

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	3
2. Általános cél és konkrét célkitűzések	6
2.1 Általános cél	6
2.2. Konkrét célkitűzések	6
3. Módszerek	8
3.1. A vizsgálatban résztvevő betegek	8
3.2. Adatgyűjtés	9
3.3. Adatfeldolgozás és elemzés	10
4. Eredmények	11
4.1. A lélegeztetőgépek működésének vizsgálata	11
4.1.1. A légzéstérfogat és az egyéb lélegeztetési paraméterek stabilitása térfogatgarantált lélegeztetés során	11
4.1.1.1. Az újszülött intenzív osztályon (NIC)	11
4.1.1.2. Újszülöttek transzportja során	12
4.1.1.3. Hipoxiás-iszkémiás encefalopátiában szenvedő újszülöttekben	12
4.1.1.4. Igen alacsony belégzési csúcsnyomást igénylő újszülötteknél, volumengarantált lélegeztetés során	13
4.1.2. A megengedett maximális belégzési csúcsnyomás hatása a lélegeztetőgép működésére	14
4.1.3. A nyomásemelkedési idő hatása a lélegeztetőgép paramétereire	15
4.1.4. A lélegeztetőgép működése térfogatgarantált magas frekvenciájú oszcillációs lélegeztetés (HFOV-VG) során	15
4.1.5. A szén-dioxid diffúziós koefficiens (DCO <sub>2</sub> ) értékelése magas frekvenciájú oszcillációs lélegeztetés során	16
4.1.6. A mentőautó gyorsulásának és rezgésének hatásai a lélegeztetőgép teljesítményére	17
4.2. Az újszülött lélegeztetőgép riasztásainak elemzése	18
4.3. Az újszülött lélegeztetőgép hullámformáinak és hurkainak számítógépes elemzése	20
5. Megbeszélés	21
5.1. Az újszülött lélegeztetőgép működésének vizsgálata	21
5.1.1. Általános megfontolások	21
5.1.2. A konkrét eredmények megvitatása	22
5.2. A lélegeztetőgép riasztásai	26
5.3. Az újszülött lélegeztetőgép hullámformáinak és hurkainak számítógépes elemzése	27
5.4. Jövőbeli irányok	28
6. A dolgozat legfontosabb eredményei	31
7. Publikációs lista	33
7.1. A jelen értekezésben szereplő publikációk	33
7.2. A PhD értekezés óta megjelent egyéb publikációk	34
7.3. A PhD értekezésben szereplő publikációk	36
8. Scientometria	37
9. Köszönetnyilvánítás	39

## 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 befűvásaiban szinkronizálása a beteg spontán légzéskísérleteivel, valamint a gép befűvási csúcsnyomásainak 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 belégzési csúcsnyomását úgy állítja be, hogy a kilégzési 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 térfogatos és parciális szén-dioxid ( $p\text{CO}_2$ ) szinteket biztosít, valamint rövidebb ideig tartó gépi lélegeztetéssel és kevesebb szövődémmel (légmellel) jár. Ezen túlmenően a VG használata javítja a hosszú távú kimenetelt. Térfogatgaranciával lélegeztetett újszülöttekben alacsonyabb a halálozás, és ritkábban fordulnak elő hosszútávú szövődémmények, mint például a bronchopulmonális diszplázia, súlyos intraventriculáris vérzés és a periventriculáris 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 ( $P_{\text{max}}$ ) 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 tudómodellek alkalmazásával végzik, amelyekben a légzésfiziológiai paraméterek pontosan beállíthatók és a különböző tudófolyamatok 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 tudómodelleken. 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 nyelvvel 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 szövődményeket 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 adattorzulást, 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 befúvási ciklusa alatt, vagy éppen akkor lélegeznek be, amikor a gép már éppen befejezte a befúvást. 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 kitartóan 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 légzesciklusokra kell bontani, amelyek aztán tovább bonthatók alfázisokra. Ezek azonosítása és szétválasztása lehetővé teszi azok statisztikai elemzését akár hosszabb időtartamok esetében is, továbbá a légzesciklus 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 ( $DCO_2$ ) 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 légzesciklusok (lélegeztetőgép befúvások vagy spontán légzések) felismerésére, elkülönítésére, megjelenítésére és jellemzésére az újszülött lélegeztetőgépekről nagy mintavételi gyakorisággal letöltött adatokban.

### 3. Módszerek

#### 3.1. A vizsgálatban 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 hármas 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 hármas 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 ( $FiO_2 > 50\%$ ,  $PaCO_2 > 8.5$  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 artériás 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  $CO_2$  monitorizálás történt. Egyebekben a vizsgálat az újszülött klinikai ellátását nem befolyásolta.



Az illetékes kutatásetikai 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 újszülöttől, akiket a Dräger Babylog™ VN500 lélegeztetőgéppel lélegeztettek a már említett két hármasszintű 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, belézési, kilézési tidal (VT) és perc (MV) volumeneket, a belézési csúcnyomást (PIP), a légúti középnyomást (MAP), a kilézésvégi pozitív nyomást (PEEP), a belézési (Ti) és kilézési (Te) időket, a belézési 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 újszülöttől, akik kórházak közötti sürgősségi szállítás során invazív vagy nem-invazív légzéstámogatásban részesültek Fabian™+ncpap lélegeztetőgéppel. A lélegeztetőgép adatait a lélegeztetőgép gyártója által kutatási célokra kifejlesztett adatgyűjtő program segítségével, az egyik kommunikációs soros porthoz csatlakoztatott kábelon 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 háttérében 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 ( $9,81 \text{ m/sec}^2$ ). 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  $0,5 \text{ Hz}$  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  $L_2$  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 betegtől 3.376.158 levegőszökést kompenzáló befűvást és 11 betegtől 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 szivárgáskompenzációval, 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 befűvások és a nyomástámogatott spontán légzések paramétereit.

Megállapítottuk, hogy a kötelező befűvások 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 befűvások légzési térfogatához képest szintén nagymértékben változó volt. A legtöbb újszülött esetében voltak olyan időszakok, amikor a nyomástámogatott spontán légzések térfogata meghaladta a kötelező befűvások térfogatát. Azon időszakokat, amikor a nyomástámogatott spontán légzések térfogata nagyobb volt a gépi befűvásokhoz képest, szignifikánsan nagyobb volt a spontán légzésszám is, noha a kötelező befűvások száma nem különbözött szignifikánsan. A nyomástámogatott spontán légzések hozzájárulása a percventilációhoz szintén nagyobb volt ezekben az időszakokban. A transzkután 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 befűvások során beállított  $T_i$ .

#### 4.1.1.2. Újszülöttek transzportja során

A fabian<sup>TM</sup>+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 VTdiff, 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 VTdiff 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 VTemand 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 nélkül 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-izkémias enkefalopátiában szenvedő újszülöttekben

Ebben a vizsgálatban olyan újszülöttek lélegeztetőgép paramétereit és a vérgázait hasonlítottuk össze, akik hipoxiás-izkémias enkefalopátiában 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 csúcnyomást igénylő újszülötteknél, volumengarantált lélegeztetés során**

Térfogatgarantált lélegeztetés során, 95 csecsemőnél, összesen 968 napnyi lélegeztetés befúvási nyomásai ( $P_{infl} = PIP - PEEP$ ) 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  $P_{infl}$  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  $P_{infl}$  mediánja <10 mbar volt, és 59 újszülöttnél (30%) volt olyan 1 órás időszak, amelynek mediánja  $P_{infl}$  <5 mbar volt; közöttük érettek és koraszülöttek egyaránt voltak. Amikor a  $P_{infl}$  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  $P_{infl}$ -értékkel rendelkező időszakokban kapott kilégzési térfogattól. A koraszülött csecsemők szignifikánsan ( $p<0,0001$ ) több gépi befúvást triggereltek SIPPV-VG használata során, amikor a  $P_{infl}$  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  $P_{infl}$  különböző szintjein a három csoport egyikében sem. A HIE-s érett újszülöttek esetében a FiO<sub>2</sub> szignifikánsan alacsonyabb volt, amikor a medián  $P_{infl}$  <5 mbar volt, mint amikor a  $P_{infl}$  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 üzemmódu lélegeztetésben részesültek aktív szivárgás kompenzációval. Az esetek többségében a PIP nagy változékonyságot mutatott az egyes befúvások során, mivel azt a lélegeztetőgép térfogatgarancia algoritmus folyamatosan változtatta a spontán légvételek változó erősségére, a beteg-légzőkészülék kölcsönhatásokra és a változó mértékű tubus körüli levegőszökésre reagálva. A Pmax 8 esetben (32%) 20-30 mbar között, 14 esetben (56%) 30-40 mbar között és 3 esetben (12%) 40 mbar fölött volt. A Pdiff mediánja az egyes esetekben 5-20 mbar között mozgott (csoport medián: 11 mbar), annak ellenére, hogy az osztály klinikai irányelve szerint a Pmax-ot 5 mbaral a „üzemi” PIP felett kellett volna tartani. Összességében a Pdiff a befúvások 43,1%-ában <10 mbar, 16,1%-ában <5 mbar volt, és a PIP 5,2%-ban érte el a Pmax-ot. Ezért annak ellenére, hogy a legtöbb esetben a Pmax általában >10 mbar-ral a PIP felett volt, a PIP sok befúvásnál mégis elérte a Pmax-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 csúcsnyomást", 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 csúcsnyomású 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 x 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 egyikőjükben 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 adatrögzítés 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 (VThf) mediánja 1,93 ml/kg volt (IQR: 1,64-2,45 ml/kg). A VThf 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 VThf mediánja 1,44 és 3,31 ml/kg között mozgott. A VG üzemmód ellenére néhány esetben a VThf jelentős változékonyságot mutatott, a tényleges VThf 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 VThf 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<sub>2</sub>) pCO<sub>2</sub>-vel való korrelációja. Kiszámítottuk ezen paraméterek medián értékét az egyes vérgázok előtti 10 perces időszakokban. Testtömeg-korrekción után a VThf és a DCO<sub>2</sub> gyenge, bár statisztikailag szignifikáns inverz korrelációt mutatott a pCO<sub>2</sub> értékekkel. A korreláció akkor is gyenge maradt, ha csak artériás vérgázok vizsgálatát történt. A testtömegre nem korrigált VThf vagy DCO<sub>2</sub> értékek nem mutattak inverz korrelációt a pCO<sub>2</sub>-vel. Csak 6 vérgáznál (2,5%) fordult elő a 2,5 ml/kg feletti VThf és a 8 kPa (60 mmHg) feletti pCO<sub>2</sub> együttesen. A ≥2,5 ml/kg VThf 87%-os pozitív prediktív értékkel jelezte előre a pCO<sub>2</sub> <8 kPa értéket. A negatív prediktív érték azonban csak 25% volt, és sok újszülötnél sokkal kisebb VThf-re volt csak szükség a hiperkapnia elkerüléséhez. A VThf és a pCO<sub>2</sub> közötti inverz korreláció még az egyes betegek egymás után levett vérgázaiban is változó mértékű volt, sőt néha ugyanazok a VThf és frekvencia beállítások lényegesen eltérő pCO<sub>2</sub> értékeket eredményeztek.

#### **4.1.5. A szén-dioxid diffúziós koefficiens (DCO<sub>2</sub>) 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<sub>2</sub> értékeket kapjunk, a vérgáz levételét megelőző 10 perc alatti 600 DCO<sub>2</sub> érték átlagát számoltuk ki és vettük figyelembe. A DCO<sub>2</sub> adatokat testtömegre korrigáltuk úgy, hogy elosztottuk azokat a kilogrammban kifejezett testtömeg négyzetével (DCO<sub>2</sub>corr).

Amikor az összes vérgázt együttesen vettük figyelembe, a korrigálatlan DCO<sub>2</sub> értékek nem mutattak korrelációt a pCO<sub>2</sub>-dal. A DCO<sub>2</sub> értékek tartománya nagyon széles volt (5,5-570 ml<sup>2</sup>/sec között), és az egyes betegek DCO<sub>2</sub> 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<sub>2</sub>corr értékek lényegesen kisebb variabilitást mutattak, tartományuk 5,2 - 169 mL<sup>2</sup>/sec/kg<sup>2</sup> között volt. A DCO<sub>2</sub>-val ellentétben a különböző betegekből származó DCO<sub>2</sub>corr inverz korrelációt mutatott a pCO<sub>2</sub>-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  $\text{DCO}_2 \geq 50$   $\text{mL}^2/\text{sec}/\text{kg}^2$  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  $\text{DCO}_2\text{corr}$  érték közül, ami  $60$   $\text{mL}^2/\text{sec}/\text{kg}^2$  fölött volt (9 betegtől), csak 5 társult  $> 8$  kPa  $\text{pCO}_2$  értékkel. Ezek alapján javasolható, hogy a  $60$   $\text{mL}^2/\text{sec}/\text{kg}^2$  fölötti  $\text{DCO}_2\text{corr}$  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  $1$   $\text{m}/\text{sec}^2$  -nél kisebb volt. Előfordultak azonban nagy gyorsulással járó időszakok, a legtöbb esetben  $> 5$   $\text{m}/\text{s}^2$  gyorsulási értékekkel. Összességében a mentőautó mozgásának irányában (X) mért gyorsulási komponens volt a legnagyobb,  $0,16$ - $1,37$   $\text{m}/\text{sec}^2$  közötti értékekkel (csoport medián  $0,51$   $\text{m}/\text{sec}^2$ ), ami szignifikánsan ( $p < 0,001$ ) nagyobb, mint az oldalirányú (Y,  $0,11$ - $0,64$   $\text{m}/\text{sec}^2$ , csoport medián  $0,32$   $\text{m}/\text{sec}^2$ ) vagy a fel-le irányú (Z,  $0,03$ - $0,55$   $\text{m}/\text{sec}^2$ , csoport medián  $0,38$   $\text{m}/\text{sec}^2$ ) 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 perceventiláció, a PIP és a  $\text{FiO}_2$  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 befűvást 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 "percventiláció < alsó határérték" (7.792 esemény, 28%), a "percventiláció > felső határérték" (2.376 esemény, 8,6%), és a "légzésszám > felső határérték" (2.760 esemény, 9,9%).

A "percventiláció > 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 percventiláció 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 percventiláció erős ingadozást mutatott, a riasztás több százszor lépett működésbe. A gyakori riasztások néha arra késztették a személyzetet, hogy a riasztási határértéket nagyon magas szintre emeljék. Voltak olyan esetek is, amikor a "percventiláció  $<$  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 percventiláció 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 akkor 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 befűvés során, és akadályozza a tüdőbe történő gázáramlást.

A maradék két gyakori riasztás a következő volt: "a lélegeztetőgép szétkapcsolódott" (476 esemény, 1,7%) és "ellenőrizze az áramlásérzékelőt" (195 esemény, 0,7%). Bár a szerelék szétcsúsztatása bekövetkezhet véletlenül is, a legtöbb esetben a lélegeztetőgép körének tudatos megszakítása okozta például az endotracheális tubus leszívásai során. Az "ellenőrizze 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 folyadékjal 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 elnémította-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 "ellenőrizze az áramlásérzékelőt" riasztások medián időtartama volt több mint 30 másodperc. A percventiláció, légzésszám légzéstérfogat riasztások jellemzően gyakoriak és rövidek voltak, és általában már a klinikus 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 befúvást 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 befúvási és leengedési idő, a belégzési és kilégzési csúcsáramlás, 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 lélegeztetőgép-adatok 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 középkategóriás 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” légzésfázis 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 légzesciklust azonosított: 128.663 gépi befúvást és 14.597 spontán légzést. Mivel a tényleges gépi légzésszám a teljes rögzítés során 60-65/min között volt, a *Ventiliser* a lélegeztetőgép befúvások ~85-90%-át észlelte. A felvétel két 1 órás alperiódusát részletesebben is elemeztük. A befúvások 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 befúvások nagyobb hányadánál volt „inspirációs tartás” (a nyomás a PIP-szintjén volt, levegőáramlás nélkül). Az 1. periódusban több befúvásnál nem volt kilégzésvégi szünet, vagyis a következő befúvás 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 intervenciós 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 hármas szintű 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 Kutatásetikai Bizottság eltekintett a beleegyezés szükségességétől, mivel ugyancsak nem lett volna etikus olyan szülőknek 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 utánkötés számára elvesző betegek aránya. Emellett nagyobb számú vizsgálati résztvevőre is szükség lenne ahhoz, hogy a hosszú távú utánkötéses 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 befúvások 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 pCO<sub>2</sub> 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 befúvásokat és a spontán légzéseket is) és a pCO<sub>2</sub> között is gyenge volt a korreláció. Ennek oka részben az lehet, hogy a vérgázok jelentős része kapilláris vérgáz volt, és a kapilláris vér CO<sub>2</sub> 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 holttér, 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 holttérenél 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 befűvások automatikusan szabályozott belégzési csúcsnyomásához 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 újszülöttnél valószínűleg 2 ml/kg-nál alacsonyabb V<sub>Thf</sub>-re lesz csak szüksége. A V<sub>Thf</sub> 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 V<sub>Thf</sub> 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-keket 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 csúcshatásokkal társultak, ami feltehetően a célzott légzési térfogat 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 csúcshatásokkal jártak. Ennek oka, hogy a rövid PRT-hoz PSV-VG során rövidebb  $T_i$  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 csúcshatást a VG algoritmus folyamatosan változtatja a beállított légzési térfogat 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  $P_{max}$  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  $P_{max}$ -ot 5 mbarral az "üzemi" PIP felett kell tartani (ahogyan azt szakértők ajánlották), nehéz a gyakorlatban végrehajtani, még úgy is, ha a  $P_{max}$ -ot a klinikai személyzet gyakran felülvizsgálja. Kimutattuk továbbá, hogy ha a  $P_{max}$  értéket csak 5 mbarral a klinikailag "üzemi" PIP-nek tekintett érték fölé állítjuk, akkor a légzési térfogat bevitele gyakran elégtelen lesz, és az „alacsony légzési térfogat” riasztások gyakoribbá válnak. Ezek a hatások jelentősen csökkenthetők, ha a  $P_{max}$ -ot a munka-PIP fölé emeljük. A  $P_{max}$  magasabb szintre történő beállítása azonban a lélegeztetéshez kapcsolódó komplikációk, például tubuselzáródás vagy légmell késedelmes felismerését eredményezheti. Arra a következtetésre jutottunk, hogy a  $P_{max}$  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<sup>TM</sup>+nCPAP evolution lélegeztetőgép valóban fenntartotta a célzott légzési térfogatot 50%-os szivárgásig, ahogy az a neonatológusok között anekdotikusan ismert. A Dräger Babylog<sup>TM</sup> 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 az időszakokban, amiket 5 mbar alatti medián  $P_{infl}$  jellemezte, sem koraszülött, sem érett újszülöttekben, annak ellenére, hogy a klinikusok alacsonyabb légzési céltérfogatot



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  $P_{infl}$   $<5$  mbar volt hipoxiás-izkémias 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,  $pCO_2$ , 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 megelőzhetők. A közvetlenül a szállítás után mért  $pCO_2$  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 túllélegeztést 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, amellett, 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 szak személyzetet 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 percre tartott, sőt gyakran csak néhány másodpercre volt aktív, néha azonban a személyzet nagyon hosszú ideig is tolerálta azt. Eredményeink jól felhasználhatók az ellátó személyzet 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 légzéstér fogat” riasztás volt, ahol a P<sub>max</sub> korlátozta a belégzési csúcsnyomást, és megakadályozta, hogy a lélegeztetőgép elegendő nyomást használjon a beállított céltér fogat biztosításához. Javasoljuk, hogy a P<sub>max</sub>-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 újszülöttel, 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 tűrte 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, cserére 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 algoritmusa 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* algoritmusa 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 befúvások 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, amilyeneket ez a dolgozat is bemutat. Ezek a software-ek nyílt forráskódúak és szabadon hozzáférhetőek, de a klinikusok ritkán ismerik őket. Fontosnak tartom amellet 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 dobozos” 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 tekintetében. 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 újszülöttnél 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 légzésciklus 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 (Pmax) megválasztása hogyan befolyásolja a légzéstérfogat fenntartását térfogatgarantált lélegeztetés során. Kimutattam, hogy ha azt az általános ajánlást követjük, miszerint a Pmax-ot 5 mbar-ral az „üzemi” PIP felett kell tartani, az a megfelelő légzéstérfogat 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 csúcsnyomása 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 csúcsnyomás 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-izkémias enkefalopátiában szenvedő újszülötteknél. Kimutattam, hogy a VG alkalmazása ezeknél a csecsemőknél csökkenti a légzési térfogatokat, és gyakran nagyon alacsony belégzési csúcsnyomást eredményez anélkül, hogy befolyásolná a  $p\text{CO}_2$ -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 szolgáltatott arról is, hogy milyen oszcillációs térfogatok szükségesek a  $p\text{CO}_2$ -szintek céltartományban tartásához.
13. Bizonyítottam, hogy HFOV üzemmód alkalmazása során a szén-dioxid diffúziós együttható ( $\text{DCO}_2$ ) testtömegre korrigálása javítja annak korrelációját és prediktív értékét a  $p\text{CO}_2$ -vel.
14. Elsőként vezetem 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 hiccupping in non-ketotic hyperglycaemia. *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, Köhalmi 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

MTMT közlemény és idéző összefoglaló táblázat				
Béteki Gusztáv adatai (2023.07.28)				
Közlemény típusok	Száma		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összes	Részletezve	Független	Összes
Tudományos közlemények				
<b>I. Tudományos folyóiratcikk</b>	<a href="#">38</a>	---	---	---
külföldi kiadású szakfolyóiratban idegen	---	<a href="#">37</a>	<a href="#">940</a>	<a href="#">1058</a>
külföldi kiadású szakfolyóiratban magyar	---	0	0	0
hazai kiadású szakfolyóiratban idegen nyelven	---	0	0	0
hazai kiadású szakfolyóiratban magyar	---	<a href="#">1</a>	0	0
<b>II. Könyvek</b>	<a href="#">1</a>	---	---	---
<b>a) Könyv, szerzőként</b>	<a href="#">1</a>	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	<a href="#">1</a>	0	0
<b>b) Könyv, szerkesztőként<sup>2</sup></b>	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
<b>III. Könyvrészlet</b>	<a href="#">2</a>	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	<a href="#">2</a>	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény folyóiratban vagy konferenciakötetben</b>	<a href="#">1</a>	---	---	---
idegen nyelvű	---	<a href="#">1</a>	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
<b>Közlemények összesen (I.-IV.)</b>	<a href="#">42</a>	---	<a href="#">940</a>	<a href="#">1058</a>
<b>Absztrakt<sup>3</sup></b>	<a href="#">19</a>	---	0	0
<b>Kutatási adat</b>	0	---	0	0
<b>További tudományos művek<sup>4</sup></b>	<a href="#">4</a>	---	<a href="#">4</a>	<a href="#">4</a>
<b>Összes tudományos közlemény</b>	<a href="#">65</a>	---	<a href="#">944</a>	<a href="#">1062</a>
<b>Hirsch index<sup>5</sup></b>	<a href="#">13</a>	---	---	---
<b>Oktatási művek</b>	0	---	---	---
Felsőoktatási művek	0	---	---	---
Felsőoktatási tankönyv idegen nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv része idegen nyelven	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv része magyar nyelven	---	0	0	0
Oktatási anyag	0	---	0	0
<b>Oltalmi formák</b>	0	---	0	0
<b>Alkotás</b>	0	---	0	0

2023. júl. 28. 20:49

<b>Ismeretterjesztő művek</b>	0	---	---	---
Folyóiratcikk		0	0	0
Könyvek	---	0	0	0
További ismeretterjesztő művek	---	0	0	0
<b>Közérdekű vagy nem besorolt művek<sup>6</sup></b>	0	---	0	0
<b>További közlemények<sup>7</sup></b>	0		0	0
<b>Egyéb szerzőség<sup>8</sup></b>	<u>3</u>	---	<u>298</u>	<u>352</u>
<b>Idézők szerkesztett művekre</b>	---	---	0	0
<b>Idézők disszertációban, egyéb típusban</b>	---	---	0	0
<b>Összes közlemény és összes idézőik</b>	<u>68</u>	---	<u>1242</u>	<u>1414</u>

#### Megjegyzések

A táblázat számai hivatkozások is. A számra kattintva a program listázza azokat a műveket, amelyeket a cellában összeszámolt.

--- : Nem kitölthető cella

<sup>1</sup> A hivatkozások a disszertáció és egyéb típusú idézők nélkül számolva. A disszertáció és egyéb típusú idézők összesítve a táblázat végén található.

<sup>2</sup> Szerkesztőként nem részesedik a könyv idézéséből

<sup>3</sup> Csak a tudományos jellegű absztraktok.

<sup>4</sup> Minden további még el nem számolt tudományos mű (kivéve alkotás vagy oltalmi forma), ahol a szerző: szerző, szerkesztő, kritikai vagy forráskiadás készítője szerzőségű.

<sup>5</sup> A disszertációk és egyéb típusú idézők nélkül számolva. A sor értéke az "Összes tudományos közlemény" sor idézettségi adatait veszi alapul.

<sup>6</sup> Minden Közérdekű, Nem besorolt jellegű közlemény, ahol a szerző nem egyéb szerzőségű szerző.

<sup>7</sup> Ide értve minden olyan művet, mely a táblázat más, nevesített soraiban nem került összeszámolásra.

<sup>8</sup> Minden olyan egyéb szerzőségű mű, ahol a szerző nem: szerző, szerkesztő, kritikai vagy forráskiadás készítője szerzőségű.

## 9. Köszönetnyilvánítás

A dolgozatban bemutatott munka nem jöhetett volna létre sok ember segítségével 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.

# **Analysis of neonatal ventilator performance and patient-ventilator interactions – a big data approach**

Thesis booklet

Doctor of the Hungarian Academy of Sciences

**Dr Gusztáv Béteki**

Cambridge University Hospitals NHS Trust, Cambridge, UK  
Peter Cerny Neonatal Transport Service, Budapest, Hungary



Budapest

2023



## Table of contents

1. Introduction	3
2. Aim and objectives	6
2.1. Aims	6
2.2. Specific objectives	6
3. Methods	7
3.1. Patients	7
3.2. Data collection	8
3.3. Data processing and analysis	8
4. Results	10
4.1. Analysis of ventilator performance	10
4.1.1. Ventilator parameters and maintenance of tidal volume during volume targeted ventilation	10
4.1.1.1. On the neonatal intensive care unit	10
4.1.1.2. During neonatal transport	11
4.1.1.3. In infants suffering from hypoxic-ischaemic encephalopathy	11
4.1.1.4. In infants requiring low inflating pressures during volume guarantee	12
4.1.2. The impact of the set maximum allowed inspiratory pressure on ventilator performance	12
4.1.3. The impact of pressure rise time on ventilator parameters	13
4.1.4. Ventilator performance during high frequency oscillatory ventilation with volume guarantee (HFOV-VG)	14
4.1.5. How to interpret the diffusion coefficient of carbon dioxide (DCO <sub>2</sub> ) during high frequency oscillatory ventilation	15
4.1.6. The impact of ambulance acceleration and vibration on ventilator performance	16
4.2. Analysis of neonatal ventilator alarms	16
4.3. Computational analysis of neonatal ventilator waveforms and loops	18
5. Discussion	19
5.1. Neonatal ventilator performance studies	19
5.1.1. General considerations	19
5.1.2. Discussion of specific findings	20
5.2. Ventilator alarms	23
5.3. Computational analysis of neonatal ventilator waveforms and loops	24
5.4. Future directions	25
6. Most significant findings of the thesis	28
7. List of publications	30
7.1. Publications included in this thesis	30
7.2. Other publications since PhD thesis	31
7.3. Publications included in PhD thesis	33
8. Scientometrics	34
9. Acknowledgements	36

## 1. Introduction

Despite recent advances in non-invasive respiratory support and less invasive surfactant administration, mechanical ventilation remains important on neonatal intensive care units (NICUs). Originally developed in the sixties and seventies, neonatal ventilators were initially simple devices, comprising only mechanical parts and powered by pressurised medical gases with no reliance on electricity. Modern ventilators are equipped with computers and touch screen displays. They also detect and respond to patient signals and provide adaptive ventilator modes. Besides all their benefits, complex ventilator screens and the availability of adaptive ventilator modes have also made the use of modern mechanical ventilators more challenging for clinicians. Data and trends displayed by the ventilator are frequently disregarded and novel complex ventilation modes are not used. There is also limited evidence for use of many adaptive ventilator modes with high-quality clinical studies lacking.

The two most widely used adaptive features during neonatal ventilation is synchronisation of the ventilator's inflations with the baby's breathing attempts and adapting the inflating pressure of the ventilator to changes in respiratory physiology and the infant's respiratory effort. During volume targeted ventilation (also known as volume guarantee, VG), the ventilator calculates the expired tidal volume of each ventilator inflation by integrating flow sensor data and adjusts the peak inspiratory pressure of the next inflation, in order to keep the expired tidal volume as close as possible to the target tidal volume set by clinicians.

Synchronised ventilation in newborns has been shown to shorten duration of mechanical ventilation and reduce the risk of air leaks in a meta-analysis, although it has not been shown to influence long-term clinical outcomes. However, some of the studies included in the meta-analysis were relatively old and used earlier ventilator models with less sensitive flow sensors and less sophisticated triggering algorithms. Compared with pressure-controlled ventilation, VG is associated with more stable tidal volumes and blood carbon dioxide ( $p\text{CO}_2$ ) levels, shorter duration of mechanical ventilation and fewer pneumothoraces. In addition, VG has been shown to improve several long-term clinical outcomes in systematic reviews. Babies receiving VG did better in terms of the combined outcome of death or bronchopulmonary dysplasia. There was also a lower risk of severe intraventricular haemorrhage and periventricular white matter lesions.

Due to these benefits, volume guarantee ventilation has been increasingly used on NICUs, although its introduction to routine clinical care has been hindered by lack of knowledge about this complex ventilator mode and how to set the target tidal volume. In addition, the use of this mode and interpretation of ventilator parameters and performance is further complicated by additional factors such as leak around the endotracheal tube, the set maximum allowed inflating pressure and the set pressure rise time, which have not been studied systematically. There are also no studies about the impact of strong respiratory effort of baby on VG algorithm and volume guarantee has not been studied under neonatal transport conditions. More recently, the option of volume guarantee has also been added to high frequency oscillatory ventilation on many modern ventilators (HFOV-VG). This mode has also been increasingly used during clinical care, despite the very limited evidence available.

Ventilators are thoroughly tested by ventilator manufacturers during their development and after their marketing before software updates. Neonatal ventilators have also been bench-tested by academic investigators, when frequently performance of several different ventilator models is compared. Bench testing is done using standardised conditions and sophisticated lung

models. These models can be configured by setting respiratory physiology parameters and mimicking different human lung conditions. Different levels of leakage can also be set. The main limitation of *in vitro* ventilator studies is that they are unable to mimic the complexity of patient-ventilator interactions which usually occur during clinical use of ventilators, unless the infant is fully sedated or muscle relaxed, which is rare. These events result in short-term (breath-to-breath) changes in respiratory mechanics which cannot be modelled well in a bench study. Neonatal ventilators have been tested in studies using experimental animals. However, their respiratory physiology is rarely a good model for human lungs and animals usually need to be well sedated due to technical feasibility and animal welfare considerations.

More recently, studies testing neonatal ventilator performance during clinical care have also been reported. Some of these studies form part of this thesis and the associated publications. The main benefit of such testing is that it evaluates these devices under the circumstances they are actually used. Ventilator performance can be assessed on babies with different demographic and clinical characteristics, lung mechanics, sedation level and breathing effort. The main limitation of ventilator performance assessment on NICU is that testing conditions cannot be standardized. These studies are observational because changing ventilator parameters only for the sake of a study would be unethical. In addition, until recently there had been no opportunity to download ventilator data at all, or only averaged data were available at a low sampling rate. This hindered research because to analyse ventilator performance quantitatively during clinical use of ventilators, all or most ventilator inflations need to be captured in an unbiased way.

Recently, continuous download of data at a high sampling rate has been increasingly becoming available on various neonatal ventilators models, which allows for studies assessing ventilator performance and patient-ventilator interactions during clinical use in unprecedented details. However, the high throughput data retrieved from modern neonatal ventilators present novel challenges for data processing and analysis. The volume of such data, particularly when collected over longer periods (i.e., hours or days) exceeds what can be reproducibly analysed using spreadsheet programs. To analyse such “Big Data”, the use of computer programming languages has been adopted. The languages most frequently used for data science are Python, R and Matlab.

In this thesis I present several studies about analysis of ventilator performance using data downloaded at a high sampling rate from neonatal ventilators used during clinical care on NICUs or during emergency neonatal transport. For processing and analysis these large datasets, Python was used in all cases.

A further under-researched area relates to ventilator alarms. Ventilators have been equipped with alarms since the advent of the technology for safety reasons. Some alarms report failure of gas supply, disconnection or obstruction of circuit, flow sensor problems, etc. Others occur when a parameter (e.g., tidal or minute volume, peak inspiratory pressure or respiratory rate) is outside the range set by the user. Frequent alarms may occur if the limits have been set inappropriately. Ventilation with inappropriate settings even for short periods may cause long-term morbidities.

Unfortunately, the increasing complexity of ventilators has been associated with increasing number and complexity of their alarms. The abundance of ventilator alarms results in frequent audible alarming that may affect developmental care. Exposure to frequent alarms causes staff’s desensitisation to alarms called “alarm fatigue”, which may result in missing or ignoring

important alarms. The ECRI (Emergency Care Research Institute) declared ventilator alarms as one of the top 10 health technology hazards in 2017.

To develop better alarms, the prevalence and causes of ventilator alarms in the NICU need to be quantitatively studied and understood. However, until recently, only very limited data had been available on ventilator alarms and they were collected manually. Manual data collection is labour-intensive, introduces observational bias and data loss and is unreliable. In this thesis and an associated publication, I provide the first quantitative report on neonatal ventilator alarms using data downloaded from ventilators over many days and processed and analysed computationally.

In modern neonatology, deep sedation and muscle relaxation is limited to the most severe cases. Breathing babies interact with the ventilator in a complex way, coughing, splinting the chest, breathing out during ventilator inflation, breathing in when the ventilator has just finished inflation. Modern ventilators are able to recognize patient signals and respond by adapting their output to the baby's needs. Nonetheless, complex and adverse patient-ventilator interactions (PVI) and asynchronies still occur frequently during neonatal ventilation.

Ventilators do not report quantitatively how frequently PVI occur, although their displays show waveforms and loops, from which these asynchronies can be identified. However, interpreting abnormal ventilator waves and loops requires both significant experience and time. Busy clinicians frequently ignore ventilator waveforms or only review them for very short periods. As these data are not routinely downloaded or stored, they cannot be reviewed later. Adverse PVI frequently go unnoticed, cause significant discomfort to babies and, if abundant, they may contribute to short- and long-term morbidities.

An alternative to inspecting ventilator screens for long periods is to develop computational methods to study the effectiveness of mechanical ventilation and individual PVI. This approach requires access to raw ventilator data at a sampling rate high enough to computationally reconstitute and analyse waveforms and loops. To interpret these raw data, as a first step, they need to be split into individual ventilator inflations which can then be further segmented into sub-phases. Identification and separation of these segments enables statistical analysis of their characteristics over longer periods as well as automatic detection, characterisation and quantitative analysis of patient-ventilator interactions during different phases of the respiratory cycle. In this thesis and an associated paper, I describe and validate a novel computational approach to split high-throughput raw data downloaded from the ventilators of critically ill babies into individual ventilator inflations and to further segment the inflations into different sub-phases.

## **2. Aim and objectives**

### **2.1. Aims**

The overarching aim of the work presented in this thesis and in the associated original publications was to gain insight into the performance of neonatal ventilators when providing respiratory support to critically ill infants. An additional aim was to develop novel tools and approaches which can provide clinicians and ventilator manufacturers with quantitative information about ventilator performance and patient-ventilator interactions. I envision that such information could help to provide better respiratory care to babies, to develop neonatal ventilators further and, in the longer term, to automate neonatal mechanical ventilation.

### **2.2. Specific objectives**

1. Develop novel computation tools and methods to process and analyse high throughput data retrieved from neonatal ventilators.
2. Analyse how well a neonatal ventilator model (the Dräger Babylog™ VN500) maintains the tidal volume close to its target during volume targeted ventilation on the neonatal intensive care unit.
3. Analyse how well fabian™+ncpap neonatal ventilator models maintain their tidal volume during volume targeted ventilation and whether movement of the ambulance vehicle and the transport setting impact on the ventilator's performance.
4. Investigate how the Dräger Babylog™ VN500 and fabian™+ncpap ventilators respond to leak around the endotracheal tube and how effective their leak compensation mechanisms are.
5. Investigate how two under-appreciated and frequently overlooked ventilator settings, the pressure rise time (PRT) and the maximum allowed inspiratory pressure (Pmax) impact on neonatal ventilator performance.
6. Investigate how Dräger Babylog™ VN500 and fabian™+ncpap ventilators perform in challenging situations such as babies with little sedation, strong respiratory effort or hyperventilation. Also assess if the use of volume targeted ventilation is feasible in these situations.
7. Analyse the performance of the Dräger Babylog™ VN500 ventilator during a novel ventilation mode, high frequency oscillatory ventilation with volume guarantee (HFOV-VG). Also provide data on the range of the ventilator parameters characterising this novel mode. Provide insight as to how to interpret the diffusion coefficient of carbon dioxide during HFOV or HFOV-VG.
8. Perform a quantitative analysis of neonatal ventilator alarms on the NICU by analysing a large number of ventilated infants and long ventilation periods. Investigate the occurrence, duration and causes of ventilator alarms.
9. Develop a computer software to recognise, isolate, visualise and characterise individual respiratory cycles (ventilator inflations or spontaneous breaths) in high-throughput data downloaded from neonatal ventilators.

### 3. Methods

#### 3.1. Patients

The results presented in this thesis are all based on data collected from infants who received mechanical ventilation via endotracheal tube as part of their clinical care, either on neonatal intensive care units or during emergency inter-hospital neonatal transfers. All studies except one are observational studies with no change in clinical care of the baby due to the study.

Clinical and ventilator data were collected from a total of 316 infants admitted to the NICU of Rosie Hospital, Cambridge, UK between September 2015 and December 2022. The unit is a large tertiary regional NICU with ~800 admission and 1,500 ventilator days yearly. All babies received conventional mechanical ventilation or HFOV using a Dräger Babylog™ VN500 ventilator (Dräger Medical, Lübeck, Germany).

Data were also collected from a total of 52 infants admitted to the NICU of the Department of Paediatrics, University of Debrecen, Debrecen, Hungary between September 2021 and December 2022. The unit is a regional tertiary NICU with admitting both in-born and out-born infants. All babies received conventional mechanical ventilation or HFOV using a Dräger Babylog™ VN500 ventilator.

For the observational studies during neonatal transport, clinical and ventilator data were collected from 1,575 infants transferred between March 2017 and February, 2023 by the Neonatal Emergency and Transport Service of the Peter Cerny Foundation. All babies were eligible if they received invasive or noninvasive respiratory support during inter-hospital transport by fabian™+ncpap neonatal ventilators (Vyair Medical, Mettawa, IL, US).

The individual observational studies included in this thesis used sub-groups of these patients based on additional selection criteria as relevant for the particular study. They are described for each study in the Results section.

During the interventional study investigating the impact of the flow rate in the ventilator's circuit on ventilator parameters and blood gases, patients were included if birth weight was <2,000 grams and were ventilated using synchronized intermittent positive pressure ventilation with volume guarantee (SIPPV-VG) mode. Babies were excluded if (1) their respiratory condition was unstable (fraction of inspired oxygen,  $FiO_2 > 50\%$ ,  $PaCO_2 > 8.5$  kPa (>64 mmHg) or <5 kPa (<37.5 mmHg) in the previous 12 hours); (2) their extubation was planned in 12 hours; (3) they had a surgical procedure in the previous 12 hours or were planned to have one in the following 12 hours; (4) they had a pneumothorax with a chest drain; (5) they had a >50% leak around the endotracheal tube; (6) they did not have an arterial line; (7) their parents did not give consent; and (8) where the clinical care team did not agree. Interventions consisted of 15-minute epochs of SIPPV-VG or pressure support ventilation with volume guarantee (PSV-VG) ventilation using different pressure rise times, in a randomized order, followed by a cooldown period and additional end-tidal  $CO_2$  monitoring during the study period. Otherwise, the patient's clinical care was not affected.

All studied were reviewed and approved by the relevant research ethics committees. Parents gave informed consent in all cases except during the observational studies during transport and in the NICU in Debrecen, where the local ethics committee waived the need for individual parental consent.

### 3.2. Data collection

A total of 2,419 days of ventilator data have been collected from 368 babies ventilated using the Dräger Babylog™ VN500 ventilator on two tertiary NICUs. Ventilator data were downloaded to laptop computers via a cable attached to one of the serial communication ports of the ventilator using a recording software developed by the “Technology and Intellectual Property” Department of Dräger Medical. Downloaded data carry a timestamp with millisecond precision and are exported into comma-separated value (csv) text files. The software retrieves airway pressure and flow data with 100 Hz sampling frequency. Airway pressure is measured by the ventilator’s sensors. Flow is measured by the proximal flow sensor connected at the proximal end of the endotracheal tube. The 100 Hz sampling rate is sufficient for waveforms of individual breaths and inflations to be reconstructed. We reconstructed volume waveforms computationally from the flow data. The software also downloads all calculated ventilator parameters at 1 Hz sampling frequency, including mandatory, spontaneous, inspiratory, expiratory tidal (VT) and minute volumes (MV), peak inspiratory pressure (PIP), mean airway pressure (MAP), positive end expiratory pressure (PEEP), inspiratory and expiratory time (Ti and Te, respectively), FiO<sub>2</sub> etc. The recording tool also retrieves alarm data with a timestamp when an alarm was triggered and again when the issue triggering the alarm has been resolved. Changes in ventilator and alarm settings are recorded with a timestamp showing the time the changes were made.

In addition, a total of 1,720 hours of ventilator data have been collected from 1,575 babies receiving invasive or non-invasive respiratory support using fabian™+ncpap neonatal ventilators during their inter-hospital neonatal transport. using the fabian™+ncpap neonatal ventilators. During transport, ventilator data were downloaded to a laptop computer via a cable attached to one of the serial communication ports using a data logger developed by the ventilator manufacturer for research purposes. The laptop computer was integrated into the transport trolley and connected to the ventilator permanently. Ventilator data download started automatically when the ventilator was switched on and continued until it was turned off. The software downloads airway pressure, flow and volume data at 125 Hz frequency. It also downloads ventilator parameters (e.g., PIP, VT, respiratory rate (RR), MV, FiO<sub>2</sub> etc.) with 0.5 Hz sampling rate (1 data point every 2 seconds). Ventilator settings, their changes and ventilator alarms were also recorded. All data are retrieved with millisecond time stamps and exported as text files.

Ambulance acceleration data were collected using a freely available software (Accelerometer Analyzer, version 16.11.27), installed on a mobile phone, which was fixed on the top of the transport incubator, correctly aligned with the direction of travel. The internal clocks of the accelerometer and the ventilator were synchronized to the minute before each transfer. The accelerometer’s sensor collects acceleration data with 100 Hz sampling rate along three dimensions: front-back (X), left-right (Y) and up-down (Z). The sensor’s resolution is 0.009 m/sec<sup>2</sup>, its maximum range is 39 m/sec<sup>2</sup> and its minimum delay is 10 milliseconds. Acceleration data were exported as comma separated values (csv) in text files.

### 3.3. Data processing and analysis

Ventilator data were processed and analysed using Python and its data science libraries. All software used during the research included in this thesis is open source and freely available. Computer programming was done in Jupyter Notebooks using the free version of Anaconda

distribution, installed on MacBook Pro personal computers, 2014 and 2019 versions. Jupyter notebooks containing and explaining all steps of data processing and analysis can be accessed as GitHub code repositories at <https://github.com/belteki>. The *Ventiliser* software was developed as part of the work presented in this thesis and it is also freely available at <https://pypi.org/project/ventiliser>.

Ventilator data were represented, manipulated and analyzed using *pandas* package and *NumPy* arrays as underlying data structures. Descriptive statistics, handling of missing data and artifact removal was done using *pandas*. *pandas* was also used to generate aggregate values (average and spread) of the ventilator data over longer periods (e.g., 1 minute or longer). For ventilator parameters showing normal distribution, arithmetic mean and SD were calculated for each period, for parameters with non-parametric distribution, median and interquartile range (IQR) were calculated. Inferential statistics, correlation and regression analysis was done using *SciPy*. Data visualization and production of the figures in this thesis and in the associated publications was done using *matplotlib* and *seaborn* packages. The graphical user interface of the *Ventiliser* package was built using the *PyQt5*.

Vehicle acceleration and vibration data imported into *pandas*. Descriptive statistics, handling missing data and artifact removal was done using *pandas*. For accelerometer data, we subtracted the gravitational acceleration ( $9.81 \text{ m/sec}^2$ ) from the vertical acceleration measurements. To separate high-frequency vibration and low-frequency “sustained” acceleration (due to the ambulance accelerating, decelerating or turning left or right), we used the *Scipy* to apply third order Butterworth high-pass and low-pass filters, respectively. Cut-off frequency was 0.5 Hz in both cases. For each minute and along each axis (front-back, left-right, up-down), we calculated the median of the absolute value (the quantity without the sign) of the vibration and of the sustained acceleration vectors during the minute. To determine the overall acceleration or vibration (irrespective of direction) we calculated the Euclidean length (also known as L2 norm) of the vectors as square root of  $(X^2 + Y^2 + Z^2)$ .



## 4. Results

### 4.1. Analysis of ventilator performance

#### 4.1.1. Ventilator parameters and maintenance of tidal volume during volume targeted ventilation

##### 4.1.1.1. On the neonatal intensive care unit

In a study of 30 infants receiving volume targeted ventilation using SIPPV-VG mode of the Dräger Babylog™ VN500 ventilator in the NICU, we analysed how closely the expired tidal volume was maintained to its target with or without leak compensation. We recorded 3,376,158 leak-compensated inflations from 19 patients and 1,202,595 non-leak-compensated inflations from 11 patients.

We found that overall, there was no difference. However, when leak around the tube was >50% (105,207 inflations, 2.3%), the mean difference between the actual and target expired tidal volume ( $VT_{diff} = VT_{mand} - VT_{set}$ ) was significantly less with leak compensation: 0.15 mL/kg compared with 1.15 mL/kg without leak compensation, ( $p < 0.001$ ). Without leak compensation, the mean  $VT_{mand}$  fell progressively below the  $VT_{set}$  as the leak increased to >50%. With leak compensation, the mean  $VT_{mand}$  was maintained close to its target at all leaks until >80% when some overshoot occurred. However,  $VT_{diff}$  in both groups was highly variable and frequently positive, that is, the delivered VT frequently slightly exceeded  $VT_{set}$ . Without leak compensation, the difference between  $P_{max}$  and PIP ( $P_{diff}$ ) decreased progressively as the leak increased, because with increasing leak the ventilator increases the PIP to try to deliver the  $VT_{set}$ . The median  $pCO_2$  was slightly higher with leak compensation than without it: 54.0 mmHg (IQR 47.3-64.5) vs. 51.8 (45.8-57.0) mmHg,  $p = 0.037$ , Mann-Whitney U-test).

We also studied ventilator performance during the complex SIMV-VG-PS mode (synchronised intermittent mandatory ventilation with volume guarantee, pressure support on spontaneous breaths) using the Dräger Babylog™ VN500 ventilator. 137 days of ventilator data were collected from 16 infants ventilated in SIMV-VG-PS mode in the NICU. We compared the parameters of the volume guaranteed mandatory ventilator inflations and the pressure supported spontaneous breaths.

We found that the PIP of the mandatory inflations was highly variable in all recordings, while the PS level was changed infrequently by clinicians. The tidal volume of the pressure-supported spontaneous breaths and their ratio to the tidal volume of the mandatory volume guaranteed inflations was also highly variable. Most infants had periods when the VT of the spontaneous breaths exceeded the VT of the ventilator inflations. Periods when the tidal volume of the pressure supported spontaneous breaths was high compared to the ventilator inflations were also characterized by significantly higher spontaneous respiratory rates, although the rate of the mandatory ventilator inflations was not significantly different. Contribution of pressure supported spontaneous breaths to MV was also higher during these periods. However, there was no difference seen in transcutaneous carbon dioxide levels between. Finally, the inspiratory time of the flow-cycled and pressure-supported spontaneous breaths was significantly ( $p = 0.0003$ ) shorter than the set  $T_i$  of the time cycled ventilator inflations.

#### 4.1.1.2. During neonatal transport

We studied the performance of the fabian<sup>TM</sup>+ncpap neonatal ventilator by analysing data from babies ventilated during neonatal transfers. We analyzed ~107 hours of ventilator data from 83 infants who received volume guarantee ventilation using modes SIPPV-VG, SIMV-VG and SIMV-VG-PS modes.

Overall, VTdiff was close to zero: its mean was -0.04 mL/kg (median: -0.06 mL/kg, IQR: -0.30 – 0.27 mL/kg). The absolute value of VTdiff (its deviation from zero to either direction) was also low: its mean was 0.72 mL/kg (median: 0.29 mL/kg, IQR: 0.11 – 0.79 mL/kg). 80% of inflations were within 1 mL/kg of the target and 40% were within 0.2 mL/kg. Endotracheal tube leaks affected tidal volume delivery significantly: when the leak was  $\geq 50\%$ , VTemand decreased progressively below the target and PIP increased to the set Pmax. The median difference between Pmax and PIP was 7.1 cmH<sub>2</sub>O (IQR: 2.7 – 11.7 cmH<sub>2</sub>O). PIP reached Pmax in only 7.2% of inflations despite Pmax being set relatively low in most cases (mean Pmax of the cases ranged between 14.5 – 46 cmH<sub>2</sub>O, group median: 22 cmH<sub>2</sub>O). VTemand showed a weak inverse correlation with pCO<sub>2</sub> levels ( $r = -0.34$ ,  $p = 0.0022$ ). The correlation between MV and pCO<sub>2</sub> was also weak ( $r = -0.22$ ,  $p = 0.0567$ ). Interestingly, only 52% (28/54) of the normocapnic blood gases with pCO<sub>2</sub> between 5-8 kPa, (37.5-60 mmHg) were associated with expired tidal volume in the range of 4-6 mL/kg; 31% (17/54) had a VTemand of <4 mL/kg and 17% (9/54) >6 mL/kg.

In another study we examined volume guaranteed ventilation during neonatal transport by comparing a group of 45 infants receiving SIMV-VG ventilation and a group of 32 babies receiving SIMV without VG. The expired tidal volume was lower in infants ventilated with VG than in babies ventilated without VG. The percentage of inflations with tidal volumes exceeding 6 mL/kg or 8 mL/kg in the individual recordings was lower in the VG group than the group without VG (group medians 3% vs. 44%,  $p=0.0001$  and 0% vs. 7%,  $p=0.0001$ , respectively). Babies receiving SIMV-VG had, on average, lower and more variable PIP. There were no significant differences in the ventilator rate, minute volume, FiO<sub>2</sub> and the percentage of endotracheal tube leak between the two groups. Interestingly, in babies receiving VG, a lower percentage of total minute volume was provided by the ventilator inflations (group median 66% versus 83%,  $p=0.02$ ), meaning their spontaneous breathing between the SIMV inflations contributed more to the total minute volume. The capillary pCO<sub>2</sub> values immediately after the transfer were similar in the VG and non-VG groups (group means: 6.99 kPa (52.4 mmHg) vs. 7.53 kPa (56.5 mmHg),  $p=0.39$ ).

#### 4.1.1.3. In infants suffering from hypoxic-ischaemic encephalopathy

In this study we compared ventilator parameters and blood gases in infants who suffered from hypoxic ischaemic encephalopathy, received therapeutic hypothermia during neonatal transport and were ventilated using SIMV mode with volume guarantee ( $n=28$ ) or without volume guarantee ( $n=8$ ). The expiratory tidal volumes of the ventilator inflations were significantly ( $p=0.01$ ) lower in the group receiving SIMV-VG (median: 4.9 mL/kg, IQR: 4.6-5.3 mL/kg) than in the group receiving SIMV without VG (median: 7.1 mL/kg, IQR: 5.3-8.0 mL/kg). Babies receiving SIMV-VG had significantly ( $p=0.02$ ) lower PIP with a larger variation (median: 10.7 cmH<sub>2</sub>O, IQR: 7.8-17.2 cmH<sub>2</sub>O) than those ventilated without VG (median: 17.5 cmH<sub>2</sub>O, IQR: 16.6-19.4 cmH<sub>2</sub>O). Spontaneous breathing between the SIMV inflations contributed considerably to the total minute ventilation in both groups: its

contribution to the total minute ventilation during SIMV-VG was 39% (IQR: 18-52%) and 30% (IQR: 20-38%) during SIMV without VG ( $p=0.29$ ). The target tidal volume, ventilator rate, MV,  $FiO_2$ , PEEP and MAP were not different between the two groups. There was no significant difference between the two groups in capillary  $pCO_2$  at the end of the transport: the median (IQR)  $pCO_2$  was 46 (26-55) mmHg and 49 (27-59) mmHg for the SIMV-VG and SIMV groups ( $p=0.42$ ), respectively. Only 5 (18%) infants ventilated with SIMV-VG and 2 (25%) infants ventilated with SIMV had an arrival  $pCO_2 < 35$  mmHg (4.65 kPa).

#### **4.1.1.4. In infants requiring low inflating pressures during volume guarantee**

We analysed inflating pressures ( $P_{infl} = PIP - PEEP$ ) during volume guaranteed ventilation of 95 infants over a total period of 968 days. We considered three clinical scenarios: (1) Very preterm infants (born before 32 completed weeks of gestation) ventilated during the first week of life using SIPPV-VG; (2) very preterm infants ventilated after the first week of life using SIPPV-VG; (3) term infants suffering from hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE) and ventilated with SIMV-VG. We calculated the median inflating pressure over various periods before the blood gases and analysed how they impact on other ventilator parameters and on blood gases.

When averaged over the 1-hour period before each blood gas ( $n=3,371$ ), the median  $P_{infl}$  of the ventilator inflations ranged between 0.3 and 43 mbar (group median 14 mbar). 109 infants (56%) had blood gases with a median  $P_{infl} < 10$  mbar over the 60 minutes before the gas, and in 59 infants (30%) 1-hour periods with median  $P_{infl} < 5$  mbar occurred, including both preterm and term infants. The periods when the median  $P_{infl}$  was  $< 5$  mbar, were associated with significantly lower target tidal volumes in preterm infants ventilated with SIPPV-VG during the first week of life and in term infants ventilated with SIMV-VG. However, the actual expired tidal volume significantly ( $p < 0.0001$ ) exceeded the target in all three groups and did not differ from the tidal volume obtained during periods with higher  $P_{infl}$ . Preterm infants triggered significantly ( $p < 0.0001$ ) more ventilator inflations on SIPPV-VG when the median  $P_{infl}$  was  $< 5$  mbar, while term infants with HIE had more and deeper spontaneous breaths between SIMV inflations. The minute ventilation was not different at different levels of  $P_{infl}$  in any of the three groups. In term infants with HIE,  $FiO_2$  was significantly lower when the median  $P_{infl}$  was  $< 5$  mbar than when  $P_{infl}$  was higher. Inflating pressures  $< 5$  mbar during the 1-hour period before blood gases were not associated with significant changes of the blood gases in any of the three clinical groups. Averaging ventilator data over shorter (15 or 30 minutes) or longer (2, 4, 6, 12 or 24 hours) periods before each blood gas gave similar results.

#### **4.1.2. The impact of the set maximum allowed inspiratory pressure on ventilator performance**

We analysed data from 25 neonates receiving SIPPV-VG with leak-compensation continuously for at least 12 hours. In most recordings the PIP showed large breath-by-breath variability as it was changed by the VG algorithm in response to fluctuations in spontaneous tidal volumes, patient-ventilator interactions or variable endotracheal tube leak.  $P_{max}$  was between 20-30 mbar in 8 recordings (32%), between 30-40 mbar in 14 recordings (56%) and  $> 40$  mbar in 3 recordings (12%). The median  $P_{diff}$  ranged between 5-20 mbar in the individual recordings (group median: 11 mbar) despite the unit's guideline to keep  $P_{max}$  5 mbar above the working PIP. Overall,  $P_{diff}$  was  $< 10$  mbar in 43.1% of inflations,  $< 5$  mbar in 16.1 % and

the PIP reached Pmax in 5.2%. Therefore, despite keeping the Pmax >10 mbar above PIP overall in most recordings, the PIP reached Pmax in many inflations. These data illustrate that due to large variation in PIP during VG ventilation it is not easy for clinicians to define a “working pressure” and use it to set the Pmax.

The tidal volume varied from breath to breath as each baby breathed and the ventilator adjusted the PIP. However, when averaged over long periods, VTmand was very close to the set target: the median VTdiff was <0.5 mL/kg in each recording. Tidal volume delivery was stable even when Pmax was substantially higher than the PIP: the median VTdiff was <0.1 mL/kg and VTdiff had similar variability for all ranges of Pdiff <20 mbar. When Pdiff was >20 mbar, the median of VTdiff was still only 0.45 mL/kg but its variability was higher. During inflations where the actual tidal volume was above the target, PIP was relatively low, suggesting the large breaths were due to the baby actively breathing from the circuit and so the VG reduced the PIP.

When PIP reached the Pmax, VTmand was frequently lower than the target. The proportion of inflations where Pmax limited tidal volume delivery by >1 mL/kg varied between 0% and 8.5% in the recordings. The percentage of inflations limited by Pmax in each recording showed inverse correlation with the median Pdiff (Spearman’s correlation:  $r = -0.79$ , 95% confidence interval (CI): -0.91, -0.58,  $p < 0.001$ ). During the recordings Pmax was changed infrequently (median: 0.65 times daily) and the frequency of changes was not closely related to the PIP variability. The number of low tidal volume alarms ranged between 0.1/hour and 22.5/hour. Their frequency had a strong inverse correlation with Pdiff ( $r = -0.71$ , 95% CI: -0.86, -0.44,  $p < 0.001$ ). Therefore, the lower the Pmax, the more inflations failed to reach the target tidal volume due to PIP being limited by Pmax, and more low tidal volume alarms sounded.

We were interested how the proportion of inflations reaching Pmax would be affected by how frequently staff adjusts Pmax and also by how much Pmax is set above this observed PIP. We considered a range of scenarios for adjusting Pmax between 2-hourly to once a day and setting Pmax 5 to 15 mbar above the most frequently observed PIP (the statistical mode of PIP) over the observation period. These were modelled from our recordings by building  $11 \times 12 = 131$  computational models and analysing how frequently Pmax would have been reached in each case. When Pmax was 5 mbar above the mode of PIP, it limited >10% of the inflations. Increasing Pmax to 10 mbar above the mode of PIP reduced the number of such inflations. The number of inflations limited by Pmax did not change significantly whether the Pmax setting was adjusted 2 hourly or 12-hourly.

#### **4.1.3. The impact of pressure rise time on ventilator parameters**

Twelve infants were recruited to this crossover trial using different pressure rise times (PRTs) during SIPPV-VG and PSV-VG ventilation modes. All of them completed the study without any clinical deterioration or adverse event. The mean gestational age of participants at birth was 26.5 (range: 23.7 – 31.0) weeks, their mean postnatal age was 3.25 (range: 1 – 7) days. Their weight at the time of the study ranged between 515 – 1,720 g (mean: 904 g).

During PSV-VG, an increasing PRT was associated with significantly longer ventilator inspiratory times ( $p < 0.0001$ ); this was not seen during SIPPV-VG where the Ti was always set at 0.4 s. With SIPPV-VG there was no significant change in PIP with increasing PRT but there was a small but significant reduction in MAP ( $p = 0.001$ ). During PSV-VG, increasing PRT was associated with significantly lower PIP ( $p = 0.003$ ) although MAP was not

significantly different. With a short PRT (0.08 s), the PIP was higher during PSV-VG than SIPPV-VG (19.8 mbar versus 16.5 mbar,  $p=0.042$ ). The leak compensated expired tidal volume was maintained within 0.5 mL/kg of targeted value with all PRTs both during SIPPV-VG and PSV-VG. There were no differences in MV, RR and  $FiO_2$  among the epochs with different PRTs in any of the ventilator modes.

During SIPPV-VG, saturations ( $SpO_2$ ) increased slightly with increasing PRT but this was not statistically significant when analyzed using one-way repeated measures analysis of variance corrected for false discovery (0.092). There was no consistent change in oxygen saturation ( $SpO_2$ ) during PSV-VG. End-tidal carbon dioxide (ET- $CO_2$ ) levels showed good correlation with  $PaCO_2$  levels in arterial blood gases ( $r = 0.79$ ,  $p<0.001$ ). On average, mean ET- $CO_2$  was 1.42 kPa lower than  $PaCO_2$  (range: -0.098 – 2.57). During SIPPV-VG, ET- $CO_2$  levels increased slightly with longer PRTs but the change was not statistically significant ( $p = 0.402$ ). There was no change in ET- $CO_2$  during PSV-VG. The largest difference was between a PRT of 0.40 and 0.08 s during SIPPV-VG (0.41 kPa, 90% confidence interval: 0.112 - 0.586 kPa). As we considered a  $<0.5$  kPa difference as clinically equivalent, the equivalence in terms of  $CO_2$  elimination cannot be proven with 90% confidence from our dataset.

#### **4.1.4. Ventilator performance during high frequency oscillatory ventilation with volume guarantee (HFOV-VG)**

We analysed ventilator data from 17 babies ventilated with HFOV-VG for  $>12$  hours as part of their clinical care. Their median corrected gestation at the time of recording was 28 weeks (range 24-40 weeks). Their weights ranged between 515 and 3476 g (median: 1100 g).

We analyzed in detail  $\sim 3.2$  million seconds (36.7 days) of HFOV-VG ventilation with a sampling rate of 1/sec (1 Hz). The median tidal volume of the high frequency oscillations ( $V_{Thf}$ ) was 1.93 mL/kg (IQR: 1.64-2.45 mL/kg).  $V_{Thf}$  was between 1.5 - 2 mL/kg in 42% of the recorded period and between 2 - 2.5 mL/kg in 24%. The difference between the set and delivered tidal volume was  $<0.2$  mL/kg in 83% of the recording time and  $<0.5$  mL/kg in 93% of the time.

The median  $V_{Thf}$  of the individual recordings ranged between 1.44 and 3.31 mL/kg. Despite the VG mode, some recordings had significant variability of  $V_{Thf}$ , with the actual  $V_{Thf}$  deviating from the target by  $>1$  mL/kg in 5% of the recording time. This occurred sometimes in babies receiving little sedative medication and no muscle relaxants and may have been due to patient-ventilator interactions similar to that seen in conventional ventilation. However, when the median was calculated over 5-minute periods,  $V_{Thf}$  was always very close to the target value. The pressure amplitude varied both in the short and long term, probably reflecting changes in spontaneous breathing patterns or respiratory mechanics.

We analyzed the correlation of  $V_{Thf}$  and the diffusion coefficient of carbon dioxide ( $DCO_2$ ) with  $pCO_2$  in each recording and across all recordings. We calculated the median of these ventilator parameters over 10-minute periods before each blood gas. After weight correction,  $V_{Thf}$  and  $DCO_2$  showed negative (inverse) correlation with  $pCO_2$  values, which were all very weak, although statistically significant. The correlation remained weak even when only arterial blood gas measurements were used.  $V_{Thf}$  or  $DCO_2$  not corrected for body weight showed no inverse correlation with  $pCO_2$ . A  $V_{Thf}$  of  $>2.5$  mL/kg and a blood gas with a  $pCO_2 >8$  kPa ( $>60$  mmHg) together were seen only with 6 blood gases (2.5%). A  $V_{Thf}$  of  $\geq 2.5$  mL/kg

predicted a  $p\text{CO}_2 < 8$  kPa with a positive predictive value of 87%. However, the negative predictive value was only 25%, and many infants required much less  $V_{\text{Thf}}$  to avoid hypercapnia. Even within the individual recordings the inverse correlation between  $V_{\text{Thf}}$  and  $p\text{CO}_2$  was variable, and sometimes the same  $V_{\text{Thf}}$  and frequency settings resulted in substantially different  $p\text{CO}_2$  values.

#### 4.1.5. How to interpret diffusion coefficient of carbon dioxide during HFOV

We analysed data from infants ( $n=14$ ) who were ventilated with HFOV. The combined duration of recordings was 952.5 hours (approximately 39.7 days). To use  $\text{DCO}_2$  values which were more representative than single readings we calculated the mean of 600  $\text{DCO}_2$  values obtained during 10 minutes. We corrected  $\text{DCO}_2$  data for the body weight by dividing by the square of the body weight in kilograms ( $\text{DCO}_2\text{corr}$ ).

When all the blood gases were considered together, uncorrected  $\text{DCO}_2$  values showed no inverse correlation with  $p\text{CO}_2$  data. The range of  $\text{DCO}_2$  values was very wide (between 5.5 – 570  $\text{mL}^2/\text{sec}$ ) and  $\text{DCO}_2$  readings from different patients “clustered” in different parts of the graph. This clustering and the lack of inverse correlation were also observed if only arterial blood gases were considered.  $\text{DCO}_2\text{corr}$  values showed significantly less variability, the range was between 5.2 – 169  $\text{mL}^2/\text{sec}/\text{kg}^2$ . Unlike  $\text{DCO}_2$ ,  $\text{DCO}_2\text{corr}$  from different patients showed an inverse correlation with  $p\text{CO}_2$  values. This was weak ( $r = -0.3025$ , 95% confidence intervals: -0.4097, -0.1871) but statistically significant ( $p < 0.001$ ). Also, the graph showed less clustering of values from individual patients. When only arterial blood gas measurements were considered, there was also an inverse correlation but it was not statistically significant because of the small numbers.

We analyzed the correlation between  $\text{DCO}_2\text{corr}$  and  $p\text{CO}_2$  individually in those patients, for whom at least 10 blood gases were available. All except two showed an inverse correlation between  $\text{DCO}_2\text{corr}$  and  $p\text{CO}_2$  although it was statistically significant ( $p < 0.05$ ) in 6 out of 14 cases. This is likely to be due to the smaller number of blood gas samples in individual cases.

To investigate if using time windows for  $\text{DCO}_2$  averaging other than 10 minutes leads to better results, we performed the same analysis using different time windows between 2 and 20 minutes.  $\text{DCO}_2\text{corr}$  data obtained over 2, 5 and 15-minute windows also showed inverse correlation with  $p\text{CO}_2$  albeit somewhat weaker than 10-minute data (data not shown). Data obtained with 20-minute time windows showed no inverse correlation.

To analyze the impact of we leak around the endotracheal tube, we divided blood gases according to the leak before them into two groups:  $< 10\%$  leak ( $n=209$ ) and  $\geq 10\%$  leak ( $n=45$ ). With  $< 10\%$  leak the correlation between  $\text{DCO}_2\text{corr}$  and  $p\text{CO}_2$  improved further ( $r = -0.4342$ , 95% confidence intervals: -0.5375, -0.3181 and  $p < 0.0001$ ). In addition, the inverse correlation was statistically significant even when only arterial  $p\text{CO}_2$  values were used. In the subset with  $\geq 10\%$  leak there was no correlation between  $\text{DCO}_2\text{corr}$  or and  $\text{PCO}_2$  or  $\text{paCO}_2$ .

Analyses were done to determine whether  $\text{DCO}_2\text{corr}$  value could be used to predict avoidance of hypercapnia ( $p\text{CO}_2 > 8$  kPa or 60 mmHg). Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis together with Youden’s statistic showed that the optimal cutoff was  $\text{DCO}_2 \geq 50$   $\text{mL}^2/\text{sec}/\text{kg}^2$  which predicted a  $p\text{CO}_2 \leq 8$  kPa with a positive predictive value of 0.886 and a negative predictive value of 0.278 (specificity = 0.825, sensitivity = 0.39, Youden score =

0.215, area under the curve = 0.638). Moreover, of the 57 DCO<sub>2</sub>corr values >60 ml<sup>2</sup>/sec/kg<sup>2</sup> (from 9 patients), only 5 were associated with a pCO<sub>2</sub> value >8 kPa. Therefore, we suggest that DCO<sub>2</sub>corr values >60 mL<sup>2</sup>/sec/kg<sup>2</sup> should not be routinely targeted unless hypercapnia persists.

#### **4.1.6. The impact of ambulance acceleration and vibration on ventilator performance**

We analyzed accelerometer and ventilator data from 109 infants undergoing emergency neonatal transfer. Acceleration was less than 1 m/sec<sup>2</sup> in each direction most of the time. However, periods of high acceleration occurred, with of >5 m/s<sup>2</sup> acceleration readings occurring in most cases. Overall, the acceleration component in the direction of ambulance movement (X) was the largest, ranging between 0.16-1.37 m/sec<sup>2</sup> (group median 0.51 m/sec<sup>2</sup>), significantly (p<0.001) larger than the side-to-side (Y, 0.11-0.64 m/sec<sup>2</sup>, group median 0.32 m/sec<sup>2</sup>) or up-down (Z, 0.03-0.55 m/sec<sup>2</sup>, group median 0.38 m/sec<sup>2</sup>) accelerations.

During most minutes of the recordings there was significant vibration in all directions. However, in the X (front-back) and Y (side-to-side) directions there were also minutes characterized by significant sustained acceleration but with little vibration; they likely represent periods when the ambulance was increasing or decreasing its speed on a relatively smooth surface (direction X), or turned left or right (direction Y). As expected, in vertical direction (Z) there was only vibration. There was no alignment between periods of high or variable acceleration and variability of tidal or minute volume, PIP and FiO<sub>2</sub>.

As they represent different physical forces and potentially impact differently on the ventilator and the baby, we studied the impact of vibration and sustained acceleration separately. We compared ventilator parameters during the minute with the highest and the lowest vibration in each recording. There was no difference in the average expired VT, PIP, MV and FiO<sub>2</sub> between these periods. The variability of these parameters was also not affected by vibration. No differences were seen even in extremely preterm infants. During VG ventilation, the tidal volume was maintained equally well during periods of high vibration compared with periods of low vibration; during pressure-controlled ventilation the PIP was delivered as set by the user. In SIPPV, infants did not trigger more inflations during the vibration periods. We also compared ventilator parameters during the minutes with the highest and lowest sustained (front-back or side-to-side) acceleration but without significant vibration, and found no differences in these parameters or in their variability either.

Vibration frequently made the pressure-volume (PV) loops more irregular. Overall, the complexity (expressed as the number of pressure-volume data pairs during a period) of the PV loops was higher during the 1-minute period with the highest vibration than during the minute with lowest vibration. The median (IQR) number of pressure-volume data pairs were 2522 (1928 - 3148) and 2740 (2029 - 3418), respectively (p<0.0001).

#### **4.2. Analysis of neonatal ventilator alarms**

We analysed ventilator alarms computationally from 50 infants mechanically ventilated using Dräger Babylog™ VN500 ventilators. Average duration of recordings was 2.5 days (range: 22 to 165 hours). Total data collection was 116 days. Thirty-four babies (74%) received SIPPV, 14 (30%) SIMV, 14 (30%) HFOV, and 3 (6%) PSV. VG was used, at least part of the time, in 45. Many received more than one mode during the recording period.

There were 27,751 alarms recorded, on average, 603 per patient, 238 per 24 hours of recording, ~10 alarms per patient per hour (range: 0.75 – 57.2). The type, frequency and duration of alarms varied between infants. Alarms of a similar kind were frequently clustered, sometimes >100/hour. Some babies had over 10% of their recording time with one or more alarm active.

Alarms fell into 22 categories, of which, 8 caused ~99% of all alarm events. Three alarms, where the user sets the alarm limits, accounted for 46.5%: “minute volume < low limit” (7792 (28%) events), “minute volume > high limit” (2376 (8.6%) events)” and “respiratory rate > high limit” (2760 (9.9%) events).

The number of “minute volume > high limit” (“MV high”) alarm events varied widely for different babies, even when normalised for 24-hour periods. In some it was uncommon, either because the MV hardly varied due to deep sedation or muscle relaxation, or because the alarm limit was set inappropriately high, sometimes even >1 L/kg/min in conventionally ventilated babies. In other cases, when the MV high alarm was set at an apparently physiologically meaningful level *and* there was significant variability in the MV, the alarm was triggered hundreds of times. The alarm triggering sometimes prompted staff to increase the alarm limit to very high levels. There were cases also when the “minute volume < low limit” (“MV low”) alarm was triggered over a hundred times. Sometimes, this was due to inappropriately high settings, e.g., set at >0.2 L/min/kg. In other cases, the variability of MV was high and sometimes MV fell below 0.2 L/min/kg. The “tidal volume < low limit” alarm often coincided with the MV low alarm. The “respiratory rate > high limit” (“RR high”) alarm was frequently triggered when an infant’s breathing was over the set RR. This occurred during both SIPPV and SIMV modes, even when the RR high alarm limit was >100/min. Some may have been triggered by condensed water moving in the circuit imitating spontaneous breathing.

Three frequent alarms were related to the set tidal volume not being achieved. The “tidal volume < low limit” (7734 events, 27.9%), the “volume not constant” (3676 events, 13.2%) and the “tube obstructed” (2437 events, 8.8%) alarms all refer to the target tidal volume not being achieved and may sometimes refer to the same clinical event. These alarms accounted for 49.9% of all alarm events and sometimes dominated the recording, or part of it. Failure to achieve the targeted tidal volume during VG mode and may be due to: (1) excessive leak around the endotracheal tube, (2) a low set Pmax so the pressure cannot increase enough to deliver the set VT<sub>e</sub>, (3) the baby splinting the abdominal muscles against an inflation and obstructing gas flow.

The other two frequent alarms were: “disconnection ventilator” (476 events, 1.7%) and “check neonatal flow sensor” (195 events, 0.7%). While the disconnection alarm may signal accidental disconnection, in most cases it was triggered by ventilator circuit disconnection during endotracheal tube suctioning. The “check neonatal flow sensor” alarm can mean any flow sensor malfunction but it is usually caused by either corrupted calibration data that can be remedied by sensor recalibration, or the sensor is contaminated.

The median (IQR) alarm duration was 10 (4 to 21) seconds, defined as when alarm was active, irrespective of whether it was silenced or not. 26,106 (94.1%) alarms lasted <1 minute and 13,516 (48.7%) lasted <10 seconds. Of the seven frequent alarms, only the “Check neonatal flow sensor” alarm had a median time >30 seconds. The minute volume, ventilator rate, and tidal volume alarms were typically frequent and short and activated and inactivated usually before a clinician intervened. The duration of 86 alarm events was >10 minutes and 17 lasted



>1 hour. Ten out of the 17 alarms lasting for >1 hour were flow sensor alarms. This is a problem as an accurate flow-sensor is essential for correct VTe measurement during VG ventilation. It is therefore important to educate staff to respond promptly to these alarms.

### 4.3. Computational analysis of neonatal ventilator waveforms and loops

We developed *Ventiliser*, a computational pipeline for segmenting neonatal ventilator data into individual inflations, their phases and sub-phases. Spontaneous breaths between ventilator inflations are also recognized, if present. *Ventiliser* uses a rule-based algorithm and it generates a report containing all identified ventilator inflations and spontaneous breaths with start time and duration of the various flow and pressure states and sub-phases. Additional parameters such as inspiratory and expiratory time, lung inflation and deflation time, peak inspiratory and expiratory flow, inspiratory and expiratory tidal volumes are also reported.

*Ventiliser* has an evaluation module which a user with appropriate programming skills can use for quality control of its output. It also includes a graphical user interface (GUI) capable of importing raw ventilator data. The GUI shows pressure and flow waveforms in a time window set by the user. The user can manually identify and label transition points between the flow and pressure states. The manual annotation can be exported and compared with computational annotation provided by the pipeline. *Ventiliser* can be run on a mid-range personal computer with an approximate speed of 2 minutes per ventilation day (corresponding to 8.64 million data points) and the running time scales linearly with duration of the recording.

To evaluate the performance of the algorithm, three random 5-minute samples were extracted from longer recordings of three infants. All three infants had spontaneous breathing effort and interacted with the ventilator in a complex way. These recordings were not used during the development of *Ventiliser* (out-of-sample validation). The samples were manually annotated using the GUI. The algorithm successfully identified >97% of the manually labelled flow and pressure states with a mean error between 10 and 40 milliseconds (representing 1 to 4 data points) for all except the expiratory hold start key point which had a mean error of 49.4 milliseconds. Overall, the difference between the mean duration of sub-phases identified by the two methods was <50 milliseconds in 83.33% (25/30) of the tests.

To demonstrate the utility of *Ventiliser* we performed analysis of a 39-hour long ventilator recording obtained from a term infant ventilated using SIPPV-VG mode. From the 14,044,274 pressure and flow data points *Ventiliser* identified 143,260 respiratory cycles: 128,663 ventilator inflations and 14,597 spontaneous breaths. As the actual ventilator rate was between 60-65/min over the whole recording, *Ventiliser* detected ~85-90% of ventilator inflations overall. We further analysed two 1-hour sub-periods of the recording in more detail. Segmentation of inflations into sub-phases allowed for quantitative analysis of these sub-phases. For example, we have found that during period 1, the actual pressure rise time was on average longer than the set value (80 milliseconds). During period 2, the median time spent with the pressure at the PIP level was significantly shorter and the pressure drop to PEEP level and lung deflation time were also significantly shorter. In accordance with this, during period 1 a larger number of inflations had an inspiratory hold (pressure at the PIP level with no air flow). Also, during period 1 more inflations had no expiratory hold, that is, the next inflation started immediately after deflation of the lung, which raises the possibility of intrinsic or auto PEEP.

## **5. Discussion**

### **5.1. Neonatal ventilator performance studies**

#### **5.1.1. General considerations**

In eleven observational studies and one interventional study presented in this thesis, we tested two different neonatal ventilator models (the Dräger Babylog™ VN500 ventilator and the Fabian™+ncpap ventilator) during their clinical use, on the neonatal unit and during neonatal transport, respectively. We analysed how closely these ventilators maintain their tidal volume to the set target in VG mode in babies with different clinical characteristics both during conventional ventilation and HFOV. We also analysed ventilator performance in challenging situations, such as in hyperventilating infants or when there is large leak around the endotracheal tube or when there is significant acceleration or vibration due to movement of the ambulance vehicle. We investigated how the user's choice of Pmax impacts ventilator performance during VG ventilation.

We also studied some features which are ubiquitously available on modern neonatal ventilators but have not been studied in clinical research. One of them was the pressure rise time which can be set in one way or other on all ventilators but there has been very little data published about it. We also reported on a complex adaptive ventilator mode (SIMV-VG-PS) frequently used on NICUs without any paper published about it.

The main strengths of our studies are that they are based on patient population typically encountered on tertiary NICUs and that we used computational data retrieval with a high sampling rate. Our data collection method overcomes several limitations inherent to collecting data manually and/or with a low sampling rate, namely, observer's bias and failure to capture the complexity of these adaptive ventilator modes and patient-ventilator interactions. In addition, we have developed a computational pipeline based on Python scripting to process and analyse these data. This is important, as the amount of data analysed in our studies could not be reproducibly processed with spreadsheet program such as Microsoft Excel™.

The main limitation of the studies presented in this thesis is that except one they were observational. It is difficult to perform interventional studies in ventilated infants. Parents are less likely to give consent to interventional trials than to observational ones, particularly in critically ill babies. Moreover, consent for interventional studies usually needs to be obtained before the inclusion and it is difficult and sometimes controversial to approach parents for consents soon after delivery of a very preterm or critically ill baby. In our observational studies on NICUs we used the deferred consent model and ~85% of parents consented to continuation of ventilator data collection and to collecting clinical data. For the studies during emergency neonatal transport, the Research Ethics Committee waived the need for consent as it would not have been ethical to approach parents who were anxious due to the emergency transfer of their baby, and contacting them in retrospect would have likely resulted in a very low response rate.

Another limitation of our studies is that we did not look at clinical outcomes, similarly to most other neonatal ventilation studies. Studying clinical outcomes, particularly long-term outcomes such as bronchopulmonary dysplasia or neurodevelopmental outcome, requires significant human and financial resources, and there is usually considerable attrition rate. In addition, larger numbers of study participants are required for such studies to have sufficient statistical power, because multiple factors influence long-term morbidities and the impact of individual

factors such as respiratory management is limited. Finally, a particular concern regarding ventilator studies is that by the time data about long-term outcomes become available (several years or even decades), the technology will have developed significantly and the results are not necessarily applicable to babies ventilated with the latest generation of ventilators.

Despite the limitations listed above, there is merit in ventilator performance studies on NICUs and during neonatal transfers because they provide clinicians with information about equipment and technology that they need to use every day, despite the lack of evidence about long-term outcomes. Without such information available, busy clinicians have limited time to observe and study their ventilators and their knowledge in terms of the details of the complex and adaptive ventilator modes such as VG is limited. Without sufficient knowledge and time, they are unable to distinguish ventilator malfunctions from normal functioning, e.g., when the VT is significantly different from its target during VG ventilation. With the increasing availability of high sampling rate data from ventilators, I envision that the number of similar studies will increase.

### **5.1.2. Discussion of specific findings**

A study presented in this thesis was the first to analyse the VG function of the Dräger Babylog™ VN500 ventilator at the level of individual inflations; for the fabian™+ncpap ventilators, ours was the first study overall in infants. In both cases we found that, overall, the expired tidal volume was very close to the target VT, irrespective of the weight of the infant and whether the ventilator mode was SIPPV or SIMV. However, tidal showed considerable short-term variability and in some cases even the average value was well below or above the targeted volume.

In several studies we found that there was only weak correlation between tidal volume and blood pCO<sub>2</sub> values. This is explained in part by the different ventilator rates at the time of different blood gases. However, the correlation between minute ventilation (that included both ventilator and spontaneous breaths) and pCO<sub>2</sub> was also weak. One factor affecting the correlation between ventilator parameters and blood gases is that we included capillary blood gases and capillary CO<sub>2</sub> levels may not accurately reflect the arterial PaCO<sub>2</sub> in all cases. However, several papers have reported no correlation or only poor inverse correlation of VT or MV with pCO<sub>2</sub> values in ventilated infants even when only arterial blood gases were used. This is not surprising, as alveolar ventilation is affected by anatomical and functional dead space and uneven lung perfusion. Finally, there is evidence that the current simple physical model of bulk gas flow during mechanical ventilation may not fully explain CO<sub>2</sub> elimination, because very small infants can be ventilated with conventional ventilation using tidal volumes of 4-6 mL/kg, which in their case are less than the anatomic dead space and they still have normal pCO<sub>2</sub>. Interestingly, only in half of the cases were the expired tidal volume within the generally accepted 4-6 mL/kg range even when pCO<sub>2</sub> was normal.

In a study analysing the SIMV-VG ventilator mode with pressure support used on spontaneous breaths we found, that in this complex ventilation mode it is difficult to manually adjust the PS level to the automatically controlled PIP of VG inflations and to achieve stable tidal and minute volumes. Clinicians should consider using SIPPV or PSV with VG, where the VG algorithm controls the tidal volume of almost all respiratory cycles. SIPPV is associated with lower work of breathing than SIMV with or without PS and SIPPV or PSV are also associated with shorter duration of mechanical ventilation in neonates than SIMV.

We analysed performance of the Dräger Babylog™ VN500 ventilator in HFOV-VG mode, a novel modality which is increasingly used on NICUs. Our data show that during HFOV-VG the high frequency tidal volume (V<sub>Thf</sub>) is well maintained and shows less variability over longer periods than during HFOV without VG. However, there is frequently significant short-term variability of oscillation volumes during HFOV-VG. In our experience this short-term variability of V<sub>Thf</sub> depends more on the presence or absence of patient-ventilator interactions, that is, the baby's spontaneous breathing activity or movements than on whether volume guarantee was used or not. Based on our data, we suggest starting HFOV-VG with 2-2.5 mL/kg V<sub>Thf</sub> with close monitoring of CO<sub>2</sub> levels, as many infants will actually require V<sub>Thf</sub> lower than 2 mL/kg. V<sub>Thf</sub> can then be weaned in small steps (by no more than 0.1 mL/kg at a time) based continuous CO<sub>2</sub> monitoring or blood gases as it is more closely related to pCO<sub>2</sub> than the amplitude which is weaned during traditional HFOV.

In another study we proved that correcting the diffusion coefficient of CO<sub>2</sub> to body weight improves its correlation with blood CO<sub>2</sub> levels. We also found that if the DCO<sub>2</sub>corr was >50 mL<sup>2</sup>/sec/kg<sup>2</sup>, the probability of significant hypercapnia (pCO<sub>2</sub> >8 kPa, that is, >60 mmHg) was only 17.5% and if DCO<sub>2</sub>corr was >60 mL<sup>2</sup>/sec/kg<sup>2</sup> it was <10%. Therefore, when starting HFOV, clinician should not routinely use settings resulting in DCO<sub>2</sub>corr >60 mL<sup>2</sup>/sec/kg<sup>2</sup>.

Pressure rise time is a ventilator setting generally available on modern ventilators but very little has been published about it and clinicians are frequently unsure, how to set it. In an interventional study we analysed how different PRTs change pressure waveforms, alter ventilator parameters and affect blood gases. We found that our primary outcome, end-tidal CO<sub>2</sub>, was not significantly different during ventilation using short or long PRTs. However, due to the small number of patients, our study may have been underpowered to detect significant differences. We also found that the targeted VT was reliably delivered at each different PRT. There was also no difference in respiratory rate or minute volume. In PSV-VG mode, shorter inspiratory times were observed during short PRTs and they were associated with higher PIPs, which presumably were required to deliver the targeted tidal volume in shorter time. During SIPPV-VG, mean airway pressure was higher during shorter PRTs, while there was no difference in MAP during PSV-VG despite the short PRTs being associated with higher PIPs, because they were also associated with shorter T<sub>i</sub> and hence the area under the pressure curve corresponding to MAP was not larger overall. We argue that during volume guarantee ventilation the relationship between PRT (or the circuit flow related to it) and MAP is complex, as the PIP is modulated by the VG algorithm in order to achieve the set tidal volume and the required PIP is influenced by the circuit flow and, in the case of PSV-VG, the variable inspiratory time. Our study provides clinicians with information how setting different PRTs will likely affect other ventilator parameters.

We also analysed the impact of setting P<sub>max</sub> during VG ventilation on other ventilator parameters. We showed that PIP fluctuates significantly during VG if the babies also breathe themselves. Due to this variability the “working PIP” can be difficult to determine and a local protocol of keeping P<sub>max</sub> 5 mbar over the working PIP (as it has been recommended by experts) can be difficult to implement even if the P<sub>max</sub> is revised frequently. Moreover, we showed that if P<sub>max</sub> is set only 5 mbar above what is clinically considered to be the working PIP, delivery of tidal volume will be limited frequently and “low tidal volume” alarms will be triggered. These effects can be considerably reduced by increasing the P<sub>max</sub> higher above the working PIP. However, setting the P<sub>max</sub> at a higher level may result in delayed recognition of ventilator associated adverse events such as tube obstruction or pneumothorax. We conclude

that Pmax setting needs to be individualised, considering characteristics of the ventilated infants and the setup and staffing levels of the NICU.

We analysed how two neonatal ventilators performed during VG modes with significant leak around the endotracheal tube. We found that the Fabian™+ncpap evolution ventilator indeed maintained the target tidal volume up to 50% leak, as anecdotally noted by clinicians. For the Dräger Babylog™ VN500 ventilator, without leak compensation the limit was also 50%. However, with leak-compensation, the VTset was maintained even at higher leaks until >80%, when some overshoot occurred. We note that leak compensation is not unique to the Dräger ventilators but it is offered by most modern neonatal ventilators. However, the leak compensation mechanisms used by different ventilators and manufacturers are very different. Targeting the leak-compensated expired tidal volume during VG is unique to Dräger ventilators, and it may be responsible for the better performance of the VG during >50%.

In two studies we analysed the clinical situation when due to strong respiratory effort of the infant the PIP is reduced close to (<5 mbar above) the PEEP during VG ventilation. While this most frequently occurred in infants suffering from hypoxic-ischaemic encephalopathy, it affected ~30% of all infants, including many preterm babies. The minute ventilation during periods with median Pinfl <5 mbar was not different from the MV obtained during periods with higher inflating pressures in either preterm or term babies, despite clinicians setting lower target tidal volumes during these periods. This is due to the fact that during these periods babies exceeded the target VT and the set respiratory rate, either by triggering more inflations (during SIPPV-VG) or breathing deeper and more frequently between them (during SIMV-VG). There was no difference in blood gases between periods when inflating pressure was <5 mbar or when it was higher, except in the lactate levels, which were higher when median Pinfl was <5 mbar in term babies with hypoxic-ischaemic encephalopathy and it probably reflects the perinatal lactic acidosis typically present in these infants. It has been suggested that low inflating pressures are associated with episodes of exhaustion, hypercapnia or acidosis. From our data we cannot either confirm or fully rule out the occurrence of these periods as we did not record acid-base parameters (pH, pCO<sub>2</sub>, base deficit and lactate) continuously, only analysed data from blood gases collected during clinical care.

In a study analysing ventilator data from infants during emergency neonatal transport, we determined the impact of the volume targeted ventilation. We found that babies ventilated with VG had lower and less variable tidal volumes than babies ventilated without VG. Without VG infants frequently received inflations with expiratory tidal volume >6 mL/kg or even >8 mL/kg; this occurred much less frequently during VG. Although the median PIP of the non-VG group was significantly higher than the median PIP in the VG group it was still only 19.5 cmH<sub>2</sub>O. Therefore, clinicians may be misled by thinking that if they ventilate infants without VG but use PIP which they consider low (e.g., <20 cmH<sub>2</sub>O), large tidal volumes could not occur. The pCO<sub>2</sub> values obtained immediately after the transport were similar in the two groups and severe hypocapnia occurred only in one case. Therefore, when not using VG during neonatal transport, the higher tidal volumes do not necessarily cause over-ventilation and hypocapnia, which may be related to the short duration of the transport in some cases.

In another study analyzing ventilator data from neonatal transport, we analyzed the impact of ambulance acceleration and vibration on ventilator parameters and ventilator loops. We found that during most minutes there was significant vibration, with or without sustained acceleration or deceleration, that is, significant change in the speed of vehicle or its direction. As vibration is largely influenced by road surface and vehicle speed, our findings highlight the importance

of preferring roads with even surface and limiting the speed of the ambulance, rather than simply avoiding quick acceleration, deceleration or sudden turning. We also found that even significant vibration or sustained acceleration did not affect ventilator parameters or ventilator performance. Despite stability of ventilator parameters, we found that intense vibration made the pressure-volume loops more irregular and complex, although the extent of this was variable. This phenomenon may be due to the direct physical effect of vibration on the ventilator-patient unit or it may reflect physiological responses of the baby. The latter can be influenced by gestation and weight, postnatal age, critical illness and sedation. The large number of potential co-variables may be responsible for the variable impact of vibration in different recordings. Nonetheless, our paper provides the first evidence that vibration during transport may affect patient-ventilator™ interactions in some critically ill infants.

## 5.2. Ventilator alarms

Although ventilator alarms are frequent and known to disturb babies, parents and staff, the topic has been under-researched and ours was the first report to computationally analyse thousands of ventilator alarms downloaded from ventilators. We showed that neonatal ventilator alarms occur on average 10 times every hour. We also found that nearly half of them were caused by physiological variability in the respiratory rate or minute volume, or inappropriate setting of relevant alarm limits. While most alarms lasted for <1 minute and frequently only for a couple seconds, sometimes alarms were accepted by staff for very long periods. These results can be used to educate staff how to set alarm limits and respond to different alarms. It should also help ventilator manufacturers and regulators by informing them about the usefulness of various alarms in clinical practice. We hope such data will be routinely available from future neonatal ventilators.

In infants with spontaneous breathing effort, MV changes from minute to minute, leading to frequent and short alarms. To avoid this, staff may set MV low and high alarm limits at non-physiological values, e.g., as <0.1 L/min/kg and >0.5 L/min/kg, respectively, which can lead to delayed recognition of significant clinical events. We recommend setting the MV low and high alarm limits at 20-30% below and above the currently observed values, and to revise the limits regularly as the baby's condition changes. In addition, some ventilators have the option of delaying MV alarms by 10-15 seconds; using this strategy on our unit has resulted in a significant reduction in alarms without clinical incidents.

Clinicians also need to set the limit of the "Respiratory rate high" alarm. While preterm infants usually have respiratory rates between 40-60/min, sometimes their rate is >80/min. Term babies with hypoxic-ischaemic encephalopathy and metabolic acidosis sometimes breathe more than 100/min. The respiratory rate may also frequently vary, making it difficult to set alarm limits. To avoid too many alarm events, we recommend setting the respiratory rate high alarm to 20-30% higher than the actual rate. Ventilator rates >130/min usually reflect auto-triggering due to condensed water bubbling in the ventilator circuit. To prevent this, the water traps need to be emptied regularly or use a circuit where water vapour can pass through the circuit wall.

During HFOV, carbon dioxide elimination is determined by diffusion coefficient of CO<sub>2</sub>. Although minute ventilation is not relevant during HFOV, MV alarm limits still need to be set on most ventilators during HFOV. HFOV is associated with large "minute ventilation" (i.e., >1 L/kg/min) and the "MV high" alarm limit needs to be increased significantly, or there will

be a continuous “MV high” alarm. When ventilation mode is changed back to conventional, clinicians need to remember reducing the MV alarm limits.

There were many low tidal volume alarms where the Pmax limited the peak pressure and stopped the ventilator delivering sufficient pressure to ensure VTset was delivered. I suggest the Pmax should be set at a high level where it is unlikely to trigger alarms frequently but where clinicians need to know the ventilator is using a high peak pressure so they can assess what is happening to the ventilator and baby and whether any clinical intervention or changes in ventilation is needed.

A frequent cause of alarms were flow sensor issues, and flow sensors alarms were sometimes tolerated by staff for several hours without remedying its cause. An operational flow sensor is essential for synchronized ventilation. The flow sensor is also required for calculating tidal volumes which are in turn essential for VG ventilation. Flow sensors need regular calibrations, and if they get soiled by condensed water, they may need replacing.

### **5.3. Computational analysis of neonatal ventilator waveforms and loops**

We developed and validated a computer program (*Ventiliser*) that identifies and characterizes individual inflations from airway pressure and flow data downloaded from neonatal ventilator. The software was developed and initially tested with raw data obtained from the Dräger Babylog™ VN500 ventilator. However, as the input to it is platform agnostic, requiring only flow and pressure data in a tabular format and obtained at a high sampling rate, *Ventiliser* can be used with any neonatal ventilator from which such data can be obtained.

Software has been developed to identify and characterise patient-ventilator interactions during adult ventilation but they have not been used or validated in neonates. The physiology of adult and neonatal ventilation is significantly different: neonates are usually intubated with un-cuffed endotracheal tubes and have some leak around the tube. Moreover, babies usually receive less sedation than adults and they can breathe during ventilation. The ventilator modes and settings used in neonatology are also different from those used in adults, and ventilator-patient interactions are also different.

*Ventiliser* uses a rule-based rather than a machine learning algorithm. Machine learning models frequently perform better when tested on new data not seen during algorithm development. However, supervised machine learning methods require a training dataset that can only be produced via manual annotation by domain experts. As ventilator data are complex and noisy due to ventilator-patient interactions, thousands of inflations would need to be manually annotated by clinicians having significant expertise in neonatal ventilation. In addition, manufacturers and regulators of high-risk technologies such as life support equipment are reluctant to adopt and approve “black box” models such as machine learning algorithms.

Despite its rule-based algorithm, *Ventiliser* correctly identified >97% of inflations and their sub-phases in three short samples which were not used during algorithm development. Our out-of-sample validation on manually annotated samples also showed that *Ventiliser* was able to identify the inflation key points (boundaries between sub-phases) with good accuracy. The length of each sub-phase was also determined by the interval between key points.

*Ventiliser* can be used for benchmarking more complex or sophisticated segmentation

algorithms developed in the future and its graphical user interface can be used for producing a manually annotated training dataset. *Ventiliser* allows for quantitative analysis of inflations over long periods and will facilitate such studies in future.

#### **5.4. Future directions**

As mechanical ventilation is associated with short and long-term complications, it is desirable to further improve ventilators in order to limit the impact of unavoidable mechanical ventilation on babies. There is limited evidence as to which ventilation modes and what ventilator parameters to use, despite the thousands of clinical studies performed and published. At the same time, ventilators as medical devices have gone through very significant development over the last 2-3 decades. However, clinicians are usually unaware of the details of modern ventilation modes and sometimes also of many options modern ventilators offer. To improve clinicians' understanding of their ventilators, objective data are required to inform them about the performance of their ventilators and ventilation modes during clinical care, rather than in bench experiments or in short controlled studies. Obtaining such data was the main motivation of the studies presented in this thesis. In the following sections I briefly discuss where further ventilator development may lead and what benefits it could potentially offer.

Currently ventilator data downloading programs are research tools, only provided to selected users by ventilator manufacturers, and the obtained data can only be used for research purposes rather than during clinical care. I argue that continuous streaming and download of ventilator data should be part of the clinical operation of modern neonatal ventilators. The technology could use unintrusive devices (e.g., Raspberry Pi computers) or data could be streamed wirelessly to storage devices. To process and interpret such high-throughput ventilator data, computational tools are required, similar to the one described in this thesis. These tools are open source and freely available but clinicians are rarely familiar with them. This author argues that using these tools for analysing medical data should receive more focus in graduate and postgraduate medical training in the future, because similar "big data" are becoming ubiquitous in most areas of clinical medicine. There is also a need to increase the number of data scientists working in healthcare research and to improve integration and communication between clinical and data science teams.

Currently there is a multitude of different ventilator alarms, but many of them are redundant, difficult to interpret or clinically meaningless. Many alarms only assess one ventilator parameter and clinicians need to set a particular alarm limit which remains the same until they change it. However, in ventilated babies who have spontaneous breathing effort there is considerable short-term variability of ventilator parameters such as respiratory rate and minute volume, and they also change over time with changes in disease process, respiratory mechanics, postnatal maturation and sedation level of the infant. Clinicians revise alarm limits infrequently and even when they do, alarm limits cannot be set at physiologically appropriate levels without causing significant alarm activity due to the short-term variability of these parameters. Therefore, the value of these alarms, in their current format, is questionable.

The future is to develop "smart" ventilator alarms which consider input from multiple ventilator parameters and their temporal trends, rather than looking single data points or averages over short periods. Smart alarms will also have input from physiologic parameters such as oxygen saturation and transcutaneous or end-tidal CO<sub>2</sub>. They will use artificial intelligence to predict adverse events and the need to alarm, although the concerns about black-



box machine learning models and the need for interpretable artificial intelligence need to be addressed before they can be introduced in routine clinical use. However, in the long term, these intelligent alarms will likely be able to reduce false alarms and the risk of alarm fatigue.

The occurrence and significance of patient-ventilator interactions in ventilated newborns is largely unknown. Textbooks and review articles usually present idealised ventilator waveforms and loops as illustrations, produced by either hand-drawing or photographing the ventilator screen at the “right time”. They show theoretical respiratory cycles with no patient interaction, or idealised patient-ventilator interactions rarely seen during clinical practice. Modern ventilator displays show ventilator-waveform and loops real-time, but busy clinicians rarely have the time to observe ventilator screens over longer periods. Therefore, the complexity of neonatal ventilator waveforms and the frequency of patient-ventilator interactions is severely under-appreciated.

In adults, frequent ventilator asynchronies are associated with poor clinical outcome. However, the inability to quantify neonatal patient-ventilator interactions over longer period hinders quantitative studies investigating the association of neonatal PVIs with clinical outcomes. Downloading ventilator pressure and flow data with high sampling rate allows detailed visualisation of individual respiratory cycles. PVIs can then be identified by manual inspection and annotation, although it requires significant work by clinicians with a good understanding of neonatal ventilation. Such manually produced annotated data sets could in turn be used for training supervised machine learning algorithm capable of recognising PVIs automatically. With such algorithms, the prevalence of the individual PVIs could be determined over long periods and their association with clinical outcomes can be studied quantitatively. Eventually, ventilators could also be developed to inform clinical care teams about the frequency and trends of patient-ventilator interactions and asynchronies in ventilated babies.

Despite all its development, mechanical ventilation has remained a semi-automated technology. Clinicians set various ventilator parameters which the ventilator is then trying to maintain at or close to the target level. The clinical team is continuously monitoring oxygen saturation and, more recently, carbon dioxide levels via transcutaneous or end-tidal CO<sub>2</sub> monitoring. Blood gases are done intermittently. Based on them, ventilator parameters are then revised and changed by the clinicians when they feel it is required.

With computerised ventilators and feedback from continuously monitored physiologic variables, mechanical ventilation could potentially be automated. Full automation would include (at least) three components: (1) automatic control of oxygenation based on feedback from oxygen saturation; (2) automatic control of carbon dioxide elimination based on feedback from continuously monitored carbon dioxide levels; (3) continuous monitoring of adverse patient-ventilator interactions and automatically adjusting ventilator settings to minimise them.

Automatic control of oxygenations by adjusting the FiO<sub>2</sub> has already been introduced to clinical practice. Software has also been developed for automation of carbon dioxide elimination, such as automatic weaning protocols and mandatory minute ventilation and they are available on some modern ventilators. However, they have not been used in neonatology, except in small research studies. Moreover, their implementation is more difficult and they are less successful than automatic FiO<sub>2</sub> control, due to the more complex relationship between ventilator parameters and pCO<sub>2</sub> that between FiO<sub>2</sub> and saturations. For example, the correlation between minute ventilation and CO<sub>2</sub> elimination is poor even when consecutive blood gases from same infant are considered, as shown in the studies included in this thesis. However, it is

feasible that using large amount of detailed ventilator and physiological data, more complex features can be derived with better predictive power of CO<sub>2</sub> elimination. Availability of high sampling rate ventilator data is essential for such approaches.

Finally, the aim of modern neonatal ventilation is not only to ensure normality of oxygen saturation and blood gases, but also to provide comfort for the ventilated baby without the need of excessive sedation. This can only be achieved by setting and changing ventilator parameters to ensure that the baby remains comfortable, that is, by minimising adverse patient-ventilator interactions. Automatic detection and recognition of these asynchronies by the ventilator is required for development of such protocols.

## 6. Most significant findings of the thesis

1. I developed computational pipelines to analyse data downloaded from neonatal ventilators with a high sampling rate. These tools allowed the study ventilator performance at high resolution and over long periods at the same time.
2. I also developed a software (*Ventiliser*) that automatically annotates ventilator data by recognising ventilator inflations, spontaneous breaths and their sub-phases. I demonstrated that the program was capable of analysing millions of ventilator inflations and breaths quantitatively. I made the software open source and freely available.
3. I studied performance of two neonatal ventilators (the Dräger Babylog™ VN500 and the fabian™+ncpap ventilators) during clinical care using data downloaded at high enough sampling rate (1 Hz) to capture almost all respiratory cycles. Prior to my studies there was only one similar study and that tested a different neonatal ventilator model.
4. I demonstrated that during volume targeted ventilation both above ventilators maintain the expired tidal volume close (<1 mL/kg) to the target most of the time, despite the significant short-term variability in peak inspiratory pressure and tidal volume.
5. I studied how the two ventilators perform in volume guarantee mode when there is a significant leak around the endotracheal tube. I found that the fabian™+ncpap ventilator performs well up to 50% leak and found the same results for the Dräger Babylog™ VN500 ventilator, unless leak compensation mode was used.
6. I was the first to study leak-compensated volume targeting on the Dräger Babylog™ VN500 ventilator which is its unique feature. I showed that in leak compensation mode tidal volumes are well maintained even with endotracheal tube leaks >50%, although with increased variability.
7. I analysed how the choice of the maximum allowed peak inspiratory pressure (Pmax) impacted on maintenance of tidal volume during volume guarantee ventilation. I demonstrated that if the general recommendation of keeping the Pmax 5 mbar above the working PIP is followed, it will frequently result in failure to deliver the tidal volume and it causes frequent ventilator alarms.
8. I provided the first report as to how choosing different pressure rise times impact on ventilator parameters and blood gases during neonatal volume guarantee ventilation. I showed that it is safe to use a wide range of pressure rise times without the risk of clinical deterioration or significant changes in blood gases.
9. I was the first to report on ventilator parameters during neonatal SIMV-VG ventilation with pressure support on spontaneous breaths. I showed that the automatic weaning of the peak inspiratory pressure during periods of strong patient effort resulted in a complex and paradoxical situation when pressure-supported spontaneous breaths received more ventilator contribution than mandatory volume guaranteed ventilator inflations.
10. I studied the frequently debated scenario when in babies with strong spontaneous breathing effort, the peak inspiratory pressure is reduced close to the level of PEEP

during volume guarantee ventilation. I demonstrated that this scenario does not result in patient exhaustion or hypercapnia or acidosis as suggested previously.

11. I analysed volume guarantee ventilation in babies in babies with hypoxic-ischaemic encephalopathy. I showed that the use of volume guarantee in these babies reduces tidal volumes and frequently results in very low inflating pressures without affecting blood carbon dioxide levels.
12. I performed the first details analysis of ventilator parameters during high frequency oscillatory ventilation with volume guarantee (HFOV-VG), a relatively new ventilator mode which is getting into widespread clinical use. I showed that there is a significant short-term variability of the oscillation volumes but on average they are maintained close to their target. I also provided data what oscillation volumes are required to maintain blood carbon dioxide levels in the target range.
13. I demonstrated that weight-correction of the diffusion coefficient of the carbon dioxide ( $\text{DCO}_2$ ) improves its correlation with blood carbon dioxide and its predictive value of those during HFOV.
14. I provided the first report on the use of volume targeted ventilation during neonatal transport. I demonstrated that although there was no difference in blood gases at the end of the transfers, during volume targeted ventilation tidal volumes were maintained more stringently and excessive tidal volumes were avoided.
15. I analysed how acceleration and vibration during neonatal transport affected ventilator performance and patient-ventilator interactions. I found that ventilator parameters were well maintained even during periods of high vibration or acceleration, although ventilator waveforms and loops became more complex and disorganised.
16. I collected and analysed computationally thousands of ventilator alarms. I showed that in most cases there are frequent alarms, on average one in every six minutes. I also showed that sometimes clinical staff sets the alarm limits at inappropriate levels or tolerates alarms for several hours without rectifying the underlying problem.
17. I showed that a limited number of alarm types were responsible for the majority of ventilator alarms. I demonstrated that frequent minute volume and respiratory rate alarms were due to the normal variability of these parameters present in most ventilated babies. I highlighted that it may not possible to set these alarms' limits so that frequent alarms are avoided but the alarm limits still remain clinically meaningful and safe.

## 7. List of publications

### 7.1. Publications included in this thesis

1. Panayiotou E, Spike K, Morley C, **Belteki G**. Ventilator respiratory graphic diagnosis of hiccupping 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, Szilagy 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. Other publications since PhD thesis

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. Periconceptual 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 periconceptual 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. Publications included in PhD thesis

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. Scientometrics

MTMT közlemény és idéző összefoglaló táblázat				
Béltéki Gusztáv adatai (2023.07.28)				
Közlemény típusok	Száma		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összes	Részletezve	Független	Összes
Tudományos közlemények				
<b>I. Tudományos folyóiratcikk</b>	<a href="#">38</a>	---	---	---
külföldi kiadású szakfolyóiratban idegen	---	<a href="#">37</a>	<a href="#">940</a>	<a href="#">1058</a>
külföldi kiadású szakfolyóiratban magyar	---	0	0	0
hazai kiadású szakfolyóiratban idegen nyelven	---	0	0	0
hazai kiadású szakfolyóiratban magyar	---	<a href="#">1</a>	0	0
<b>II. Könyvek</b>	<a href="#">1</a>	---	---	---
<b>a) Könyv, szerzőként</b>	<a href="#">1</a>	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	<a href="#">1</a>	0	0
<b>b) Könyv, szerkesztőként<sup>2</sup></b>	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
<b>III. Könyvrészlet</b>	<a href="#">2</a>	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	<a href="#">2</a>	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény folyóiratban vagy konferenciakötetben</b>	<a href="#">1</a>	---	---	---
idegen nyelvű	---	<a href="#">1</a>	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
<b>Közlemények összesen (I.-IV.)</b>	<a href="#">42</a>	---	<a href="#">940</a>	<a href="#">1058</a>
<b>Absztrakt<sup>3</sup></b>	<a href="#">19</a>	---	0	0
<b>Kutatási adat</b>	0	---	0	0
<b>További tudományos művek<sup>4</sup></b>	<a href="#">4</a>	---	<a href="#">4</a>	<a href="#">4</a>
<b>Összes tudományos közlemény</b>	<a href="#">65</a>	---	<a href="#">944</a>	<a href="#">1062</a>
<b>Hirsch index<sup>5</sup></b>	<a href="#">13</a>	---	---	---
<b>Oktatási művek</b>	0	---	---	---
Felsőoktatási művek	0	---	---	---
Felsőoktatási tankönyv idegen nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv része idegen nyelven	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv része magyar nyelven	---	0	0	0
Oktatási anyag	0	---	0	0
<b>Oltalmi formák</b>	0	---	0	0
<b>Alkotás</b>	0	---	0	0

2023. júl. 28. 20:49

<b>Ismeretterjesztő művek</b>	0	---	---	---
Folyóiratcikk		0	0	0
Könyvek	---	0	0	0
További ismeretterjesztő művek	---	0	0	0
<b>Közérdekű vagy nem besorolt művek<sup>6</sup></b>	0	---	0	0
<b>További közlemények<sup>7</sup></b>	0		0	0
<b>Egyéb szerzőség<sup>8</sup></b>	<a href="#">3</a>	---	<a href="#">298</a>	<a href="#">352</a>
<b>Idézők szerkesztett művekre</b>	---	---	0	0
<b>Idézők disszertációban, egyéb típusban</b>	---	---	0	0
<b>Összes közlemény és összes idézőik</b>	<a href="#">68</a>	---	<a href="#">1242</a>	<a href="#">1414</a>

#### Megjegyzések

A táblázat számai hivatkozások is. A számra kattintva a program listázza azokat a műveket, amelyeket a cellában összeszámolt.

--- : Nem kitölthető cella

<sup>1</sup> A hivatkozások a disszertáció és egyéb típusú idézők nélkül számolva. A disszertáció és egyéb típusú idézők összesítve a táblázat végén található.

<sup>2</sup> Szerkesztőként nem részesedik a könyv idézéséből

<sup>3</sup> Csak a tudományos jellegű absztraktok.

<sup>4</sup> Minden további még el nem számolt tudományos mű (kivéve alkotás vagy oltalmi forma), ahol a szerző: szerző, szerkesztő, kritikai vagy forráskiadás készítője szerzőségű.

<sup>5</sup> A disszertációk és egyéb típusú idézők nélkül számolva. A sor értéke az "Összes tudományos közlemény" sor idézettségi adatait veszi alapul.

<sup>6</sup> Minden Közérdekű, Nem besorolt jellegű közlemény, ahol a szerző nem egyéb szerzőségű szerző.

<sup>7</sup> Ide értve minden olyan művet, mely a táblázat más, nevesített soraiban nem került összeszámolásra.

<sup>8</sup> Minden olyan egyéb szerzőségű mű, ahol a szerző nem: szerző, szerkesztő, kritikai vagy forráskiadás készítője szerzőségű.

## 9. Acknowledgements

The work presented in this thesis could not have happened without the help and support of many people.

First and foremost, I would like to thank to my wife, Nikolett Kabács, to my parents, Gusztáv Béltéki and Katalin Tóth and to my children, Zsófia, Julia and Dániel for their love and for their unwavering support throughout my life.

The studies presented in this thesis are based on data obtained from babies looked after by three neonatal clinical services: the neonatal intensive care units in Cambridge (UK) and in Debrecen (Hungary), and the Peter Cerny Neonatal Transport Service in Budapest (Hungary). I would like to thank to all the clinicians of these units, because without their dedicated and high-quality clinical care these studies would not have been possible.

I am particularly grateful to Zsolt Somogyvári, head of the Peter Cerny Neonatal Transport Service, who motivated me to choose neonatology as my specialty and whose commitment and long-term support made the studies done during neonatal transport possible. I also would like to specially thank to Professor Colin Morley, whose enthusiasm and immense knowledge of neonatal respiratory care helped me to become and stay motivated, to identify and focus on important questions and steer the direction of my research over the years.

I would like to thank to the many doctors and medical students who contributed to the studies presented in this thesis. In particular, I would like to thank to Lajos Lantos (Cerny Neonatal Transport Service), Agnes Jermendy (Semmelweis University) and to David Chong (previously a medical student at the University of Cambridge) for their immense contribution to some of the projects. I am also grateful to Amanda Ogilvy-Stuart, who as a senior neonatologist in Cambridge read all the manuscripts and provided useful advice as to how to present these difficult concepts to general neonatologists.

I am grateful to the two ventilator manufacturer companies (Dräger and Vyaire) whose neonatal ventilators have been the subjects of the studies presented in this thesis. I am particularly indebted to Thomas Krüger and Kreske Max (Dräger) and to Roland Hotz and Rainer Kühner (Acutronic, later Vyaire) for their expert advice on technical details of the ventilators.

I could and perhaps should have mentioned many other people who have influenced me and my research over the years, but mentioning all of them would have been beyond the scope of this short section. That said, I feel honoured to be part of two excellent neonatal communities (the one in the East of England and the one in Hungary) and also to be able to work in such a rewarding clinical specialty.