 39,7 nap) volt. Annak érdekében, hogy az egyedi méréseknél reprezentatívabb  $DCO_2$  értékeket kapjunk, a vérgáz levételét megelőző 10 perc alatti 600  $DCO_2$  érték átlagát számoltuk ki és vettük figyelembe. A  $DCO_2$  adatokat testtömegre korrigáltuk úgy, hogy elosztottuk azokat a kilogrammban kifejezett testtömeg négyzetével ( $DCO_{2corr}$ ).

Amikor az összes vérgázt együttesen vettük figyelembe, a korrigálatlan  $DCO_2$  értékek nem mutattak korrelációt a  $pCO_2$ -dal. A  $DCO_2$  értékek tartománya nagyon széles volt (5,5-570 ml<sup>2</sup>/sec között), és az egyes betegek  $DCO_2$  értékei a grafikon különböző részeire lokalizálódtak. Ez és az inverz korreláció hiánya akkor is megfigyelhető volt, ha csak az artériás vérgázokat vettük figyelembe. A  $DCO_{2corr}$  értékek lényegesen kisebb variabilitást mutattak, tartományuk 5,2 - 169 ml<sup>2</sup>/sec/kg<sup>2</sup> között volt. A  $DCO_2$ -val



ellentétben a különböző betegekből származó  $\text{DCO}_2\text{corr}$  inverz korrelációt mutatott a  $\text{pCO}_2$ -értékekkel. Ez gyenge volt ( $r = -0,3025$ , 95%-os konfidenciaintervallum:  $-0,4097$ ,  $-0,1871$ ), de statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,001$ ). Emellett a grafikonon az egyes betegekből származó értékek kevésbé „csoportosultak”. Amikor csak az artériás vérgázokat vettük figyelembe, szintén fordított korreláció mutatkozott, de a kis számok miatt statisztikailag az összefüggés nem volt szignifikáns.

Azon újszülöttek esetében, akiktől legalább 10 vérgáz állt rendelkezésre, a  $\text{DCO}_2\text{corr}$  és a  $\text{pCO}_2$  közötti korrelációt külön is elemeztük. Kettő kivételével mindegyik esetben fordított korreláció mutatkozott a  $\text{DCO}_2\text{corr}$  és a  $\text{pCO}_2$  között, bár az a 14-ből csak 6 esetben volt statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,05$ ). Ez valószínűleg a vérgázminták kisebb számából adódhatott.

Annak vizsgálatához, hogy a 10 perctől eltérő időablakok használata a  $\text{DCO}_2$  átlagolása során jobb eredményekhez vezetnek-e, ugyanezt az elemzést különböző, 2 és 20 perc közötti időablakok használatával is elvégeztük. A 2, 5 és 15 perces időtartamok alatt kapott  $\text{DCO}_2\text{corr}$  adatok szintén inverz korrelációt mutattak a  $\text{pCO}_2$ -dal, bár valamivel gyengébbet, mint a 10 perces adatok. A 20 perces időablakokkal kapott adatok nem mutattak inverz korrelációt.

Az endotracheális tubus körüli levegőszökés hatásának vizsgálatához a vérgázokat a levételük előtt mért szivárgás mértéke alapján két csoportra osztottuk:  $<10\%$  szivárgás (209 vérgáz) és  $\geq 10\%$  (45 vérgáz) szivárgás.  $<10\%$ -os szivárgás esetén a  $\text{DCO}_2\text{corr}$  és a  $\text{pCO}_2$  közötti korreláció tovább javult ( $r = -0,4342$ , 95%-os konfidenciaintervallum:  $-0,5375$ ,  $-0,3181$  és  $p < 0,0001$ ). Emellett az inverz korreláció statisztikailag szignifikáns volt akkor is, ha csak az artériás  $\text{pCO}_2$  értékeket vettük figyelembe. Az  $\geq 10\%$ -os szivárgást mutató alcsoportban nem volt korreláció a  $\text{DCO}_2\text{corr}$  vagy és a  $\text{pCO}_2$ , vagy a  $\text{paCO}_2$  között.

Vizsgálatok történtek annak megállapítására is, hogy a  $\text{DCO}_2\text{corr}$  érték felhasználható-e a hiperkapnia ( $\text{pCO}_2 > 8$  kPa mmHg) elkerülésének előrejelzésére. A „receiver operating characteristic” (ROC) görbe elemzése a Youden statisztikával együtt azt mutatta, hogy az optimális határérték a  $\text{DCO}_2 \geq 50$  mL<sup>2</sup>/sec/kg<sup>2</sup> esetén volt, amely a  $\leq 8$  kPa  $\text{pCO}_2$ -t 0,886 pozitív prediktív értékkel és 0,278 negatív prediktív értékkel jelezte előre (specifitás = 0,825, szenzitivitás = 0,39, Youden pontszám = 0,215, görbe

alatti terület = 0,638). Az 57 DCO<sub>2</sub>corr érték közül, ami 60 ml<sup>2</sup>/sec/kg<sup>2</sup> fölött volt (9 betegtől), csak 5 társult >8 kPa pCO<sub>2</sub> értékkel. Ezek alapján javasolható, hogy a 60 ml<sup>2</sup>/sec/kg<sup>2</sup> fölötti DCO<sub>2</sub>corr értékek beállítása ne legyen rutinszerű klinikai gyakorlat, hacsak nem áll fenn jelentős hiperkapnia.

#### **4.1.6. A mentőautó gyorsulásának és rezgésének hatásai a lélegeztetőgép teljesítményére**

A gyorsulási és lélegeztetési adatok elemzése 109 újszülött sürgősségi szállítása során gyűjtött adatok felhasználásával történt. A gyorsulás a szállítás időtartamának nagy része alatt mindhárom irányban 1 m/sec<sup>2</sup>-nél kisebb volt. Előfordultak azonban nagy gyorsulással járó időszakok, a legtöbb esetben >5 m/s<sup>2</sup> gyorsulási értékekkel. Összességében a mentőautó mozgásának irányában (X) mért gyorsulási komponens volt a legnagyobb, 0,16-1,37 m/sec<sup>2</sup> között értékekkel (csoport medián 0,51 m/sec<sup>2</sup>), ami szignifikánsan (p<0,001) nagyobb, mint az oldalirányú (Y, 0,11-0,64 m/sec<sup>2</sup>, csoport medián 0,32 m/sec<sup>2</sup>) vagy a fel-le irányú (Z, 0,03-0,55 m/sec<sup>2</sup>, csoport medián 0,38 m/sec<sup>2</sup>) gyorsulás.

Az adatrögzítések perceinek többségében minden irányban jelentős vibráció volt tapasztalható. Voltak azonban olyan percek is, amikor az X (előre-hátra) és Y (oldalra) irányokban jelentős tartós gyorsulás állt fenn, de a vibráció alacsony volt; ezek valószínűleg olyan időszakoknak feleltek meg, amikor a mentőautó viszonylag sima útfelületen növelte vagy csökkentette a sebességét (X irány), illetve fordult balra vagy jobbra (Y irány). A várakozásoknak megfelelően függőleges irányban (Z) csak vibráció fordult elő. A nagy gyorsulás vagy vibráció nem járt együtt a légzéstérfogatok, a percventiláció, a PIP és a FiO<sub>2</sub> gyors változásaival.

A vibráció és a tartós gyorsulás hatásait külön-külön is vizsgáltuk, mivel azok különböző fizikai erőket jelentenek, és potenciálisan eltérő hatást gyakorolnak a lélegeztetőgépre és az újszülöttre. Összehasonlítottuk a lélegeztetőgép paramétereit az egyes rögzítések legnagyobb és legkisebb vibrációval jellemzett percei alatt. Nem volt különbség az átlagos kilégzési térfogat, a PIP, a percventiláció és az FiO<sub>2</sub> tekintetében ezen időszakok között. A paraméterek változékonyságát szintén nem befolyásolta a vibráció. Még az extrém koraszülötteknél sem volt tapasztalható különbség.

Térfogatgarantált lélegeztetés során a légzéstérfogatot ugyanolyan jól sikerült fenntartani az erős vibrációval jellemzett időszakokban, mint alacsony vibráció esetén. Nyomásvezérelt lélegeztetés során a PIP a felhasználó által beállított célértéknek felelt meg. SIPPV során az újszülöttek nem triggereltek több befúvást a vibrációs időszakok alatt. Összehasonlítva a lélegeztetőgép paramétereit a legnagyobb és a legalacsonyabb tartós (előre-hátra vagy oldalirányba történő) gyorsulással járó, de jelentős vibráció nélküli időszakokkal, itt sem nem találtunk különbséget sem a paraméterekben, sem azok variabilitásában.

A vibráció gyakran szabálytalanabbá tette azonban a nyomás-térfogat (PV) hurkokat. Összességében a PV-hurkok összetettsége (az egy időszak alatti nyomás-térfogat adatpárok számában kifejezve) nagyobb volt a nagy vibrációval járó 1 perces időszakokban, mint az alacsony vibrációval jellemzett percekben. A nyomás-térfogat adatpárok számának mediánja (IQR) 2522 (1928 - 3148), illetve 2740 (2029 - 3418) volt ( $p < 0,0001$ ).

#### **4.2. Az újszülött lélegeztetőgép riasztásainak elemzése**

Ötven, Dräger Babylog™ VN500 lélegeztetőgéppel lélegeztetett újszülöttől letöltött gépi riasztási esemény számítógépes módszerrel történő elemzésére került sor. A felvételek átlagos időtartama 2,5 nap volt (tartomány: 22 és 165 óra között). A teljes adatgyűjtés hossza 116 nap volt. Harmincnégy újszülött (74%) részesült SIPPV lélegeztetésben, 14 (30%) SIMV-ben, 14 (30%) HFOV üzemmóddal, 3 (6%) pedig PSV-vel volt respirálva. Térfogatgaranciát 45 esetben alkalmaztak a rögzítési idő egy részében vagy egészében. Több újszülött esetében változott a lélegeztetési mód az adatgyűjtési időszak alatt.

A rögzített adatokban 27.751 riasztási esemény fordult elő, betegenként átlagosan 603, 24 óra alatt átlagosan 238, vagyis betegenként és óránként ~10 riasztás (tartomány: 0,75 - 57,2). A riasztások típusa, gyakorisága és időtartama az egyes újszülöttek esetében eltérő volt. A hasonló jellegű riasztások gyakran csoportosultak egymással, néha óránként >100 fordulva elő belőlük. Egyes betegek esetében az adatgyűjtési idő több mint 10%-ban volt egy vagy több riasztás aktív.

A riasztások 22 kategóriába voltak sorolhatók, amelyek közül 8 kategóriába tartozott az összes riasztási esemény ~99%-a. Az a három riasztás, ahol a felhasználó állíthatja be a riasztási határértékeket, az összes riasztás 46,5%-át tette ki: a "perccventiláció < alsó határérték" (7.792 esemény, 28%), a "perccventiláció > felső határérték" (2.376 esemény, 8.6%), és a "légzésszám > felső határérték" (2.760 esemény, 9.9%).

A "perccventiláció > felső határérték" („MV magas”) riasztási események száma a különböző újszülöttek esetében még a 24 órás időszakokra normalizálva is nagy eltéréseket mutatott. Egyeseknél nem volt gyakori, vagy azért, mert a perccventiláció alig változott az alkalmazott mély szedáció vagy az izomrelaxáció miatt, vagy pedig azért, mert a riasztási határértéket túlságosan magasra állították be, néha >1 L/kg/perc értékre, konvencionális lélegeztetésben részesülő betegeknél. Más esetekben, amikor az „MV magas” riasztási határát fiziológiailag releváns szintre állították be, és a perccventiláció erős ingadozást mutatott, a riasztás több százszor lépett működésbe. A gyakori riasztások néha arra készítették a személyzetet, hogy a riasztási határértéket nagyon magas szintre emeljék. Voltak olyan esetek is, amikor a "perccventiláció < alsó határérték" ("MV alacsony") riasztás fordult elő több mint százszor. Ez néha a nem megfelelően magas, pl. >0,2 L/perc/kg értékre beállított riasztási határérték miatt történt. Más esetekben a perccventiláció ingadozása volt magas, és az alkalmanként 0,2 L/perc/kg alá esett. A "légzési térfogat < alsó határérték" riasztás gyakran egybeesett az „MV alacsony” riasztásokkal. A "légzésszám > felső határérték" ("RR magas") riasztás gyakran lépett életbe, amikor az újszülött légzésszáma jelentősen meghaladta a beállított gépi légzésszámot. Ez mind SIPPV, mind SIMV üzemmódban előfordult, még úgy is, ha az „RR magas” riasztási határ >100/perc volt. Egyes esetekben a riasztást az légzőkörben mozgó és a spontán légzést imitáló, oda lecsapódott (kondenzált) víz válthatta ki.

Három gyakori riasztás azzal volt kapcsolatos, hogy a légzéstérfogat a beállított célérték alatt maradt. A "légzési térfogat < alsó határérték" (7.734 esemény, 27,9%), a "térfogat nem állandó" (3.676 esemény, 13,2%) és a "tubus elzáródott" (2.437 esemény, 8,8%) riasztások mind a célzott légzéstérfogat el nem érésére utaltak, és néha ugyanaz a klinikai esemény állt a háttérükben. Ezek a riasztások az összes riasztási esemény 49,9%-át tették ki, és bizonyos esetekben a riasztások többségéért voltak felelősek. A légzéstérfogat célértéktől elmaradását VG módban okozhatja: (1)

nagymértékű levegőszökés az endotracheális tubus körül, (2) alacsonyan beállított Pmax, amikor a nyomás nem tud eléggé megemelkedni a beállított VTe eléréséhez, (3) ha az újszülött megfeszíti hasizmait a befúvás során, és akadályozza a tüdőbe történő gázáramlást.

A maradék két gyakori riasztás a következő volt: "a lélegeztetőgép szétkapcsolódott" (476 esemény, 1,7%) és "ellenőrizzze az áramlásérzékelőt" (195 esemény, 0,7%). Bár a szerelék szétcsúsztása bekövetkezhet véletlenül is, a legtöbb esetben a lélegeztetőgép körének tudatos megszakítása okozta például az endotracheális tubus leszívásai során. Az "ellenőrizzze az áramlásérzékelőt" riasztás az áramlásérzékelő bármilyen hibáját jelentheti, de általában vagy kalibrációs hiba okozza, amit az érzékelő újra kalibrálásával lehet orvosolni, vagy egyszerűen az érzékelő folyadékkal szennyeződött.

A riasztások medián (IQR) időtartama 10 (4-21) másodperc volt, ami azt jelentette, hogy a riasztás ennyi ideig volt aktív, függetlenül attól, hogy a felhasználó a hangjelzést elnémitotta-e vagy sem. A riasztás időtartama 26.106 (94,1%) alkalommal 1 percnél rövidebb volt, 13.516 (48,7%) pedig kevesebb mint 10 másodpercig tartott. A hét gyakori riasztás közül csak az "ellenőrizzze az áramlásérzékelőt" riasztások medián időtartama volt több mint 30 másodperc. A percventiláció, légzésszám légzéstérfogat riasztások jellemzően gyakoriak és rövidek voltak, és általában már a klinikum aktív beavatkozása előtt aktiválódtak és inaktíválódtak. Viszont 86 riasztási esemény időtartama több mint 10 perc volt, 17-é pedig több mint 1 óra. A tizenhét >1 órán át tartó riasztásból tíz az áramlásérzékelővel kapcsolatos riasztás volt. Ez problémát jelent, mivel a pontos áramlásérzékelő elengedhetetlen a VG lélegeztetés során a kilégzési térfogat pontos meghatározásához. Ezért fontos, hogy a szakszemélyzet kellően képzett legyen az ilyen riasztásokra való azonnali reagálásra.

### **4.3. Az újszülött lélegeztetőgép hullámformáinak és hurkainak számítógépes elemzése**

Kifejlesztettünk egy számítógépes eljárást – amit Ventiliser-nek neveztünk el – ami az újszülött lélegeztetőgépekről nyert adatokat egyes légzési ciklusokra, azokat pedig légzési fázisokra és alfázisokra képes felosztani. A lélegeztetőgép befúvásait és a közöttük található spontán légzéseket is képes

felismerni, amennyiben vannak ilyenek. A *Ventiliser* szabályokon alapuló („rule-based”) algoritmust használ, és egy jelentést készít, amely tartalmazza az összes azonosított befűvást és spontán légzést, a különböző áramlási és nyomásállapotok és alfázisok kezdeti időpontjával és időtartamával egyetemben. További paraméterek, mint például a belégzési és kilégzési idő, a tüdő befűvási és leengedési idő, a belégzési és kilégzési csúcstartás, a belégzési és kilégzési térfogat szintén jelentésre kerülnek.

A *Ventiliser* rendelkezik egy kiértékelő modullal is, amelyet a megfelelő programozási ismeretekkel rendelkező felhasználó, a kimeneti adatok minőségellenőrzésére is használhat. A program tartalmaz továbbá egy grafikus felhasználói felületet (GUI), amely képes a nyers lélegeztetőgépadatok beolvasására. A GUI a felhasználó által beállított időablakban nyomás- és áramlási hullámformákat mutat. A felhasználó manuálisan azonosíthatja és bejelölheti az áramlási és a nyomásállapotok közötti határpontokat. A manuális annotáció exportálható és összehasonlítható a program által biztosított automatikus annotációval. A *Ventiliser* egy közepkategóriás személyi számítógépen lefuttatható, megközelítőleg 2 perc/lélegeztetési nap sebességgel (ami 8,64 millió adatpontnak felel meg), és a futási idő lineárisan növekszik az adatrögzítés időtartamának növekedésével.

Az algoritmus teljesítményének értékeléséhez három újszülött hosszabb rögzítéseiből véletlenszerűen 5 perces mintákat vettünk; mindhárom csecsemőnek volt spontán légzése, és komplex módon lépett kölcsönhatásba a lélegeztetőgéppel. Ezeket az adatokat nem használtuk fel a *Ventiliser* kifejlesztése során (mintán kívüli validálás). A mintákat kézzel annotáltuk a GUI segítségével. Az algoritmus sikeresen azonosította a manuálisan annotált áramlási és nyomásállapotok >97%-át, 10 és 40 milliszekundum közötti átlagos hibával (ami 1-4 adatpontot jelent), kivéve az „expirációs tartás” légzészás kezdetének pontját, amelynek átlagos hibája 49,4 milliszekundum volt. Összességében a manuálisan és a *Ventiliser* által azonosított alfázisok átlagos időtartama közötti különbség 83,33%-ában (25/30) <50 milliszekundum volt.

A *Ventiliser* hasznosságának bizonyítására egy SIPPV-VG üzemmódban lélegeztetett érett újszülött gépéről letöltött 39 óra hosszúságú adatsor elemzését végeztük el. A 14.044.274 nyomás- és áramlási adatpontban a *Ventiliser* 143.260 légzésziklust azonosított: 128.663 gépi befűvást és 14.597

spontán légzést. Mivel a tényleges gépi légzésszám a teljes rögzítés során 60-65/min között volt, a *Ventiliser* a lélegeztetőgép befűvások ~85-90%-át észlelte. A felvétel két 1 órás alperiódusát részletesebben is elemeztük. A befűvások alfázisokra történő felosztása lehetővé tette ezen alfázisok kvantitatív elemzését. Azt találtuk például, hogy az első periódusban a tényleges nyomásemelkedési idő (PRT) átlagosan jelentősen hosszabb volt a beállított értéknél (80 milliszekundum). A 2. periódus során a PIP szinten lévő nyomásszinten eltöltött idő mediánja jelentősen rövidebb volt, és a PEEP-szintre történő nyomáscsökkenés ideje és a tüdő deflációs ideje is jelentősen rövidebb volt, mint a 1. periódus esetén. Ezzel összhangban az 1. periódusban a befűvások nagyobb hányadánál volt „inspirációs tartás” (a nyomás a PIP-szintjén volt, levegőáramlás nélkül). Az 1. periódusban több befűvásnál nem volt kilégzésvégi szünet, vagyis a következő befűvás közvetlenül a tüdő deflációja után megkezdődött, ami auto-PEEP lehetőségét vetette fel.

## 5. Megbeszélés

### 5.1. Az újszülött lélegeztetőgép működésének vizsgálata

#### 5.1.1. Általános megfontolások

A dolgozatban bemutatott tizenegy obszervációs és egy intervenció vizsgálatban két különböző újszülött lélegeztető gép (a Dräger Babylog™ VN500 lélegeztetőgép és a fabian™+ncpap lélegeztetőgép) működését vizsgáltuk klinikai körülmények között két NIC-ben, illetve egy neonatális transzportszolgálatnál. Elemeztük, hogy a gépek VG üzemmódban mennyire tartják a beállított célértékhez közel a kilégzési térfogatot különböző klinikai jellemzőkkel rendelkező újszülötteknél, mind konvencionális lélegeztetés, mind HFOV alkalmazása során. Elemeztük a lélegeztetőgépek teljesítményét olyan nehezített esetekben is, mint például hiperventiláló újszülötteknél, vagy amikor az endotracheális tubus körül jelentős szivárgás állt fenn, vagy amikor a mentőautó mozgása során jelentős gyorsulás vagy vibráció volt tapasztalható. Megvizsgáltuk azt is, hogy a felhasználó által választott Pmax értéke hogyan befolyásolja a lélegeztetőgép teljesítményét VG lélegeztetés során.

Tanulmányoztunk néhány olyan funkciót is, amelyek általában megtalálhatók a modern újszülöttlélegeztető készülékeken, de a klinikai kutatásban még nem vizsgálták őket. Az egyik ilyen volt a nyomásemelkedési idő, amely így vagy úgy minden lélegeztetőgépen beállítható, de nagyon kevés publikált adat van róla. Ugyancsak részletesen vizsgáltunk egy komplex adaptív lélegeztetési módot (SIMV-VG-PS), amelyet gyakran használnak a NIC-ekben anélkül, hogy bármilyen publikáció megjelent volna róla.

Vizsgálataink fő erősségeként értékelhető, hogy a hármasszintű újszülött intenzív osztályokon jellemzően előforduló betegpopuláción alapulnak, és hogy az elemzésekhez nagy mintavételi gyakoriságú számítógépes adatletöltést alkalmaztunk. Adatgyűjtési módszerünk több, a kézi és/vagy alacsony mintavételi frekvenciájú adatgyűjtésnél tipikusan előforduló problémát is kiküszöböl, nevezetesen az emberi megfigyelés szelektivitását és az ebből fakadó adattorzítást, valamint azt, hogy alacsony gyakoriságú adatgyűjtéssel nem lehet megragadni az adaptív lélegeztetési módok során előforduló beteg-lélegeztetőgép kölcsönhatások összetettségét. Ezen



túlmenően az adatok feldolgozására és elemzésére kifejlesztettünk egy, a Python programozási nyelven alapuló számítógépes eljárást is. Ennek újszerűsége és jelentősége abban áll, hogy a vizsgálataink során keletkezett hatalmas adatmennyiséget nem lehetett volna reprodukálhatóan feldolgozni olyan táblázatkezelő programmal, mint például a Microsoft Excel™.

A dolgozatban bemutatott tanulmányok fő korlátja, hogy egy kivételével megfigyelésen alapuló vizsgálatokat tartalmaztak. Ennek oka, hogy a lélegeztetett újszülötteken nehéz intervenciós vizsgálatokat végezni. Nehezítő tényező, hogy a szülők kisebb eséllyel adják beleegyezésüket intervenciós vizsgálatokhoz, mint obszervációs vizsgálatokhoz, különösen a kritikusan beteg újszülöttek esetében. Emellett az intervenciós vizsgálatokhoz a hozzájárulást legtöbbször a beteg bevonása előtt kellene beszerezni, és ellentmondásos, sőt néha etikátlan is hozzájárulást kérni nem sokkal egy extrém koraszülött vagy kritikusan beteg újszülött megszületését követően a sokszerű pszichés állapotban lévő szülőktől. Ezért az újszülött intenzív osztályokon végzett obszervációs vizsgálatainkban a halasztott beleegyezési modellt alkalmaztuk, így a szülők ~85%-a hozzájárult a lélegeztetőgépekről történő adatgyűjtés folytatásához és a klinikai adatok gyűjtéséhez. A sürgősségi újszülött-szállítás során végzett vizsgálatok esetében az illetékes Kutatás-Értékelési Bizottság eltekintett a beleegyezés szükségességétől, mivel ugyancsak nem lett volna etikus olyan szülőknél a tudományos vizsgálatról beszélni, és beleegyezésüket kérni, akik az újszülött sürgősségi szállítása előtt annak életéért és egészségéért szoronganak, a velük való utólagos kapcsolatfelvétel pedig valószínűleg nagyon alacsony válaszadási arányt eredményezett volna.

Vizsgálataink másik korlátját az jelenti, hogy nem vizsgáltunk klinikai kimenetelt, hasonlóan a legtöbb más újszülöttkori lélegeztetési vizsgálathoz. A klinikai kimenetel, különösen az olyan hosszú távú kimeneti mutatók, mint a bronchopulmonális diszplázia vagy az idegrendszeri fejlődés vizsgálata, jelentős emberi és pénzügyi erőforrásokat igényelnek, és általában jelentős a hosszú távú utánkövetés számára elvesző betegek aránya. Emellett nagyobb számú vizsgálati résztvevőre is szükség lenne ahhoz, hogy a hosszú távú utánkövetéses vizsgálatok megfelelő statisztikai erővel rendelkezzenek, mivel a hosszú távú kimenetelt számos tényező befolyásolja, és az egyes faktorok, mint például a respirációs terápia, szerepe nehezen meghatározható. Végül, a lélegeztetőgéppel kapcsolatos vizsgálatokkal kapcsolatban további megfontolást igényel, hogy mire a hosszú távú

kimeneti adatok elérhetővé válnak (több év vagy akár évtized), a technológia közben jelentősen fejlődik, így az eredmények nem feltétlenül alkalmazhatók a legújabb generációs lélegeztetőgépekkel lélegeztetett újszülöttekre.

A fent felsorolt limitáló tényezők ellenére a lélegeztetőgépek teljesítményét felmérő vizsgálatok a NIC-ekben, illetve a transzport alatt mégis fontosak, mert a hosszú távú kimeneti adatok hiányában is információt nyújtanak a klinikusok számára azokról a berendezésekről és technológiákról, amelyeket nap mint nap használniuk kell. Ilyen ismeretek nélkül az elfoglalt klinikusoknak igen korlátozott idejük marad a lélegeztetőgépek megfigyelésére és tanulmányozására. Ennek megfelelően a komplex és adaptív lélegeztetési módok, mint például a térfogat garancia, részleteivel kapcsolatos ismereteik igen korlátozottak. Elegendő tudás és idő hiányában pedig sokszor nem tudják megkülönböztetni a lélegeztetőgép hibás működését a normális működéstől, például amikor a VG lélegeztetés során a légzéstérfogat jelentősen eltér a célértéktől. Így valószínű, hogy a lélegeztetőgépekből származó nagy mintavételi gyakoriságú adatok egyre szélesebb körű elérhetőségével a hasonló tanulmányok száma növekedni fog.

### **5.1.2. A konkrét eredmények megvitatása**

Az ebben a dolgozatban bemutatott tanulmány volt az első, amely a Dräger Babylog™ VN500 lélegeztetőgép VG funkcióját az egyes befűvások szintjére lebontva is elemezte. A Fabian™+ncpap lélegeztetőgépek esetében pedig a miénk volt összességében is az első ilyen, újszülötteken végzett átfogó tanulmány. Mindkét esetben azt találtuk, hogy a kilégzési térfogat nagyon közel állt a célértékhez, függetlenül a csecsemő súlyától és attól is, hogy a lélegeztetés módja SIPPV vagy SIMV volt-e. Ugyanakkor a légzéstérfogat jelentős rövid távú változékonyságot mutatott, és néhány esetben még az átlagérték is jóval a céltérfogat alatt vagy felett volt.

Több vizsgálatban azt találtuk, hogy a légzéstérfogat és a vér  $p\text{CO}_2$  értékei között csak gyenge korreláció állt fenn. Ez részben a különböző vérgázok idején mért eltérő légzésszámmal magyarázható. Ugyanakkor a percventiláció (amely egyaránt magában foglalta a gépi befűvásokat és a spontán légzéseket is) és a  $p\text{CO}_2$  között is gyenge volt a korreláció. Ennek oka részben az lehet, hogy a vérgázok jelentős része kapilláris vérgáz volt, és a kapilláris vér  $\text{CO}_2$  szintje nem minden esetben tükrözi pontosan az

artériás PaCO<sub>2</sub> értékét. Ugyanakkor több cikk is beszámolt arról, hogy a légzéstérfogat, illetve a percventiláció és a pCO<sub>2</sub> értékek között sem volt korreláció, vagy csak gyenge inverz korreláció állt fenn lélegeztetett újszülötteknél, még akkor is, ha csak artériás vérgázokat használtak. Ez nem meglepő, mivel az alveoláris ventilációt befolyásolja az anatómiai és funkcionális holtter, valamint az egyenetlen tüdőperfúzió. Végül bizonyíték van arra is, hogy a konvencionális gépi lélegeztetés során a tömeges gázáramlás egyszerű fizikai modellje nem magyarázza meg teljesen a CO<sub>2</sub> elimináció mechanizmusát. Emellett szól, hogy a nagyon kis súlyú koraszülötteket is lehet konvencionális lélegeztetéssel és 4-6 ml/kg légzéstérfogattal lélegeztetni, így biztosítva a normális pCO<sub>2</sub> értékeket, jóllehet esetükben ez az anatómiai holttérnél kisebb légzéstérfogatot jelent. Ugyanakkor, érdekes módon egyik vizsgálatunkban csak az esetek felében volt a kilégzési térfogat az általánosan elfogadott 4-6 ml/kg tartományon belül, még akkor is, ha a pCO<sub>2</sub> normális volt.

A SIMV-VG-PS üzemmódot elemző tanulmányunkban azt találtuk, hogy ebben az összetett lélegeztetési módban nehéz manuálisan a térfogatgarantált befúvások automatikusan szabályozott belégzési csúcnyomásához igazítani a nyomástámogatás szintjét, és így stabil légzési térfogatokat, illetve percventilációt elérni. A klinikusoknak fontolóra kell venniük, hogy SIPPV-VG vagy PSV-VG módot használjanak inkább, ahol a VG algoritmus szinte minden légzési ciklusban szabályozza a légzéstérfogatot. A SIPPV alacsonyabb légzési munkával jár, mint a SIMV, akár nyomástámogatással akár anélkül. Továbbá a SIPPV vagy a PSV esetén az újszülöttek gépen töltött időtartama rövidebb volt, mint a SIMV esetében.

Elemeztük a Dräger Babylog™ VN500 lélegeztetőgép teljesítményét HFOV-VG módban is, amely egy új és a NIC-ekben egyre gyakrabban alkalmazott módozat. Adataink azt mutatják, hogy a HFOV-VG során a nagyfrekvenciás légzési térfogat (V<sub>Thf</sub>) jól fenntartható, és hosszabb időtartamra átlagolva kisebb változékonyságot mutat, mint a VG nélküli HFOV során. A HFOV-VG során emellett gyakran jelentős rövid távú ingadozás tapasztalható az oszcillációs térfogatokban. Tapasztalataink szerint a V<sub>Thf</sub> e rövid távú változékonysága jobban függ a beteg-gép kölcsönhatások jelenlététől vagy hiányától, azaz a csecsemő spontán légzési aktivitásától vagy mozgásától, mint attól, hogy a térfogatgaranciát használták-e vagy sem. Adataink alapján azt javasoljuk, hogy a HFOV-VG-t 2-2,5 ml/kg V<sub>Thf</sub>-val kezdjék el, a CO<sub>2</sub> szintek szoros figyelemmel kísérése mellett, mivel sok újszülöttnak

valójában 2 ml/kg-nál alacsonyabb VThf-re lesz csak szüksége. A VThf ezután kis lépésekben (egyszerre legfeljebb 0,1 ml/kg-mal) csökkenthető folyamatos CO<sub>2</sub> monitorizálás vagy a vérgázok alapján, mivel szorosabb kapcsolat áll fenn a VThf és a pCO<sub>2</sub> között, mint a hagyományos HFOV során csökkentendő oszcillációs nyomás amplitúdó és a pCO<sub>2</sub> között.

Egy másik vizsgálatban bizonyítottuk, hogy a CO<sub>2</sub> diffúziós együtthatójának testtömegre való korrigálása javítja annak a vér CO<sub>2</sub> szintjével való korrelációját. Azt is megállapítottuk, hogy ha a DCO<sub>2</sub>corr >50 ml<sup>2</sup>/sec/kg<sup>2</sup> volt, akkor a szignifikáns hiperkapnia (pCO<sub>2</sub> >8 kPa azaz >60 mmHg) valószínűsége csak 17,5% volt, ha pedig a DCO<sub>2</sub>corr >60 mL<sup>2</sup>/sec/kg<sup>2</sup> volt, akkor az <10% volt. Ezért a HFOV indításakor a klinikusnak nem tanácsos rutinszerűen olyan beállításokat alkalmaznia, amelyek >60 mL<sup>2</sup>/sec/kg<sup>2</sup> DCO<sub>2</sub>corr értékeket eredményeznek.

A nyomásemelkedési idő (PRT) a modern lélegeztetőgépeken általánosan elérhető beállítás, de jelentőségéről nagyon kevés publikáció jelent meg, így a klinikusok gyakran nem tudják, hogyan állítsák azt be. Egy intervenció vizsgálatban elemeztük, hogy a különböző PRT-k hogyan változtatják meg a nyomáshullámformákat, hogyan befolyásolják a lélegeztetőgép paramétereit és hogyan hatnak a vérgázokra. Azt találtuk, hogy a vizsgálat elsődleges kimeneti paramétere, a légzésvégi CO<sub>2</sub> nem különbözött szignifikánsan a rövid vagy a hosszú PRT-ket használó lélegeztetés során. A bevont betegek kis száma miatt azonban vizsgálatunk nem rendelkezett elég statisztikai erővel a potenciálisan szignifikáns különbségek kimutatásához. Azt is megállapítottuk, hogy a légzési céltérfogatot a gép különböző PRT-k esetében is megbízhatóan be tudta vinni. Nem volt különbség a légzésszámban vagy a percventilációban sem. PSV-VG üzemmódban rövidebb belégzési időket figyeltünk meg a rövid PRT-k során, és ezek magasabb belégzési csúcsnyomásokkal társultak, ami feltehetően a célzott légzéstérfogot rövidebb idő alatt történő leadásához volt szükséges. SIPPV-VG során a légúti középnyomás magasabb volt rövidebb PRT esetén, míg PSV-VG során nem volt különbség a MAP-ban annak ellenére, hogy a rövid PRT-k magasabb belégzési csúcsnyomásokkal jártak. Ennek oka, hogy a rövid PRT-hoz PSV-VG során rövidebb Ti is társult, és így a MAP-nak megfelelő nyomásgörbe alatti terület összességében nem lett nagyobb. Véleményem szerint a térfogatgarantált lélegeztetés során a PRT (illetve a vele szoros kapcsolatban levő légzőköri áramlási sebesség) és a MAP közötti kapcsolat összetett, mivel a belégzési csúcsnyomást a VG algoritmus

folyamatosan változtatja a beállított légzéstérfogat elérése érdekében, és a szükséges PIP-et befolyásolja a légzőköri áramlás, valamint PSV-VG esetében a változó belégzési idő is. Tanulmányunk tehát hasznos információt nyújt a klinikusoknak arról, hogy a különböző PRT-k beállítása hogyan befolyásolja a lélegeztetőgép egyéb paramétereit.

Azt is elemeztük, hogy a Pmax beállítása a térfogatgarantált lélegeztetés során milyen hatással van más gépi paraméterekre. Kimutattuk, hogy a PIP jelentősen ingadozik VG során, amennyiben az újszülöttek maguk is lélegeznek. E változékonyság miatt a "üzemi" PIP nehezen határozható meg, és a helyi protokollt, amely szerint a Pmax-ot 5 mbarral az "üzemi" PIP felett kell tartani (ahogyan azt szakértők ajánlották), nehéz a gyakorlatban végrehajtani, még úgy is, ha a Pmax-ot a klinikai személyzet gyakran felülvizsgálja. Kimutattuk továbbá, hogy ha a Pmax értéket csak 5 mbarral a klinikailag "üzemi" PIP-nek tekintett érték fölé állítjuk, akkor a légzéstérfogat bevétele gyakran elégtelen lesz, és az „alacsony légzéstérfogat” riasztások gyakoribbá válnak. Ezek a hatások jelentősen csökkenthetők, ha a Pmax-ot a munka-PIP fölé emeljük. A Pmax magasabb szintre történő beállítása azonban a lélegeztetéshez kapcsolódó komplikációk, például tubuselzáródás vagy légmell késedelmes felismerését eredményezheti. Arra a következtetésre jutottunk, hogy a Pmax értéket egyénre szabottan kell beállítani, figyelembe véve a lélegeztetett babák klinikai jellemzőit, valamint a NIC felszereltségét és szakszeméllyel való ellátottságát.

Elemeztük, hogy a két újszülött respirátor hogyan teljesít VG üzemmódban, amikor jelentős levegőszökés van az endotracheális tubus körül. Megállapítottuk, hogy a fabian™+nCPAP evolution lélegeztetőgép valóban fenntartotta a célzott légzési térfogatot 50%-os szivárgásig, ahogy az a neonatológusok között anekdotikusan ismert. A Dräger Babylog™ VN500 lélegeztetőgép esetében szivárgás kompenzáció nélkül a határ szintén 50% volt. Szivárgás kompenzációval azonban a gép a céltérfogatot magasabb szivárgási szintek esetén is fenntartotta egészen >80%-ig, amikor is némi térfogat túllépés volt megfigyelhető. Megjegyezzük, hogy a szivárgás kompenzáció nem csak a Dräger lélegeztetőgépekre jellemző, hanem a legtöbb modern újszülött lélegeztetőgépen is elérhető. A különböző respirátorok és a gyártók által alkalmazott szivárgás kompenzációs mechanizmusok azonban nagyon eltérőek. A levegőszökés kompenzált

kilégzési térfogat megcélzása a VG alatt a Dräger lélegeztetőgépek sajátja, és ez lehet a felelős a jobb teljesítményükért >50% szivárgás esetén.

Két tanulmányban elemeztük azt a klinikai helyzetet, amikor a csecsemő erős légzési aktivitása miatt a PIP a PEEP közelébe (<5 mbar-ral az fölé) csökken a VG lélegeztetés során. Bár ez leggyakrabban a hipoxiás-iszkémiás enkefalopátiában szenvedő csecsemőknél fordult elő, az összes újszülött ~30%-át érintette, beleértve sok koraszülöttet is. A percventiláció nem volt eltérő azokban az időszakokban, amiket 5 mbar alatti medián Pinfl jellemezett, sem koraszülött, sem érett újszülöttekben, annak ellenére, hogy a klinikusok alacsonyabb légzési céltérfogatokat állítottak be ezekben a periódusokban. Ez annak volt köszönhető, hogy ilyenkor a csecsemők túllépték a célként beállított légzésérfogatot és magasabb volt a légzésszámuk is, több befúvást triggerelve (SIPPV-VG alatt), vagy mélyebben és gyakrabban lélegezve azok között (SIMV-VG során). A magasabb laktát szintet kivéve nem volt különbség a vérgázokban az olyan időszakok között, amikor a befúvási nyomás <5 mbar, vagy magasabb volt, amikor a medián Pinfl <5 mbar volt hipoxiás-iszkémiás enkefalopátiában szenvedő érett újszülötteknél. A magasabb laktát szint valószínűleg az ezeknél az újszülötteknél tipikusan jelen lévő perinatális tejsavas acidózist tükrözte. Felvetődött, hogy az alacsony befúvási nyomás a csecsemő elfáradásához és epizodikus hiperkapniához vagy acidózishoz vezet. Adatainkból nem tudjuk sem megerősíteni, sem teljesen kizárni ezeknek az időszakoknak az előfordulását, mivel a sav-bázis paramétereket (pH, pCO<sub>2</sub>, bázisdeficit és laktát) nem rögzítettük folyamatosan, mivel csak a klinikai ellátás során gyűjtött vérgázok adatait elemeztük.

Egyik tanulmányunkban megvizsgáltuk a térfogatgarantált lélegeztetés hatását sürgősségi újszülött szállítás körülményei között. Azt találtuk, hogy a térfogat garanciával lélegeztetett újszülötteknél alacsonyabb és kevésbé változó volt a légzési térfogat, mint a VG nélkül lélegeztetett csecsemőknél. VG nélkül az újszülöttek gyakran kaptak olyan befúvásokat, amelyek kilégzési térfogata >6 ml/kg vagy akár >8 ml/kg volt; ez sokkal ritkábban fordult elő VG során. Bár a VG nélküli csoportban a PIP medián értéke szignifikánsan magasabb volt, mint a VG csoport medián PIP értéke, ez még mindig csak 19,5 cmH<sub>2</sub>O volt. Ez a megfigyelés félrevezetheti a klinikusokat, akik úgy vélhetik, hogy ha VG nélkül lélegeztetnek, de egyidejűleg alacsonynak ítélt PIP-et használnak (pl. <20 cmH<sub>2</sub>O), akkor a nagy tidal volumenek megelőzhetőek. A közvetlenül a szállítás után mért

pCO<sub>2</sub> értékek hasonlóak voltak a két csoportban, és súlyos hipokapnia csak egy esetben fordult elő. Vagyis, ha nem használunk VG-t újszülöttszállítás során, a nagyobb légzési térfogatok nem feltétlenül okoznak túllélegeztetést és hipokapniát, ami egyes esetekben akár a szállítás rövid időtartamával is összefüggésben lehet.

Egy másik vizsgálatban a mentőautó gyorsulásának és vibrációjának hatását elemeztük a lélegeztetőgép paramétereire és a lélegeztetési hurkokra, sürgősségi újszülöttszállítás során. Azt találtuk, hogy a transzport legtöbb perce alatt jelentős fokú vibráció volt tapasztalható, tartós gyorsulással illetve lassulással (a jármű sebességének vagy irányának jelentős változásával) vagy anélkül. Mivel a vibrációt nagymértékben befolyásolja az útfelület és a jármű sebessége, megállapításaink rávilágítanak a minél jobb burkolatú utak használatának előnyben részesítésére és a mentőautó sebesség-korlátozásának fontosságára, amellet, hogy a gyorsítást, a lassítást és a hirtelen kanyarodást észszerű határokon belül kerülnünk, illetve minimalizálnunk kell a transzport során. Azt is megállapítottuk, hogy még a jelentős vibráció vagy a tartós gyorsulás sem befolyásolta a lélegeztetőgép paramétereit vagy annak teljesítményét. A lélegeztetőgép paramétereinek stabilitása ellenére azonban azt találtuk, hogy az intenzív vibráció szabálytalanabbá és összetettebbé tette a nyomás-térfogat hurkokat, bár ennek mértéke változó volt. Ez a jelenség lehet a rezgésnek a lélegeztetőgép-beteg egységre gyakorolt közvetlen fizikai hatása, vagy tükrözheti az újszülött fiziológiai reakcióit. Ez utóbbit befolyásolhatja a gesztációs és posztnatális kor, a testtömeg, a lélegeztetést igénylő betegség természete és a szedálás foka. A lehetséges egyéb befolyásoló faktorok nagy száma lehet felelős a vibráció különböző betegeknél tapasztalt változó mértékű hatásáért. Mindazonáltal tanulmányunk szolgáltatja az első bizonyítékot arra, hogy a szállítás közbeni vibráció befolyásolhatja a beteg-lélegeztetőgép kölcsönhatásokat egyes kritikus állapotú beteg újszülötteknél.

## **5.2. A lélegeztetőgép riasztásai**

Bár a lélegeztetőgép riasztások gyakoriak, és köztudottan egyaránt zavarják az újszülötteket, a szülőket és a szakszemélyzetet is, a téma eddig kevésbé volt kutatott. A miénk volt az első publikáció, amely számítógéppel elemzett több ezer ilyen, lélegeztetőgépekről letöltött riasztást. Kimutattuk, hogy az újszülött lélegeztetőgép riasztásai átlagosan óránként 10 alkalommal

fordulnak elő. Azt is megállapítottuk, hogy a riasztások közel felét a légzésszám vagy a percventiláció fiziológiás változékonysága, illetve a riasztási határértékek nem megfelelő beállítása okozta. Míg a legtöbb riasztás <1 percig tartott, sőt gyakran csak néhány másodpercig volt aktív, néha azonban a személyzet nagyon hosszú ideig is tolerálta azt. Eredményeink jól felhasználhatók az ellátószemélyzet oktatására, a riasztási határértékek beállításának stratégiájára és a különböző riasztásokra való reagálásra vonatkozóan. A lélegeztetőgépek gyártóinak és a szabályozó hatóságoknak pedig azzal nyújt potenciális segítséget, hogy tájékoztatást ad a különböző riasztások klinikai gyakorlatban való hasznosságáról. Reményeink szerint a mienkéhez hasonló riasztási statisztikai adatok a jövőben rutinszerűen lesznek elérhetőek az újszülöttek lélegeztetőgépeken.

A megtartott spontán légzéssel rendelkező újszülötteknél a percventiláció (MV) értéke percről percre változik, ami gyakori rövid riasztásokhoz vezet. Ennek elkerülése érdekében a személyzet a MV alacsony és magas riasztási határértékeit sokszor nem fiziológiás értékekre, pl. <0,1 L/min/kg-ra vagy >0,5 L/min/kg-ra állítja be, ami jelentős klinikai események késedelmes felismeréséhez vezethet. Javasoljuk, hogy a MV alacsony és magas riasztási határértékeket 20-30%-kal az aktuálisan megfigyelt értékek alá és fölé állítsuk be, és a határértékeket rendszeresen vizsgáljuk felül, amint a csecsemő állapota változik. Emellett egyes lélegeztetőgépeknél lehetőség van a MV riasztások 10-15 másodperccel történő késleltetésére is. Ennek a stratégiának az alkalmazása osztályunkon a klinikai események nélküli riasztások számának jelentős csökkenését eredményezte.

A klinikusoknak be kell állítaniuk a "légzésszám > felső határérték" riasztás küszöbét is. Míg a koraszülöttek légzésszáma általában 40-60/min között van, néha előfordul, hogy a légzésszám >80/min. Hipoxiás-iszkémiás encefalopátiában és metabolikus acidózisban szenvedő érett újszülöttek néha 100/percnél is többet lélegeznek. A légzésszám gyorsan is változhat, ami megnehezíti a riasztási határértékek megállapítását. A túl sok riasztási esemény elkerülése érdekében javasoljuk, hogy a légzésszám magas riasztási értékét a tényleges értéknél 20-30%-kal magasabbra állítsuk be. A >130/perc légzésszámot általában a lélegeztetőgép körében lévő kondenzált víz mozgása általi automatikus triggerelés okozza. Ennek megelőzése érdekében a kondenzált vizet rendszeresen el kell távolítani, vagy olyan légzőkört kell használni, ahol a vízgőz képes elpárologni a cső falán keresztül.



A HFOV során a szén-dioxid eltávolítását a CO<sub>2</sub> diffúziós együttható határozza meg. Bár a HFOV alatt a percventiláció mint paraméter nem releváns mutató, sok lélegeztetőgépen a HFOV alatt is be kell állítani a MV riasztási határértékeket. A HFOV nagy "percventilációval" jár (általában >1 L/kg/perc), így a MV riasztási felső határértékét jelentősen meg kell emelni, máskülönben folyamatos "MV magas" riasztás lép fel. Amikor a lélegeztetési módot visszaváltják konvencionálisra, a klinikusoknak emlékezniük kell a MV riasztási határérték csökkentésére.

Anyagunkban sok olyan „alacsony légzéstérfogat” riasztás volt, ahol a Pmax korlátozta a belégzési csúcsnyomást, és megakadályozta, hogy a lélegeztetőgép elegendő nyomást használjon a beállított céltérfogat biztosításához. Javasoljuk, hogy a Pmax-ot olyan magas szinten állítsák be, ahol még nem valószínű, hogy gyakori riasztást vált ki, de arról, hogy a lélegeztetőgép ilyen magas csúcsnyomást használ, a klinikusoknak már tudniuk kell azért, hogy meg tudják vizsgálni, mi történik a lélegeztetőgéppel és az újszülötten, és hogy szükség van-e beavatkozásra vagy a lélegeztetési paraméterek megváltoztatására.

A riasztások gyakori oka az áramlásérzékelővel kapcsolatos probléma volt. Az áramlásérzékelők riasztásait az ellátószemélyzet néha több órán keresztül is turte anélkül, hogy annak okát kiküszöbölte volna. Fontos hangsúlyozni, hogy a szinkronizált lélegeztetéshez elengedhetetlen a jól működő áramlásérzékelő. Az áramlásérzékelőre szükség van a légzési térfogat kiszámításához is, ami viszont elengedhetetlen a VG lélegeztetéshez. Az áramlásérzékelőket rendszeresen kalibrálni kell, és ha kondenzált víz miatt szennyeződnek, cseréire szorulhatnak.

### **5.3. Az újszülöttlélegeztetőgép hullámformáinak és hurkainak számítógépes elemzése**

Kifejlesztettünk és validáltunk egy olyan számítógépes programot (*Ventiliser*), amely az újszülöttkori lélegeztetőgépről letöltött légúti nyomás és áramlás adatokból azonosítja és jellemzi az egyes befúvásokat. A szoftvert a Dräger Babylog™ VN500 lélegeztetőgépről letöltött nyers adatokkal fejlesztettük ki és teszteltük első körben. Mivel azonban a program bemenete platformfüggetlen, és bármilyen táblázatos formátumú áramlási és nyomás adatot elfogad, ami kellően nagy mintavételi gyakorisággal rendelkezik, a

*Ventiliser* potenciálisan bármely olyan újszülöttkori lélegeztetőgéppel használható, amelyről ilyen adatok nyerhetők.

Felnőttek lélegeztetése során a beteg és a lélegeztetőgép közötti kölcsönhatások azonosítására és jellemzésére már fejlesztettek ki szoftvereket, de ezeket újszülötteknél még nem használták vagy validálták. A felnőtt és az újszülött lélegeztetés fiziológiája jelentősen különbözik: az újszülötteket általában mandzsetta nélküli endotracheális tubussal intubálják, és a tubus körül általában van több-kevesebb levegőszökés. Továbbá az újszülöttek lélegeztetése során általában kevesebb szedációt használnak, mint felnőttek lélegeztetése esetén, és a csecsemők gyakran lélegeznek a gépi befúvások alatt is. A neonatológiában használt lélegeztetési módok és beállítások is eltérnek a felnőttek lélegeztetése során használtaktól, és a beteg-lélegeztetőgép kölcsönhatások is különböznek.

A *Ventiliser* szabályokon alapuló („rule-based”) algoritmuson alapul, a program nem használ gépi tanulást. A gépi tanulási modellek gyakran jobban teljesítenek, ha olyan új adatokon tesztelik őket, amelyeket az algoritmus fejlesztése során nem használtak. A felügyelt („supervised”) gépi tanulási módszerek kifejlesztéséhez azonban nagy annotált adathalmazokra van szükség, amelyet csak a szakterület szakértői tudnak előállítani kézi annotációval. Mivel a lélegeztetőgép adatok a lélegeztetőgép és a beteg közötti interakciók miatt összetettek és zajosak, a befúvások ezreit kellene megvizsgálniuk és manuálisan annotálniuk az újszülöttkori lélegeztetésben megfelelő szakértelemmel rendelkező klinikusoknak. Ezenkívül a nagy kockázatú technológiák, például az életfenntartó berendezések gyártói és szabályozó hatóságai is vonakodnak az ún. "fekete doboz" modellek, például a gépi tanulási algoritmusok elfogadásától és jóváhagyásától.

Szabályokon alapuló algoritmus ellenére a *Ventiliser* három, az algoritmus kifejlesztése során nem használt rövid mintában >97%-os pontossággal helyesen azonosította a befúvásokat és azok alfázisait. A manuálisan annotált adatokon végzett, mintán kívüli („out of sample”) validálás is azt mutatta, hogy a *Ventiliser* algoritmus jó pontossággal volt képes azonosítani a befúvások kulcspontjait (az alfázisok közötti határokat). A kulcspontok közötti intervallumok hossza pedig megadta az egyes alfázisok hosszát.

Reményeink szerint a *Ventiliser* felhasználható lesz a jövőben kifejlesztett összetettebb vagy kifinomultabb szegmentáló algoritmusok

teljesítményének teszteléséhez, a grafikus felhasználói felület pedig alkalmazható manuálisan annotált adatállományok előállításához. A *Ventiliser* lehetővé teszi a gépi befűvások kvantitatív elemzését hosszú lélegeztetési időszakok alatt, és a jövőben várhatóan megkönnyíti az ilyen jellegű vizsgálatokat is.

#### 5.4. Jövőbeli irányok

Mivel a gépi lélegeztetés rövid és hosszú távú szövődményekkel jár, kívánatos a lélegeztetőgépek további fejlesztése annak érdekében, hogy korlátozni lehessen az elkerülhetetlen gépi lélegeztetési szövődményeket. Az elvégzett és közzétett több ezer klinikai vizsgálat ellenére korlátozottak a bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy milyen lélegeztetési módokat és milyen lélegeztetőgép beállításokat kell alkalmazni. Ugyanakkor a respirátorok, mint orvosi eszközök az elmúlt 2-3 évtizedben igen jelentős fejlődésen mentek keresztül. A klinikusok azonban általában nincsenek tisztában a modern lélegeztetési módok részleteivel, és néha a modern lélegeztetőgépek által kínált számos lehetőséggel sem. Ahhoz, hogy a klinikusok jobban megérthessék gépeik működését, objektív adatokra van szükségük, amelyek tájékoztatják őket a különböző lélegeztetőgépek és lélegeztetési módok klinikai körülmények között (*in vivo*) tesztelt hatékonyságáról, ahelyett, hogy csak laboratóriumi (*in vitro*) körülmények között szerzett tapasztalatokra, vagy rövid kontrollált vizsgálatok eredményeire alapoznák az ágy melletti döntéseiket. Ilyen adatok gyűjtése volt a fő motivációja az ebben a dolgozatban bemutatott vizsgálatoknak. A következő szakaszban röviden kitérek arra, hogy véleményem szerint hová fog vezetni és milyen előnyökkel járhat az újszülött lélegeztetőgépek további fejlesztése.

Jelenleg a lélegeztetőgépek adatletöltő programjai kutatási eszközök, amelyeket a lélegeztetőgépek gyártói csak bizonyos felhasználók számára bocsátanak rendelkezésre, és a kinyert adatok csak kutatási célokra használhatók fel, a klinikai ellátás során nem. Úgy vélem, hogy a modern gépek használata során a lélegeztetőgép adatok folyamatos „streaming“-jének és letöltésének a napi klinikai rutin részévé kellene válnia. A technológia használhatna nem intruzív eszközöket (pl. Raspberry Pi mikroszámítógépeket), vagy az adatokat lehetne vezeték nélkül is továbbítani megfelelő tárolóeszközökre. Az ilyen nagy gyakoriságú mintavétellel nyert lélegeztetőgép adatok feldolgozásához és értelmezéséhez

olyan számítástechnikai eszközökre van szükség, amelyeket ez a dolgozat is bemutat. Ezek a software-ek nyílt forráskódúak és szabadon hozzáférhetőek, de a klinikusok ritkán ismerik őket. Fontosnak tartom emellett érvelni, hogy az orvosi adatok elemzésére szolgáló számítástechnikai eszközök használatára a jövőben nagyobb hangsúlyt kellene fektetni mind a graduális mind a posztgraduális orvosi képzésben, mivel a hasonló úgynevezett, Big Data” azaz „nagy adathalmazok” a klinikai orvostudomány legtöbb területén mindenütt jelen vannak, vagy rövidesen jelen lesznek. Szükség van továbbá az egészségügyi kutatásban dolgozó informatikusok számának növelésére, valamint a klinikai és adat tudományban dolgozó szakemberek közötti integrációra és a kommunikáció javítására is.

Jelenleg nagyszámú különféle lélegeztetőgép riasztás létezik, de ezek közül sok felesleges, nehezen értelmezhető vagy egyenesen klinikailag értelmezhetetlen. Sok riasztás csak egy lélegeztetési paramétert értékel, és a klinikusoknak kell beállítani egy adott riasztási határértéket, amely ugyanaz marad mindaddig, amíg azt meg nem változtatják. Lélegeztetett újszülöttek esetében azonban egyes paraméterek, mint például a légzésszám és a percventiláció, jelentős rövid távú variabilitást mutathatnak, és idővel változnak is, ahogy a betegség lefolyása, a légzésmechanika, a posztnatális érettség és az újszülött szedációs szintje változik. Az ellátó személyzet ritkán vizsgálja felül a riasztási határértékeket, és még ha felül is vizsgálja azokat, a riasztási határértékek nem állíthatók be fiziológiailag releváns szintre anélkül, hogy e paraméterek rövid távú változékonysága ne okozna jelentős számú riasztást. Ezért ezeknek a gépi riasztásoknak az értéke jelenlegi formájukban megkérdőjelezhető.

A jövő az "intelligens" lélegeztetőgép riasztások kifejlesztése lesz, amelyek egyes adatpontok vagy rövid időszakok vizsgálata helyett több lélegeztetőgép paramétert és azok hosszabb időbeli tendenciáit veszik majd figyelembe. Az intelligens riasztások a fiziológiai paraméterekből, például az oxigén szaturáció és a transzkután vagy a légzésvégi CO<sub>2</sub> méréséből is kapnak majd adatokat. Mesterséges intelligenciát használnak majd a nemkívánatos események és a riasztás szükségességének előrejelzésére, bár a „fekete doboz” gépi tanulási modellekkel kapcsolatos aggályokat és az értelmezhető mesterséges intelligencia szükségességét még meg kell oldani, mielőtt az ilyen algoritmusok rutinszerű klinikai használatba kerülhetnek. Hosszú távon azonban ezek az intelligens riasztások valószínűleg képesek

lesznek majd csökkenteni a téves riasztásokat és a riasztási fáradtság kialakulásának kockázatát.

Lélegeztetett újszülötteknél a beteg és a lélegeztetőgép közötti kölcsönhatások előfordulási gyakorisága és jelentősége nagyrészt ismeretlen. A tankönyvek és áttekintő cikkek általában idealizált lélegeztetőgép hullámformák és hurkok illusztrációit mutatják be, amelyeket kézzel rajzoltak vagy a lélegeztetőgép képernyőjének "megfelelő időben" történő fényképezésével állítottak elő. Elméleti légzési ciklusokat mutatnak, amelyekben vagy nincsenek beteg-gép interakciók vagy idealizált beteg-lélegeztetőgép kölcsönhatásokat ábrázolnak, amelyek a klinikai gyakorlatban ritkán fordulnak elő. A modern lélegeztetőgépek kijelzői valós időben mutatják a lélegeztetőgép hullámformáit és a hurkait, de az elfoglalt klinikusoknak ritkán van idejük arra, hogy hosszabb időn keresztül figyeljék a lélegeztetőgép képernyőjét. Ezért a neonatológiában a légzési hullámformák összetettsége és a beteg-lélegeztetőgép interakciók gyakorisága erősen alulértékelt.

Felnőtteknél a gyakori lélegeztetőgép aszinkroniák rossz klinikai kimenetellel társulnak. Az újszülöttkori beteg-gép interakciók hosszabb időszakon keresztül történő számszerűsítésének hiánya azonban akadályozza az újszülöttkori gép-beteg kölcsönhatások és a klinikai kimenetel összefüggéseit vizsgáló kvantitatív tanulmányokat. A lélegeztetőgép nyomás- és áramlási adatainak nagy mintavételi sebességgel történő letöltése lehetővé teszi az egyes légzési ciklusok részletes megjelenítését. Az interakciók azután emberi megfigyeléssel és annotációval azonosíthatók, bár ez jelentős munkát igényel az újszülöttkori lélegeztetést jól ismerő klinikusoktól. Az ilyen manuálisan indexelt adathalmazokat viszont fel lehet használni a gép-beteg kölcsönhatások automatikus felismerésére alkalmas, felügyelt gépi tanulási algoritmusok kifejlesztésére. Ilyen algoritmusok segítségével hosszú időn keresztül meg lehetne határozni az egyes kölcsönhatások gyakoriságát, és kvantitatív módon tanulmányozni lehetne a klinikai kimenetellel való összefüggésüket. Hosszú távon olyan lélegeztetőgépeket is ki lehetne fejleszteni, amelyek tájékoztatják a klinikusokat a lélegeztetett újszülötteknél előforduló beteg-lélegeztetőgép interakciók és aszinkroniák gyakoriságáról és azok időbeli változásáról.

A gépi lélegeztetés, minden fejlődése ellenére, félig automatizált technológia maradt. A klinikusok különböző lélegeztetőgép paramétereket állítanak be,

amelyeket azután a lélegeztetőgép megpróbál a célértéken vagy annak közelében tartani. Az ellátó személyzet folyamatosan ellenőrzi az oxigén szaturációt és újabban a szén-dioxid-szintet transzkután vagy kilégzésvégi CO<sub>2</sub> monitorozással, és időnként vérgáz elemzést végez. Ezek alapján a lélegeztetőgép paramétereit a klinikusok felülvizsgálják és módosítják, amikor úgy érzik, hogy erre szükség van.

Számítógéppel ellátott lélegeztetőgépekkel és folyamatosan monitorozott élettani változókból származó visszajelzésekkel a gépi lélegeztetés potenciálisan automatizálható. A teljes automatizálás (legalább) három komponenst foglalna magában: (1) az oxigenizáció automatikus szabályozása az oxigén szaturáció visszajelzése alapján; (2) a szén-dioxid elimináció automatikus szabályozása a folyamatosan monitorozott szén-dioxid-szintek visszajelzése alapján; (3) a beteg és a lélegeztetőgép közötti kedvezőtlen kölcsönhatások folyamatos monitorozása és a lélegeztetőgép beállításainak automatikus módosítása ezek minimalizálása érdekében.

Az oxigenizáció automatizálását a FiO<sub>2</sub> automatikus beállításával már bevezették a klinikai gyakorlatba. A széndioxid elimináció automatizálására is kifejlesztettek szoftvereket, például automatikus leszoktatási protokollokat és kötelező percventilációt („mandatory minute ventilation”), és néhány modern lélegeztetőgépen ezek már elérhetők. A neonatológiában azonban még nem használták ezeket, kivéve kisebb klinikai vizsgálatokban. Ráadásul a CO<sub>2</sub> elimináció automatizálásának megvalósítása nehezebb és kevésbé sikeres, mint az automatikus FiO<sub>2</sub> szabályozás, mivel a lélegeztetőgép paramétereit és a pCO<sub>2</sub> között jóval bonyolultabb a kapcsolat, mint a FiO<sub>2</sub> és a szaturáció között. Például a percventiláció és a CO<sub>2</sub> elimináció közötti korreláció még akkor is gyenge marad, ha ugyanazon újszülött egymást követő vérgázait vesszük figyelembe, amint azt az ebben a dolgozatban bemutatott adatok is mutatják. Elképzelhető azonban, hogy nagy mennyiségű és részletes lélegeztetőgépi és fiziológiai adat felhasználásával komplexebb paraméterek származtathatók, amelyek jobb előjelző képességgel rendelkeznek a CO<sub>2</sub> eliminációra tekintetben. Az ilyen megközelítésekhez elengedhetetlen, hogy nagy mintavételi gyakoriságú lélegeztetőgép adatok álljanak rendelkezésre.

Végül a modern újszülöttkori lélegeztetés célja nemcsak az oxigén szaturáció és a vérgázok normális szintjének biztosítása, hanem az is, hogy a lélegeztetett újszülöttnak túlzott szedáció alkalmazása nélkül is megfelelő

komfortot biztosítson. Ezt csak úgy lehet elérni, ha a lélegeztetőgép paramétereit úgy állítjuk be, hogy a csecsemő komfortérzete megmaradjon, azaz minimalizáljuk a káros beteg-lélegeztetőgép kölcsönhatásokat. Az ilyen protokollok kidolgozásához elengedhetetlen, hogy a lélegeztetőgép ezeket az aszinkroniákat automatikusan észlelje és felismerje.

## 6. A dolgozat legfontosabb eredményei

1. Számítógépes módszereket fejlesztettem ki az újszülöttkori lélegeztetőgépekről nagy mintavételi gyakorisággal letöltött adatok elemzésére. Ezek lehetővé tették számomra, hogy a lélegeztetőgépek teljesítményét egyszerre, nagy felbontásban és hosszú időszakokon keresztül tanulmányozzam.

2. Kifejlesztettem egy olyan szoftvert is (*Ventiliser*), amely automatikusan elemzi a lélegeztetőgép adatait, a gépi befúvások, spontán légzések és azok alfázisainak felismerésével. Bemutattam, hogy a program képes több millió légzésziklus kvantitatív elemzésére. A szoftvert nyílt forráskódúvá és szabadon hozzáférhetővé tettem.

3. Két újszülött lélegeztetőgép (a Dräger Babylog™ VN500 és a fabian™+ncpap lélegeztetőgépek) teljesítményét vizsgáltam klinikai körülmények között, nagy mintavételi frekvenciával (1 Hz) letöltött adatok felhasználásával, amik révén szinte valamennyi légzési ciklust rögzíteni és vizsgálni tudtam. Vizsgálataimat megelőzően csak egy hasonló tanulmány létezett egy másik gyártmányú újszülöttlélegeztetőgéppel.

4. Kimutattam, hogy a térfogatcélzott lélegeztetés során mindkét lélegeztetőgép az idő nagy részében a célérték közelében (<1 ml/kg) tartja a kilégzési térfogatot, a befúvási csúcsnyomás és a légzéstérfogat jelentős rövid távú változékonysága ellenére.

5. Megvizsgáltam, hogy az adott lélegeztetőgép hogyan teljesít térfogatgarantált üzemmódban, ha a tubus körül jelentős levegőszökés észlelhető. Azt találtam, hogy a fabian™+ncpap lélegeztetőgép 50%-os szivárgásig jól teljesít, és ugyanezt találtam a VN500 lélegeztetőgép esetében is, amennyiben a szivárgás kompenzációs mód nem volt bekapcsolva.

6. Elsőként vizsgáltam a Dräger Babylog™ VN500 lélegeztetőgép szivárgás kompenzációs térfogatgarantált módját, amely e lélegeztetőgép modell egyedülálló tulajdonsága. Kimutattam, hogy a szivárgás kompenzációs módban a légzéstérfogat még >50%-os tubus körüli levegőszökés („leak”) esetén is jól fenntartható, bár variabilitása fokozott.



7. Elemeztem, hogy a maximálisan megengedett befúvási nyomás ( $P_{max}$ ) megválasztása hogyan befolyásolja a légeztetőfogat fenntartását térfogatgarantált lélegeztetés során. Kimutattam, hogy ha azt az általános ajánlást követjük, miszerint a  $P_{max}$ -ot 5 mbar-ral az „üzemi” PIP felett kell tartani, az a megfelelő légeztetőfogat bevitelének elmaradását okozza, és gyakori riasztásokat eredményez.

8. Először számoltam be arról, hogy a nyomásemelkedési idő megválasztása hogyan befolyásolja a lélegeztetőgép paramétereit és a vérgázokat, az újszülöttkori térfogatgarantált lélegeztetés során. Kimutattam, hogy a nyomásemelkedési idők széles skálája biztonságosan alkalmazható klinikai állapotromlás vagy a vérgázok jelentős megváltozása nélkül.

9. Elsőként vizsgáltam újszülöttekben az SIMV-VG üzemmódot a spontán légzésekre adott nyomástámogatás alkalmazásával. Kimutattam, hogy erős spontán légzéssel rendelkező újszülötteknél a térfogatgarantált kötelező befúvások csúcshőmérséklete lecsökken, ami paradox helyzetet teremt, mert a beteg így kisebb támogatást kap a lélegeztetőgéptől, mint a nyomástámogatott spontán légzések esetében.

10. Megvizsgáltam azt a gyakran vitatott klinikai szituációt, amikor térfogatgarantált lélegeztetés során az erős spontán légzéssel bíró újszülötteknél a belégzési csúcshőmérséklet a PEEP szintje közelébe csökken. Megállapítottam, hogy ez az állapot nem vezet a beteg kimerüléséhez, illetve a korábban feltételezett hiperkapniához vagy acidózishoz sem.

11. Elemeztem a térfogatgarantált lélegeztetést hipoxiás-iszkémiás enkefalopátiában szenvedő újszülötteknél. Kimutattam, hogy a VG alkalmazása ezeknél a csecsemőknél csökkenti a légzési térfogatokat, és gyakran nagyon alacsony belégzési csúcshőmérsékletet eredményez anélkül, hogy befolyásolná a  $pCO_2$ -t.

12. Elsőként végeztem el a HFOV-VG – egy viszonylag új és egyre szélesebb körben használt lélegeztetési mód – alkalmazása során a lélegeztetőgép paramétereinek részletes elemzését. Kimutattam, hogy az oszcillációs térfogatok rövid távon jelentős változékonyságot mutatnak, de átlagosan a célérték közelében maradnak. Adatokat szolgáltattam arról is, hogy milyen oszcillációs térfogatok szükségesek a  $pCO_2$ -szintek céltartományban tartásához.

13. Bizonyítottam, hogy HFOV üzemmód alkalmazása során a szén-dioxid diffúziós együttható (DCO<sub>2</sub>) testtömegre korrigálása javítja annak korrelációját és prediktív értékét a pCO<sub>2</sub>-vel.

14. Elsőként vezettem be a térfogatcélzott lélegeztetést sürgősségi újszülöttszállítás során. Kimutattam, hogy a VG alkalmazásakor a szállítások utáni vérgázok tekintetében ugyan nem volt különbség, a légzési térfogatok változékonysága azonban csökkent és a túlzottan magas légzési térfogatok is ritkábban fordultak elő.

15. Elemeztem, hogy a gyorsulás és a vibráció hogyan befolyásolja a lélegeztetőgép teljesítményét és a beteg-lélegeztetőgép kölcsönhatásokat az újszülöttek szállítása alatt. Azt találtam, hogy a lélegeztetőgép paraméterei még az erős vibráció vagy a nagyfokú fenntartott gyorsulás időszakában is stabilak maradtak, bár a lélegeztetőgép hullámformái és hurkai összetettebbé és rendezetlenebbé váltak.

16. Számítógépes úton több ezer lélegeztetőgépi riasztást gyűjtöttem össze és elemeztem. Azt találtam, hogy az újszülöttek lélegeztetése során igen gyakoriak a riasztások, átlagosan hatpercenkénti gyakorisággal. Azt is kimutattam, hogy a klinikai személyzet néha több órán keresztül tolerálja a riasztásokat anélkül, hogy orvosolná az alapproblémát.

17. Kimutattam, hogy a lélegeztetőgép riasztásainak többségéért néhány riasztási típus felelős. Kimutattam, hogy a percventilációval és a légzésszámmal kapcsolatos gyakori riasztások e paraméterek normális változékonyságának tudhatók be, ami a legtöbb lélegeztetett újszülöttnél megfigyelhető volt. Bemutattam, hogy nem lehet úgy beállítani e riasztások határértékeit, hogy a gyakori riasztások elkerülhetők legyenek, de a riasztási határértékek mégis relevánsak és biztonságosak maradjanak.

## 7. Publikációs lista

### 7.1. A jelen értekezésben szereplő publikációk

1. Panayiotou E, Spike K, Morley C, **Belteki G**. Ventilator respiratory graphic diagnosis of hiccapping in non-ketotic hyperglycinaemia. *BMJ Case Rep*. 2017 Aug 9;2017:bcr2017220267.
2. **Belteki G**, Lin B, Morley CJ. Weight-correction of carbon dioxide diffusion coefficient (DCO<sub>2</sub>) reduces its inter-individual variability and improves its correlation with blood carbon dioxide levels in neonates receiving high-frequency oscillatory ventilation. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Oct;52(10):1316-1322.
3. **Belteki G**, Morley CJ. Frequency, duration and cause of ventilator alarms on a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Jul;103(4):F307-F311.
4. Szakmar E, Morley CJ, **Belteki G**. Leak Compensation During Volume Guarantee with the Dräger Babylog VN500 Neonatal Ventilator. *Pediatr Crit Care Med*. 2018 Sep;19(9):861-868.
5. Szakmar E, Morley CJ, **Belteki G**. Analysis of peak inflating pressure and inflating pressure limit during neonatal volume guaranteed ventilation. *J Perinatol*. 2019 Jan;39(1):72-79.
6. **Belteki G**, Morley CJ. High-frequency oscillatory ventilation with volume guarantee: a single-centre experience. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Jul;104(4):F384-F389.
7. **Belteki G**, Szell A, Lantos L, Kovacs G, Szanto G, Berenyi A, Szilagyi M, Liskay G, Kohalmi F, Morley C, Somogyvari Z. Volume Guaranteed Ventilation During Neonatal Transport. *Pediatr Crit Care Med*. 2019 Dec;20(12):1170-1176.
8. **Belteki G**, Széll A, Lantos L, Kovács G, Szántó G, Berényi A, Szilágyi M, Liskay G, Kőhalmi F, Morley CJ, Somogyvári Z. Volume-targeted ventilation with a Fabian ventilator: maintenance of tidal volumes and blood CO<sub>2</sub>. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020 May;105(3):253-258.

9. Chong D, Kayser S, Szakmar E, Morley CJ, **Belteki G**. Effect of pressure rise time on ventilator parameters and gas exchange during neonatal ventilation. *Pediatr Pulmonol*. 2020 May;55(5):1131-1138.
10. Lantos L, Berenyi A, Morley C, Somogyvari Z, **Belteki G**. Volume guarantee ventilation in neonates treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy during interhospital transport. *J Perinatol*. 2021 Mar;41(3):528-534.
11. Chong D, Morley CJ, **Belteki G**. Computational analysis of neonatal ventilator waveforms and loops. *Pediatr Res*. 2021 May;89(6):1432-1441.
12. Mitra N, **Belteki G**. Fifteen-minute consultation: How to interpret and manage ventilator alarms in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2021 Oct;106(5):269-277.
13. **Belteki G**, Morley CJ. Volume-Targeted Ventilation. *Clin Perinatol*. 2021 Dec;48(4):825-841.
14. Lantos L, Széll A, Chong D, Somogyvári Z, **Belteki G**. Acceleration during neonatal transport and its impact on mechanical ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023 Jan;108(1):38-44.
15. Balajthy A, Balazs G, Kovacs T, **Belteki G**. Synchronized intermittent mandatory ventilation with volume guarantee and pressure support in neonates: Detailed analysis of ventilator parameters. *Pediatr Pulmonol*. 2023 Jun;58(6):1703-1710.
16. Balog V, Jermendy A, **Belteki G**. Low inflating pressures during neonatal tidal volume targeted ventilation: occurrence and significance. *J Perinatol*. 2023 May 8. Epub ahead of print. PMID: 37156905.

## 7.2. A PhD értekezés óta megjelent egyéb publikációk

1. **Belteki G**, Smith GC. Single versus multiple antenatal steroids in threatened preterm delivery: more benefit or harm? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009 Jan;94(1):F5-7.

2. **Belteki G**, Kempster SL, Forhead AJ, Giussani DA, Fowden AL, Curley A, Charnock-Jones DS, Smith GC. Paraoxonase-3, a putative circulating antioxidant, is systemically up regulated in late gestation in the fetal rat, sheep, and human. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Aug;95(8):3798-805.
3. Kempster SL, **Belteki G**, Forhead AJ, Fowden AL, Catalano RD, Lam BY, McFarlane I, Charnock-Jones DS, Smith GC. Developmental control of the Nlrp6 inflammasome and a substrate, IL-18, in mammalian intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011 Feb;300(2):G253-63.
4. Kempster SL, **Belteki G**, Licence D, Charnock-Jones DS, Smith GC. Disruption of paraoxonase 3 impairs proliferation and antioxidant defenses in human A549 cells and causes embryonic lethality in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012 Jan 1;302(1):E103-7.
5. Khulan B, Cooper WN, Skinner BM, Bauer J, Owens S, Prentice AM, **Belteki G**, Constancia M, Dunger D, Affara NA. Periconceptional maternal micronutrient supplementation is associated with widespread gender related changes in the epigenome: a study of a unique resource in the Gambia. *Hum Mol Genet.* 2012 May 1;21(9):2086-101.
6. Cooper WN, Khulan B, Owens S, Elks CE, Seidel V, Prentice AM, **Belteki G**, Ong KK, Affara NA, Constância M, Dunger DB. DNA methylation profiling at imprinted loci after periconceptional micronutrient supplementation in humans: results of a pilot randomized controlled trial. *FASEB J.* 2012 May;26(5):1782-90.
7. Knee O, Gupta A, Curley A, Charnock-Jones DS, Smith GC, **Belteki G**. The acute-phase protein SAA3 is present in the preterm human colostrum and breast milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 Jul;100(4):F369-71.
8. Kiu R, Caim S, Alcon-Giner C, **Belteki G**, Clarke P, Pickard D, Dougan G, Hall LJ. Preterm Infant-Associated *Clostridium tertium*, *Clostridium cadaveris*, and *Clostridium paraputrificum* Strains: Genomic and Evolutionary Insights. *Genome Biol Evol.* 2017 Oct 1;9(10):2707-2714.

9. Thomas JP, Raine T, Reddy S, **Belteki G**. Probiotics for the prevention of necrotising enterocolitis in very low-birth-weight infants: a meta-analysis and systematic review. *Acta Paediatr*. 2017 Nov;106(11):1729-1741.
10. Alcon-Giner C, Caim S, Mitra S, Ketskemety J, Wegmann U, Wain J, **Belteki G**, Clarke P, Hall LJ. Optimisation of 16S rRNA gut microbiota profiling of extremely low birth weight infants. *BMC Genomics*. 2017 Nov 2;18(1):841.
11. Waller AK, Lantos L, Sammut A, Salgin B, McKinney H, Foster HR, Kriek N, Gibbins JM, Stanworth SJ, Garner SF, Venkatesh V, Curley A, **Belteki G**, Ghevaert C. Flow cytometry for near-patient testing in premature neonates reveals variation in platelet function: a novel approach to guide platelet transfusion. *Pediatr Res*. 2019 May;85(6):874-884.
12. Szakmar E, Kovacs K, Meder U, Bokodi G, Andorka C, Lakatos A, Szabo AJ, **Belteki G**, Szabo M, Jermendy A. Neonatal encephalopathy therapy optimization for better neuroprotection with inhalation of CO<sub>2</sub>: the HENRIC feasibility and safety trial. *Pediatr Res*. 2020 May;87(6):1025-1032.
13. Alcon-Giner C, Dalby MJ, Caim S, Ketskemety J, Shaw A, Sim K, Lawson MAE, Kiu R, Leclaire C, Chalklen L, Kujawska M, Mitra S, Fardus-Reid F, **Belteki G**, McColl K, Swann JR, Kroll JS, Clarke P, Hall LJ. Microbiota Supplementation with Bifidobacterium and Lactobacillus Modifies the Preterm Infant Gut Microbiota and Metabolome: An Observational Study. *Cell Rep Med*. 2020 Aug 25;1(5):100077.
14. Andrews K, Prapa M, Radford E, Simonic I, Holden S, **Belteki G**. Taking consent for neonatal microarray analysis as a screen for genomic rearrangements: are paediatricians equipped for the genomic era? *Arch Dis Child*. 2020 Oct;105(10):1021-1022.
15. Meder U, Tarjanyi E, Kovacs K, Szakmar E, Cseko AJ, Hazay T, **Belteki G**, Szabo M, Jermendy A. Cerebral oxygenation in preterm infants during maternal singing combined with skin-to-skin care. *Pediatr Res*. 2021 Oct;90(4):809-814.

16. Balazs G, Balajthy A, Riszter M, Kovacs T, Szabo T, **Belteki G**, Balla G. Incidence, predictors of success and outcome of LISA in very preterm infants. *Pediatr Pulmonol.* 2022 Jul;57(7):1751-1759.
17. Balazs G, Pecsí I, Feher C, Katona N, Kotorman T, Kovacs-Paszthy B, Marki M, Pataki I, Riszter M, Rozsa T, **Belteki G**, Kovacs T, Balla G, Balajthy A. Comparison of flexible nasogastric tube and semi-rigid catheter during less invasive surfactant administration. *Minerva Pediatr* (Torino). 2023 May 8.
18. Kiu R, Shaw AG, Sim K, Acuna-Gonzalez A, Price CA, Bedwell H, Dreger SA, Fowler WJ, Cornwell E, Pickard D, **Belteki G**, Malsom J, Phillips S, Young GR, Schofield Z, Alcon-Giner C, Berrington JE, Stewart CJ, Dougan G, Clarke P, Douce, Robinson SD, Kroll JS, Hall LJ. Particular genomic and virulence traits associated with preterm infant-derived toxigenic *Clostridium perfringens* strains. *Nat Microbiol.* 2023 Jun;8(6):1160-1175.

### 7.3. A PhD értekezésben szereplő publikációk

1. **Belteki G**, Gertsenstein M, Ow DW, Nagy A. Site-specific cassette exchange and germline transmission with mouse ES cells expressing phiC31 integrase. *Nat Biotechnol.* 2003 Mar;21(3):321-4.
2. Korets-Smith E, Lindemann L, Tucker KL, Jiang C, Kabacs N, **Belteki G**, Haigh J, Gertsenstein M, Nagy A. Cre recombinase specificity defined by the tau locus. *Genesis.* 2004 Nov;40(3):131-8.
3. **Belteki G**, Haigh J, Kabacs N, Haigh K, Sison K, Costantini F, Whitsett J, Quaggin SE, Nagy A. Conditional and inducible transgene expression in mice through the combinatorial use of Cre-mediated recombination and tetracycline induction. *Nucleic Acids Res.* 2005 Mar 22;33(5):e51.

## 8. Scientometria

Béltéki Gusztáv (Gyermekgyógyászat) tudományos és oktatói munkásságának összefoglalása  
MTA V. Orvostudományi Osztálya (2023.08.29)

Tudományos közlemények	Szám		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
<b>I. Tudományos folyóiratcikk<sup>2</sup></b>	37			
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű		31	901	1019
szakcikk hazai idegen nyelvű		0	0	0
szakcikk magyar nyelvű		1	0	0
szakcikk sokszerzős, érdemi szerzőként <sup>3</sup>		0	0	0
összefoglaló közlemény		3	58	59
rövid közlemény		2	1	1
<b>II. Könyvek</b>	1			
<b>a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként</b>	1			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		1	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv		0	0	0
<b>b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként</b>	0			
idegen nyelvű		0		
magyar nyelvű		0		
bb) Felsőoktatási tankönyv		0		
<b>III. Könyvrészlet</b>	2			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		2	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvrészlet		0	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény<sup>4</sup></b>	0			
<b>Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)</b>		0	0	0
<b>Tudományos közlemények összesen (I-IV)</b>		40	960	1079
<b>Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV)</b>	40		960	1079
<b>V. További tudományos művek</b>	5			
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkekét és a nem ismert lektoráltsági folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkekét is		2	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		3	6	7
Ótalmak (szabadalmak)		0	0	0
<b>VI. Hivatkozott absztraktok<sup>5</sup></b>	0		0	0
<b>Összes hivatkozás<sup>1</sup></b>			966	1086
<b>Hirsch index<sup>6</sup></b>	14			
<b>g index<sup>6</sup></b>	32			
<b>Speciális tudományometriai adatok</b>	<b>Száma</b>	<b>Összes hivatkozás</b>		
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	13	599		
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	12	85		
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2006) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	33	614		
Az utolsó 10 év (2013-) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	27	328		
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	290	26,7%		
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben	0	1 + 0		
Jelentés, guideline	0	0		
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő <sup>7</sup>	3	346		



## 9. Köszönetnyilvánítás

A dolgozatban bemutatott munka nem jöhetett volna létre sok ember segítsége és támogatása nélkül.

Mindenekelőtt feleségemnek, Kabács Nikolettnek, szüleimnek, Bélteki Gusztávnak és Tóth Katalinnak, valamint gyermekeimnek, Zsófiának, Júliának és Dánielnek szeretném megköszönni a szeretetüket és azt, hogy egész életemben töretlenül támogattak.

A dolgozatban bemutatott vizsgálatok három újszülöttellátó egység által ellátott babák adatain alapulnak: a cambridge-i (Egyesült Királyság) és a debreceni (Magyarország) újszülött intenzív centrumok betegein, valamint a budapesti Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat esetein. Szeretnék köszönetet mondani ezen egységek valamennyi orvosának és nővérének az odaadó és magas színvonalú klinikai munkájukért, mivel enélkül ezek a vizsgálatok nem történhettek volna meg.

Különösen hálás vagyok Somogyvári Zsoltnak, a Peter Cerny Alapítvány vezetőjének, aki bátorított arra, hogy a neonatológiát válasszam szakterületemnek, és akinek szakmai elkötelezettsége és hosszú távú támogatása lehetővé tette az újszülött szállítás során végzett vizsgálatokat. Külön köszönetet szeretnék mondani Colin Morley professzornak is, akinek lelkesedése és az újszülöttkori légzéstámogatásról szerzett hatalmas ismeretei segítettek abban, hogy motivált legyek és maradjak, hogy fontos kérdéseket vessek fel és azokra összpontosítsak, és hogy az évek során megfelelően irányítsam kutatásaim irányát.

Szeretnék köszönetet mondani annak a sok orvosnak és orvostanhallgatónak, akik hozzájárultak az ebben a dolgozatban bemutatott tanulmányokhoz. Külön köszönöm Lantos Lajosnak (Peter Cerny Alapítvány), Jermendy Ágnesnek (Semmelweis Egyetem) és David Chong-nak (korábban a Cambridge-i Egyetem orvostanhallgatója), hogy néhány projekt sikeréhez jelentős mértékben járultak hozzá. Hálás vagyok továbbá Amanda Ogilvy-Stuartnak, aki Cambridge-ben tapasztalt neonatológusként elolvasta összes kéziratomat, és hasznos tanácsokkal látott el azzal kapcsolatban, hogy miként lehet ezeket a nehéz fogalmakat az általános neonatológusok számára érthetően bemutatni.

Hálával tartozom a két lélegeztetőgép-gyártó cégnek (Dräger és Vyaire), amelyek újszülött lélegeztetőgépei az ebben a dolgozatban bemutatott tanulmányok tárgyát képezték. Különösen hálás vagyok Thomas Krügernek és Kreske Maxnak (Dräger), valamint Roland Hotznak és Rainer Kühnernek (Acutronic, később Vyaire) a lélegeztetőgépek műszaki részleteivel kapcsolatos szakértői tanácsaikért.

Sok más személyt is megemlíthetnék, és talán meg is kellett volna említenem, akik az évek során hatással voltak rám és a kutatásaimra, de mindannyiuk említése meghaladta volna e rövid fejezet kereteit. Mindezek után megtiszteltetésnek érzem, hogy két kiváló – a kelet-angliai és a magyarországi – neonatológiai szakmai közösség tagja is lehetek, és azt is, hogy egy ilyen sok sikerélménnyel járó klinikai szakterületen dolgozhatok.