

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta biomedicínského inženýrství

Disertační práce

březen, 2023

Ing. Václav Ort

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta biomedicínského inženýrství
Katedra biomedicínské techniky

**Využití elektrické impedanční tomografie
pro měření dynamické hyperinflace plic při
vysokofrekvenční oscilační ventilaci**

Disertační práce

Ing. Václav Ort

Kladno, březen, 2023

Doktorský studijní program: *Biomedicínská a klinická technika*

Studijní obor: *Biomedicínská a klinická technika*

Školitel: *prof. Ing. Karel Roubík, Ph.D.*

Školitel specialista: *MUDr. Tomáš Tyll, Ph.D.*

Prohlašuji, že jsem disertační práci s názvem Využití elektrické impedanční tomografie pro měření dynamické hyperinflace plic při vysokofrekvenční oscilační ventilaci vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k disertační práci.

V Kladně 22. března 2023

Ing. Václav Ort

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval především svému školiteli, profesoru Karlu Roubíkovi, za jeho čas, energii a cenné rady, který mi v průběhu mého studia věnoval. Velmi si cením všeho, co mě naučil a co dalece přesahuje rámec studia a této disertační práce. Děkuji také za jeho vedení a cenné rady, které vedly k sepsání této práce. Dále bych rád poděkoval členům Nekonenčného ventilačního týmu FBMI a pracovníkům Fyziologického ústavu 1. Lékařské fakulty University Karlovy, kteří se podíleli na zajištění animálních experimentů, jejichž výstup je zásadní částí této studie. Dále bych rád poděkoval Lukášovi Konupkovi za výrobu a ověření rezistoru s limitací expiračního průtoku použitého při laboratorních experimentech provedených v této práci a Andree Mitrikové za přípravu EIT Toolboxu pro prostředí Matlab, který byl použit pro vytvoření snímků regionálních distribucí dynamické hyperinlace.

Rád bych také poděkoval své rodině za podporu a povzbuzení, kterých se mi dostávalo v průběhu studia a za trpělivost, kterou se mnou při studiu měli.

Abstrakt

Vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV) je nekonvenční ventilační technikou s potenciálně protektivním účinkem na respirační systém. Několik studií provedených na laboratorních modelech, zvířatech i lidech dokumentuje stav respiračního systému, při kterém se střední alveolární tlak významně liší od středního tlaku v dýchacích cestách. Tento stav se nazývá dynamická hyperinflace plic. Cílem této studie je vytvořit a verifikovat metodu měření rozdílu mezi středním alveolárním tlakem a tlakem v dýchacích cestách i regionálního rozložení tohoto tlakového gradientu pomocí elektrické impedanční tomografie. Pomocí této metody dále zjistit vliv vybraných ventilačních parametrů na vznik a velikost dynamické hyperinflace.

Studie byla provedena na 11 samicích prasete domácího v celkové anestezii ventilovaných vysokofrekvenční oscilační ventilací. Byl navržen měřicí a kalibrační manévr založený na injekci definovaného objemu plynu do uzavřeného respiračního systému zvířete umožňující přepočítat bioimpedanci hrudníku na alveolární tlak. Pomocí této metody byla změřena velikost dynamické hyperinflace při třech různých úrovních nastaveného středního tlaku v dýchacích cestách (12 cmH₂O, 18 cmH₂O a 24 cmH₂O) a dvou různých hodnotách poměru inspiračního a expiračního času (1:1 a 1:2). Pro ověření metody bylo měření velikost dynamické hyperinflace provedeno simultánně také s použitím ezofageálního balónku. Výsledky měření dynamické hyperinflace pomocí elektrické impedanční tomografie velmi dobře korelovaly s výsledky měření provedených s využitím ezofageálního balónku. Dynamická hyperinflace byla naměřena ve všech pokusných zvířatech při poměru inspiračního a expiračního času 1:1. Navíc byl změřen i opačný stav, nazvaný dynamická hypoinflace, u všech zvířat při poměru inspiračního a expiračního času 1:2. Obdobné výsledky byly zjištěny při měření na laboratorních modelech respiračního systému. Dále bylo s využitím vytvořené metody zjištěno, že regionální rozložení dynamické hyperinflace se neshoduje s regionálním rozložením ventilace v tomografické rovině hrudníku.

Klíčová slova

dynamická hyperinflace, dynamická hypoinflace, vysokofrekvenční oscilační ventilace, elektrická impedanční tomografie

Abstract

High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) is an unconventional ventilation technique with a potentially protective effect on the respiratory system. Several studies conducted in laboratory models, animals and humans have documented a respiratory system condition in which mean alveolar pressure differs significantly from mean airway pressure. This condition is referred to as dynamic pulmonary hyperinflation. The aim of this study is to develop and verify a method to measure the difference between mean alveolar pressure and airway pressure as well as the regional distribution of this pressure gradient using electrical impedance tomography. Furthermore, using this method, to determine the influence of selected ventilatory parameters on the development and magnitude of dynamic hyperinflation.

The study was performed on 11 female domestic pigs under general anesthesia ventilated with high-frequency oscillatory ventilation. A measurement and calibration maneuver based on the injection of a defined volume of gas into the animal's occluded respiratory system was designed to allow conversion of chest bioimpedance to alveolar pressure. Using this method, the magnitude of dynamic hyperinflation was measured at three different levels of set mean airway pressure (12 cmH₂O, 18 cmH₂O and 24 cmH₂O) and two different values of inspiratory to expiratory time ratio (1:1 and 1:2). To validate the method, dynamic hyperinflation measurements were also performed simultaneously using an oesophageal balloon. The results of the dynamic hyperinflation using electrical impedance tomography measurements correlated very well with the results of the measurements made using the esophageal balloon. Dynamic hyperinflation was measured in all experimental animals at an inspiratory to expiratory time ratio of 1:1. In addition, the opposite condition, dynamic hypoinflation, was also measured in all animals at an inspiratory to expiratory time ratio of 1:2. Similar results were found in laboratory models of the respiratory system. Moreover, the developed method determined that the regional distribution of dynamic hyperinflation did not correspond to the regional distribution of ventilation in the tomographic plane of the thorax.

Keywords

dynamic hyperinflation, dynamic hypoinflation, high-frequency oscillatory ventilation, electrical impedance tomography

Obsah

SEZNAM SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	9
1 ÚVOD.....	11
1.1 VYSOKOFREKVENČNÍ OSCILAČNÍ VENTILACE	11
1.2 DYNAMICKÁ HYPERINFLACE PLIC	12
1.3 ELEKTRICKÁ IMPEDANČNÍ TOMOGRAFIE.....	14
1.4 VLIV PARAMETRŮ VENTILACE NA VELIKOST DYNAMICKÉ HYPERINFLACE PLIC	15
CÍL PRÁCE.....	17
2 MĚŘENÍ VELIKOSTI DYNAMICKÉ HYPERINFLACE PLIC POMOCÍ EIT	18
2.1 ANIMÁLNÍ STUDIE – METODY	18
2.1.1 Anestezie a péče o zvíře	19
2.1.2 Zapojení a příprava animálního experimentu.....	19
2.1.3 Animální experiment.....	20
2.1.4 Měřicí a kalibrační manévr	20
2.1.5 Analýza naměřených dat	22
Výpočet velikosti dynamické hyperinflace.....	22
Výpočet velikosti air-trappingu.....	23
Statistické zpracování výsledků.....	24
2.1.6 Metody ověření navržené metody měření DH pomocí EIT.....	24
Ověření tlakové kalibrace EIT signálu	24
Ověření objemové kalibrace EIT signálu	25
2.2 ANIMÁLNÍ STUDIE – VÝSLEDKY.....	25
2.3 DÍLČÍ DISKUSE	28
2.3.1 Diskuse vlivu parametrů ventilace na velikost dynamické hyperinflace	28
2.3.2 Diskuse metody měření dynamické hyperinflace pomocí EIT	30
3 VLIV VYBRANÝCH PARAMETRŮ HFOV NA VELIKOST DYNAMICKÉ HYPERINFLACE.....	35
3.1 LABORATORNÍ MODELÝ RESPIRAČNÍHO SYSTÉMU PRO ZKOUMÁNÍ DYNAMICKÉ HYPERINFLACE	35
3.1.1 Laboratorní modely se symetrií a asymetrií inspiračního a expiračního průtočného odporu.....	35
3.1.2 Laboratorní model s limitací expiračního průtoku.....	36
3.1.3 Měření vlivu poměru inspiračního a expiračního průtoku a amplitudy oscilací na velikost a dynamické hyperinflace	38
3.2 SROVNÁNÍ LABORATORNÍCH A ANIMÁLNÍCH MODELŮ	38

3.2.1	<i>Výsledky zkoumání vlivu parametrů ventilace na velikost dynamické hyperinflace</i>	39
	Laboratorní modely	39
	Animální modely	41
3.3	DISKUSE SROVNÁNÍ LABORATORNÍCH A ANIMÁLNÍCH EXPERIMENTŮ	42
4	REGIONÁLNÍ DISTRIBUCE DYNAMICKÉ HYPERINFLACE A DYNAMICKÉ HYPOINFLACE PŘI HFOV	47
4.1	PŘEDZPRACOVÁNÍ DVOUROZMĚRNÉHO EIT SIGNÁLU	47
4.2	KALIBRACE EIT SNÍMKŮ	48
4.3	VYMEZENÍ REGIONU PLIC	49
4.4	NORMALIZACE DAT A VYTVOŘENÍ SNÍMKŮ PRŮMĚRNÉHO REGIONÁLNÍHO ROZLOŽENÍ DYNAMICKÉ HYPERINFLACE PLIC	50
4.4.1	<i>Ověření metody</i>	51
4.5	VÝSLEDKY	51
4.6	DISKUSE	53
5	DISKUSE VÝSLEDKŮ DISERTAČNÍ PRÁCE	55
6	PŘÍNOS STUDIE PRO BIOMEDICÍNSKÉ INŽENÝRSTVÍ	59
7	ZÁVĚR	61
	REFERENCE	62
	PŘÍLOHA A – SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA SOUVISEJÍCÍCH S TÉMATEM DISERTAČNÍ PRÁCE	73
	PŘÍLOHA B – DOKUMENTACE ANIMÁLNÍCH EXPERIMENTŮ A POVOLENÍ ODBORNOU KOMISÍ .	74
	PŘÍLOHA C – OCENĚNÍ 19 TH JOHN HAVEN EMERSON AWARD	75
	PŘÍLOHA D – OCENĚNÍ SPECIAL PRIZE OF THE FACULTY OF MEDICAL BIOENGINEERING	76

Seznam symbolů a zkratek

Poznámka k používaným jednotkám

V práci bude pro značení litrů používáno označení „L“ používané v anglosaské literatuře a preferované v zahraniční literatuře z oblasti respirační péče z důvodu, že běžně používaný symbol „l“ (malé písmeno L) lze snadno zaměnit za číslici 1, což snižuje čitelnost práce a hrozí nechtěnou záměnou.

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
DH_{EIT}	cmH ₂ O	velikost dynamické hyperinflace vypočtená z EIT
DH_{Pes}	cmH ₂ O	velikost dynamické hyperinflace vypočtená z ezofag. balónku
P_{alvEIT}	cmH ₂ O	časový průběh alveolárního tlaku vypočtený z EIT
P_{alv}	cmH ₂ O	alveolární tlak
P_{aw}	cmH ₂ O	tlak v dýchacích cestách
P_{crit}	cmH ₂ O	kritický uzavírací tlak EFL rezistoru
P_{es}	cmH ₂ O	ezofageální tlak
P_{EFL}	cmH ₂ O	kritický uzavírací tlak EFL rezistoru
Q_{aw}	L·min ⁻¹	průtok dýchacími cestami
Q_{BF}	L·min ⁻¹	konstantní průtok patientským okruhem, tzv. bias-flow
V_t	mL	dechový objem
Z_{EIT}	AU	globální impedance hrudníku naměřená EIT přístrojem
mP_{alv}	cmH ₂ O	střední alveolární tlak
mP_{aw}	cmH ₂ O	střední tlak v dýchacích cestách
mP_{es}	cmH ₂ O	střední ezofageální tlak
mZ_{EIT}	AU	časový průměr globální impedance hrudníku
ΔP_{crit}	cmH ₂ O	kritická hodnota amplitudy oscilací
ΔP	cmH ₂ O	amplituda oscilací
$I: E$	-	poměr inspiračního a expiračního času

Seznam zkratk

Zkratka	Význam
ARDS	syndrom akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome)
AU	arbitrary units, relativní jednotky EIT
CT	výpočetní tomografie
DH	dynamická hyperinflace
EFL	limitace expiračního průtoku (expiratory flow limitation)
EIT	elektrická impedanční tomografie
HFOV	vysokofrekvenční oscilační ventilace (High-frequency oscillatory ventilation)
<i>i.m.</i>	intramuskulární podání
<i>i.v.</i>	intravenózní podání
PEEP	pozitivní tlak na konci výdechu (positive end expiratory pressure)
P-V	tlakově-objemová, většinou myšleno tlakově-objemová charakteristika RS
RS	respirační systém

1 Úvod

1.1 Vysokofrekvenční oscilační ventilace

Umělá plicní ventilace je efektivní metodou terapie pacientů se závažným respiračním selháním, může ale způsobit závažné poškození respiračního systému [1; 2]. Úmrtnost pacientů podstupujících terapii umělou plicní ventilací z důvodu selhání respiračního systému (RS) je stále velmi vysoká [3]. Vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV) je jednou z nekonvenčních forem přetlakové ventilace, využívající malé dechové objemy způsobující malé změny tlaku v alveolárním prostoru při vysoké dechové frekvenci [4; 5]. Tento přístup pomáhá minimalizovat adverzní účinky umělé plicní ventilace prevencí poškození plic vlivem vysokého tlaku (barotrauma) a vysokého objemu (volumotrauma) [6; 7], a dle některých studií vede ke snížení mortality pacientů [8; 9; 10]. Počáteční nastavení HFOV a následná optimalizace ventilačních parametrů je v klinické praxi nicméně stále spíše empirická a vyžaduje zkušenou obsluhu ventilátoru [11].

V roce 2013 proběhly dvě velké, multicentrické studie skupin OSCAR [12] a OSCILLATE [13] srovnávající použití HFOV a protektivních metod konvenční plicní ventilace na mortalitu pacientů. V těchto studiích nebylo potvrzeno snížení mortality u pacientů se syndromem akutní dechové tísně (ARDS), tedy typem onemocnění RS pro které především má být HFOV výhodou [5; 14]. Naopak, ve studii skupiny OSCILLATE byla dokonce zjištěna vyšší mortalita u skupiny ventilované HFOV. Zmiňované studie používaly různé frekvence (3 – 12 Hz), odlišné $I:E$ (OSCAR 1:1, OSCILLATE 1:2) a různý přístup k nastavování mP_{aw} (OSCAR o 5 cmH₂O více než tlak dosažený v plató fázi konvenční ventilace a OSCILLATE 30 cmH₂O). Ani jedna z těchto studií nicméně neuvažovala skutečné tlakové poměry v plicích během ventilace a ventilátor byl nastavován na cílovou hodnotu určeného mP_{aw} [15; 16]. Tento postup je obvyklý, neboť mP_{aw} je u HFOV snadno měřitelný [17]. Nicméně mP_{aw} se může výrazně odlišovat od hodnoty středního alveolárního tlaku (mP_{alv}) [17; 18; 19], ze kterého především lze odvozovat klinické účinky ventilace. Stav, kdy je mP_{alv} vyšší, než mP_{aw} je nazýván dynamickou hyperinflací plic [17]. Neočekávané výsledky studií OSCAR a OSCILLATE mohly být způsobeny mimo jiné právě přítomností lokální dynamické hyperinflace plic [20].

1.2 Dynamická hyperinflace plic

Dynamická hyperinflace plic (DH) je stav RS, při kterém mP_{alv} vystoupá nad hodnotu mP_{aw} [17]. Tento tlakový gradient vzniká na základě nedostatečné délky expira, které je přerušené následujícím inspiřiem [21; 22]. Po každém nedokončeném expiriu v plicích zůstane určitý objem nevydechnutého plynu způsobující zvýšení mP_{alv} . Tento objem plynu nazýváme air-trapping [23] a pokud je přítomen na konci výdechu, je spojován se zvýšeným rizikem barotraumatu a s možností kompromitace kardiovaskulárního systému [24]. Air-trapping se obvykle vztahuje k navýšení objemu plic vlivem zadržení určitého objemu plynu a jeho velikost se udává v jednotkách objemu. Hodnota velikosti DH jako hodnota tlaku bývá při konvenční ventilaci obvykle nazývána termínem auto-PEEP, nebo instrinsic-PEEP [24; 25]. Z důvodu nejasné definice pozitivního tlaku na konci výdechu (PEEP; Positive End Expiratory Pressure) u HFOV nicméně nebude tento termín v předložené disertační práci používán a místo toho zde bude používán pojem velikost DH. Obvykle se předpokládá, že vlastností RS, která vede ke vzniku DH je asymetrie mezi inspiračním a expiračním průtočným odporem dýchacích cest [17; 26].

Výsledky dosud provedených studií zkoumajících vznik a velikost DH jsou velmi rozporuplné. Někteří autoři ve svých studiích uvádějí, že při HFOV může být mP_{alv} vyšší [17; 22; 27], stejný [18; 28; 29] nebo dokonce nižší [18; 28] než mP_{aw} . Vzhledem k tomu, že posledně jmenovaný stav je opakem dynamické hyperinflace, budeme tento stav RS nazývat dynamickou hypoinflací.

Z výsledků studie Simona et al. [17] vyplývá, že velikost DH se zvyšuje s vyšší oscilační frekvencí, vyšším dechovým objemem (V_t) a nižším mP_{aw} . Tato studie byla provedena na zdravých psech umístěných v pletysmografu pro měření dosaženého V_t . Měření mP_{alv} bylo provedeno pomocí obstrukčního manévru. Vznik DH je v této studii vysvětlován asymetrií inspiračního a expiračního průtočného odporu dýchacích cest.

Ve studii Solwaye et al. [27] provedené na pěti pacientkách byl potvrzen vznik DH při HFOV. V této studii nebyl měřen mP_{alv} ale byl určován zachycený objem vzduchu v plicích vlivem air-trappingu způsobeného DH. Velikost air-trappingu a V_t byly určovány z kalibrované impedanční pletysmografie hrudníku. Autoři uvádějí vyšší hodnoty DH při vyšším V_t a vyšším poměru inspiračního a expiračního času ($I:E$) při každé měřené frekvenci. V této studii byly také výsledné velikosti DH naměřené na pacientkách srovnávány s velikostmi DH změřených na elektroakustických modelech RS modelujících asymetrii inspiračního a expiračního směru a

limitaci expiračního průtoku. Z výsledků srovnávání vyplývá, že důvodem pro vznik DH je s největší pravděpodobností limitace expiračního průtoku.

Allen et al. měřili ve své studii [29] velikost DH v závislosti na V_t a frekvenci oscilací. Měření provedl na psích plicích vyjmutých z hrudníku. V experimentu byl mP_{alv} měřen alveolárními kapslemi na čtyřech různých místech plic. Zjistil pouze zanedbatelné rozdíly mezi mP_{alv} a mP_{aw} . Z jeho studie ovšem vyplývá velká heterogenita regionálně měřených mP_{alv} .

Pillow et al. provedli svou studii [28] na plicích usmrcených králíků a na vytvořeném laboratorním modelu plic skládajícího se z rigidní skleněné baňky se zavedenou endotracheální kanylou. Alveolární tlak v plicích usmrcených králíků byl měřen metodou alveolární kapsle. Tlak v laboratorním modelu byl měřen tenkou jehlou zavedenou do vnitřního prostoru modelu. Ve studii byl prokázán silný vliv $I:E$ na tlakový gradient mezi mP_{alv} a mP_{aw} . V této studii nicméně nebyla v plicích usmrcených králíků zjištěna žádná dynamické hyperinflace a v laboratorním modelu byla zjištěna pouze zanedbatelná velikost dynamické hyperinflace při $I:E$ 1:1. Studie ale dokumentuje silný záporný tlakový gradient mezi mP_{alv} a mP_{aw} ve všech modelech při poměru $I:E$ 1:2. Nastal tedy opak DH, který můžeme nazývat dynamickou hypoinflací.

Easley et al. ve své studii [18] provedené na zdravých psech ventilovaných HFOV při $I:E$ 1:2 zjistil mírný pokles středního objemu plic při použitých frekvencích v rozmezí od 5 Hz do 15 Hz oproti stavu s vypnutými oscilacemi. Objem plic měřil pomocí výpočetní tomografie (CT). Nejistil žádné velké regionální rozdíly v distribuci ventilace.

Pro měření velikosti DH při HFOV jsou používány různé techniky. Při konvenční ventilaci nejčastěji využívaná metoda obstrukčního manévru spočívá v okluzi RS během ventilace před endotracheální kanylou při měření mP_{aw} [22; 23]. Následkem okluzy a přerušení ventilace dojde k vyrovnání mP_{aw} a mP_{alv} . Následně lze z hodnot rovnovážného tlaku po okluzi a z hodnoty mP_{aw} před okluzí vypočítat velikost DH [22]. Zlatým standardem pro měření velikosti DH je použití ezofageálního balónku [30]. Poslední, spíše v experimentální praxi používanou metodou, je umístění měřicí kapsle do alveolárního prostoru plic, prováděné obvykle chirurgickou cestou skrz hrudní stěnu [19; 31]. Měření alveolární kapslí měří regionální tlakové poměry [28; 29] a pro celkový obraz je možno použít více kapslí [29]. Air-trapping způsobený DH lze při HFOV zjistit a kvantifikovat také pomocí CT [18]. Žádná z těchto metod nicméně není uspokojivě použitelná pro rutinní aplikaci z důvodu své invazivnosti, nutnosti vystavení pacienta ionizujícímu záření nebo interferencí se průběhem samotné ventilace [32].

Adler et al. [32] ve své studii na zdravých psech zjistili, že velikost air-trappingu může být při konvenční ventilaci monitorovaná pomocí elektrické impedanční tomografie (EIT). Z jejich

studie vyplývá, že objem air-trappingu změřený pomocí EIT může být přesnější, než objem air-trappingu určený na základě provedení okluzního manévru či změřený pomocí ezofageálního balónku.

1.3 Elektrická impedanční tomografie

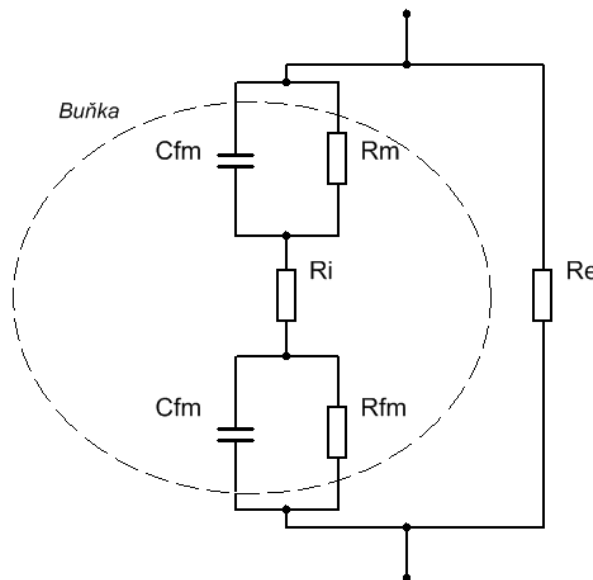
Mnoho z výše uvedených nevýhod může potenciálně eliminovat použití elektrické impedanční tomografie pro měření DH. Elektrická impedanční tomografie (EIT) je neinvazivní, jednoduše použitelnou metodou kontinuální monitorace provzdušnění plic přímo u lůžka pacienta, která nevyužívá ionizující záření [33; 34]. Pro zobrazení rozložení bioimpedance v tomografické rovině hrudníku tato metoda nejčastěji využívá série elektrod umístěných kolem hrudníku pacienta. Aktivními elektrodami je aplikován vysokofrekvenční elektrický proud o nízké intenzitě při současném měření napětí na měřicích elektrodách [35]. Intenzita použitého elektrického proudu je významně nižší, než je práh citlivosti pro transkutánní aplikaci elektrického proudu [36]. V jednom měřicím cyklu je elektrický signál aplikován postupně všemi sousedícími dvojicemi elektrod [37].

Změny bioimpedance hrudníku jsou způsobeny v krátkém časovém horizontu především změnou provzdušnění plicní tkáně [38; 39], z dlouhodobějšího hlediska pak například změnou bilance tekutin pacienta [40; 41], edémem plic či vývojem dalších plicních patologií [42]. Měření EIT je navíc citlivé k objemové hysterezi plic [32].

Základním principem monitorace provzdušnění plicní tkáně s využitím EIT spočívá ve způsobu, jakým plicní tkáň ovlivňuje šíření elektrického proudu v různých fázích dechového cyklu. Když elektrický model tkáně zredukujeme na její elementární část, kterou je buňka, získáme elektrické schéma zobrazené na Obr. 1.

Na Obr. 1 označuje R_e odpor extracelulární tekutiny, R_i odpor intracelulární tekutiny a R_m odpor fosfolipidové membrány buňky. Fosfolipidovou membránu obklopená z obou stran elektrolytem můžeme modelovat jako kapacitor o kapacitě C_m . Buňka se tedy v elektrickém poli chová jako filtr typu horní propust. Elektrický proud o nízké frekvenci prochází především extracelulární tekutinou, z důvodu jejího menšího odporu ve srovnání s odporem buněčné membrány. Elektrický proud o vysokých frekvencích (desítky až stovky kHz, které využívá EIT) již ale prochází především buňkami [43].

Plicní tkáň se vyznačuje poměrně velkými změnami z hlediska jejího vedení elektrického proudu v rámci dechového cyklu. Při provzdušnění plic se zvýší objem plynu v plicní tkáni, což způsobí naplnění alveolů plynem. Elektrický proud je veden buňkami alveolů a ne plynem v alveolech obsaženým [33]. Tkáň alveolu naplněného plynem se roztáhne, což způsobí delší dráhu elektrického proudu tkání. Průřez této buňky se zároveň zmenšuje. Oba zmiňované efekty vedou ke zvýšení impedance, detekovatelné pomocí EIT.



Obrázek 1: Náhradní elektrické schéma buňky, inspirováno [43].

Elektrický impedanční tomograf PulmoVista 500 (Dräger Medical, Lübeck, Německo) použitý v této studii používá hrudní elektrodový pás skládající se ze 16 měřících elektrod. Hrudní pás se obvykle umísťuje do oblasti 5. – 6. mezižebří. Na břicho pacienta je nalepena referenční elektroda. PulmoVista 500 používá pro měření elektrický proud o frekvenci 80 – 130 kHz a intenzitě 0,08 – 0,1 mA a snímkovací frekvenci až 50 Hz.

1.4 Vliv parametrů ventilace na velikost dynamické hyperinflace plic

Studie zkoumající vznik a velikost DH při HFOV nastiňují možnost vlivu různých parametrů ventilace na velikost DH. Zdá se, že parametry, které by alespoň z části mohly způsobovat DH jsou $I:E$ [19; 28], ΔP [28; 29], mP_{aw} [18; 32; 44], poloha pacienta [17; 29], poddajnost respiračního systému [28], charakter a velikost odporu dýchacích cest [27], či regionální faktory RS [29].

Pouze jedna z citovaných studií provedla systematickou analýzu parametrů HFOV na velikost tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} . Jedná se o studii Pillow et al. [28], ve které byl zjištěn vznik dynamické hypoinflace při $I:E$ 1:2 jejíž velikost se zvyšovala se zvyšující se ΔP a frekvencí oscilací a snižovala se se zvětšováním poměru $I:E$ k 1:1. Dynamická hyperinflace v této studii nebyla zjištěna. Tato studie byla provedena na laboratorním modelu RS a usmrčených ventilovaných králících. Laboratorní model RS se skládal ze skleněné nádoby endotracheální kanylou vlepenou do jejího hrdla. Endotracheální kanyla byla v této studii jediným průtočným odporem modelu RS. Pro měření mP_{alv} v plicích usmrčeného králíka byla použita metoda alveolární kapsle umístěné do jeho pravé plíce.

Popisovaná studie v rozporu s dalšími citovanými studiemi nezjistila vznik dynamické hyperinflace v žádné z nastavených kombinaci parametrů. Můžeme se domnívat, že tomu tak je proto, že při laboratorním experimentu nebylo dosaženo dostatečné asymetrie inspiračního a expiračního odporu z důvodu nepoužití dodatečného odporu dýchacích cest, kromě endotracheální kanyly. Asymetrie inspiračního a expiračního průtočného odporu RS je zásadní, pro vznik dynamické hyperinflace [17; 26].

Limitací měření mP_{alv} metodou alveolární kapsle může být měření pouze lokálních tlakových poměrů v plicích. Distribuce dynamické hyperinflace v rámci plic může být různá [29] a je možné, že lokální tlak měřený v okolí alveolární kapsle nemusí vypovídat o celkové velikosti dynamické hyperinflace.

V současnosti proto stále není jasné, jaké parametry ventilace a jakým způsobem ovlivňují velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace plic.

Cíl práce

Cílem této studie je vytvořit a ověřit metodu měření dynamické hyperinflace plic pomocí elektrické impedanční tomografie. Tuto metodu následně využít pro zjištění velikosti dynamické hyperinflace v rámci animální studie.

Dalším cílem je metodu dále rozšířit pro možnost zjišťování rozložení tlakového gradientu mezi středním alveolárním tlakem (mP_{alv}) a středním tlakem v dýchacích cestách (mP_{aw}) při dynamické hyperinflaci plic v tomografické rovině hrudníku. Zjištěné rozložení tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} srovnat s rozložením změn bioimpedance hrudníku způsobených objemovými změnami z důvodu vzniku dynamické hyperinflace.

V neposlední řadě je cílem zjistit zásadní parametry vysokofrekvenční oscilační ventilace způsobující dynamickou hyperinflaci plic. A dále ověřit možnost vzniku opačného stavu respiračního systému, který lze nazvat dynamickou hypoinflací.

2 Měření velikosti dynamické hyperinflace plic pomocí EIT

Elektrická impedanční tomografie (EIT) je metoda zobrazení rozložení bioimpedance v tomografické rovině hrudníku. Bioimpedance plicní tkáně se zvyšuje s jejím provzdušněním, proto lze pomocí EIT monitorovat distribuci ventilace v plicích [33]. Adler et al. ve své studii na zdravých psech [32] prokázal možnost měření air-trappingu pomocí EIT při konvenční ventilaci. Výsledky jejich studie zároveň ukázaly, že měření změn objemu plic způsobených DH a měřených pomocí EIT je přesnější, než měření těchto změn metodami založenými na okluzním manévru či měření ezofageálního tlaku (P_{es}). Na základě těchto výsledků můžeme předpokládat, že po správně provedené kalibraci lze signál bioimpedance hrudníku naměřený pomocí EIT (Z_{EIT}) přepočítat na alveolární tlak (P_{alv}). Vzhledem ke známé citlivosti EIT měření na objemovou hysterezi plic [32] je nutné provést kalibrační manévr i samotné měření při zachovaném neměnném mP_{aw} .

Cílem této dílčí studie bylo navrhnout a ověřit metodu měření velikosti DH pomocí EIT. Za tímto účelem byla provedena prospektivní animální studie, která navazuje na pilotní experiment provedený v rámci autorovy diplomové práce [45].

2.1 Animální studie – metody

Animální studie byla z etického hlediska schválena Odbornou komisí Univerzity Karlovy, 1. lékařské fakulty, dne 27. března 2013 v souladu se zákonem České národní rady 246/1992 Sb. na ochranu zvířat proti týrání. Vyjádření odborné komise je přiloženo jako příloha B této práce. Měření byla provedena v akreditované laboratoři 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy pro animální experimenty.

Prospektivní intervenční animální studie byla provedena na jedenácti zdravých samicích prasete domácího (*Sus scrofa domestica*) kříženců Landrace a Large White. Průměrná hmotnost pokusných zvířat byla 42 kg (směrodatná odchylka ± 3 kg). Průběh anestezie a péče o pokusná zvířata se řídily protokolem schváleným pro laboratoř.

2.1.1 Anestezie a péče o zvíře

Zvířata byla nejprve premedikována midazolamem ($0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ i.m.}$). Následně byla iniciována anestezie podáním ketaminu ($20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ i.m.}$) následovaného bolusy morfinu ($0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ i.v.}$) a propofolu ($2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ i.v.}$). Intubace zvířat byla provedena pomocí endotracheální kanyly o vnitřním průměru 7,5 mm s manžetou. Plicní ventilace zvířat byla při iniciaci anestezie zajištěna ventilátorem Hamilton G5 (Hamilton Medical AG, Bonaduz, Switzerland). Navozená anestezie byla dále udržována kontinuálním podáváním propofolu ($8\text{--}10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1} \text{ i.v.}$) v kombinaci s midazolamem ($0,2\text{--}0,4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1} \text{ i.v.}$) a morfinem ($0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1} \text{ i.v.}$). Pro prevenci koagulace krve byl podáván heparin ($40 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1} \text{ i.v.}$). Relaxace svalstva a potlačení dechové aktivity bylo dosaženo podáváním myorelaxantu arduanu (bolus 4 mg každých 45 minut). Venózní tlak 4–5 mmHg byl zajišťován infuzí fyziologického roztoku (typicky $3\text{--}6 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1} \text{ i.v.}$). Životní funkce zvířete byly kontrolovány monitorem vitálních funkcí Carescape B650 (GE Healthcare, Chicago, IL, USA). Parciální tlaky krevních plynů a pH byly nepřetržitě monitorovány monitorem CDI 500 (Terumo, Tokyo, Japonsko). Mimotočelní oběh krve pro monitor CDI 500 byl zajištěn peristaltickou krevní pumpou s nastaveným průtokem krve $400 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$.

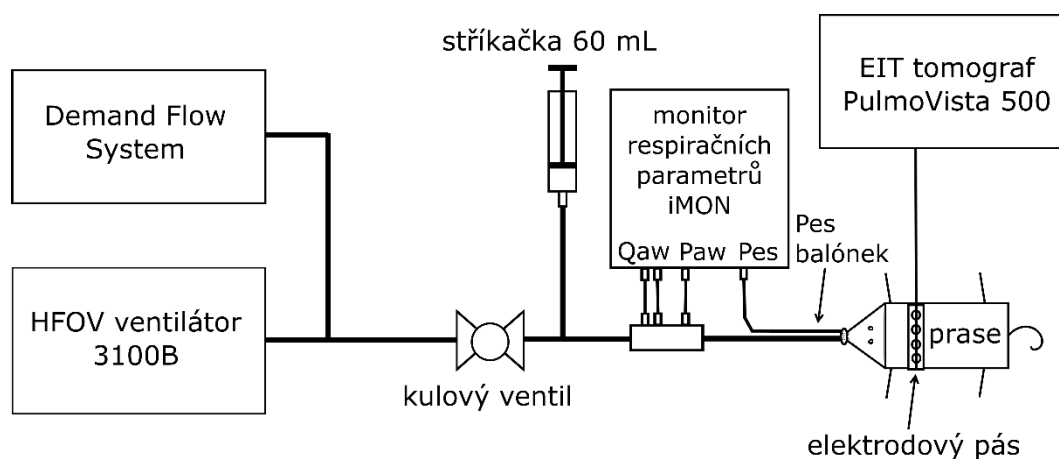
2.1.2 Zapojení a příprava animálního experimentu

Po iniciaci anestezie a stabilizaci zvířete byl na hrudník zvířete umístěn elektrodový pás velikosti M (Dräger Medical, Lübeck, Německo) do oblasti pátého až šestého mezižebří. Správná poloha pásu byla zkontrolována pomocí RTG snímku. Elektrodový pás byl následně připojen k impedančnímu tomografu PulmoVista 500 (Dräger Medical, Lübeck, Německo).

Zvíře bylo přepojeno z konvenčního ventilátoru na HFOV ventilátor 3100B (CareFusion, Yorba Linda, CA, USA). Počáteční nastavení HFOV ventilátoru bylo: střední tlak v dýchacích cestách (mP_{aw}) $18 \text{ cmH}_2\text{O}$, kontinuální průtok patientským okruhem (Q_{BF}) $25 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, frekvence oscilací 5 Hz a poměr inspiračního a expiračního času ($I:E$) 1:1. Amplituda oscilací (ΔP) byla nastavena na hodnotu zajišťující normokapnii zvířete. Frakce kyslíku byla nastavena na hodnotu zajišťující normoxémii, obvykle mezi 0,21 až 0,30.

Na patientský okruh HFOV ventilátoru byl připojen Demand Flow systém (FBMI ČVUT v Praze, Kladno, Česká republika) [46] sloužící k udržení neměnného středního tlaku v dýchacích cestách zvířete v průběhu kalibračního a měřicího manévru. Mezi patientský okruh ventilátoru a endotracheální kanylu byla připojena clona pro měření tlaku v dýchacích cestách (P_{aw})

a průtoku dýchacími cestami (Q_{aw}) monitoru ventilačních parametrů iMON (FBMI ČVUT v Praze, Kladno, Česká republika) [47] a kulový ventil s luer-lock adaptérem připevněným do stěny ventilu na straně zvířete. Do jícnu zvířete byl pro účely měření ezofageálního tlaku (P_{es}) zaveden ezofageální balónek (Hamilton Medical AG, Bonaduz, Switzerland), který byl také napojen na monitor ventilačních parametrů iMON. Schéma zapojení animálního experimentu je zobrazeno na Obr 2.



Obrázek 2: Schéma zapojení animálního experimentu.

2.1.3 Animální experiment

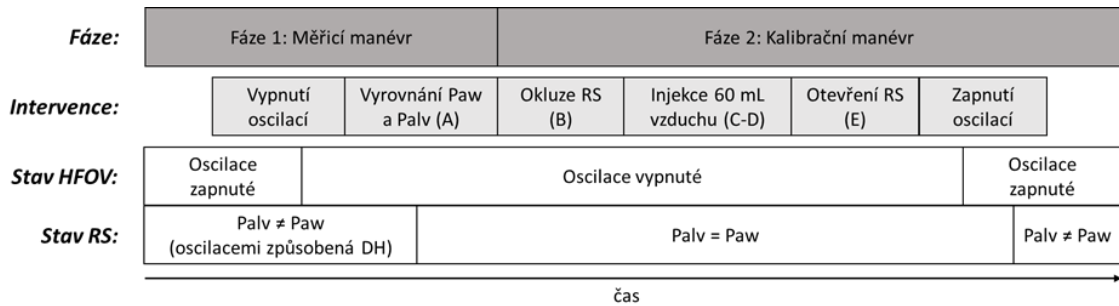
Přípravu na měření následovala stabilizační fáze experimentu, při níž došlo ke stabilizaci zvířete po intervencích spojených s přípravou experimentu (především přepojení zvířete na HFOV ventilátor). Měřicí a kalibrační manévr byl proveden při úrovni mP_{aw} postupně 12 cmH₂O, 18 cmH₂O a, pokud bylo tolerováno zvířetem, 24 cmH₂O. Na každé hladině mP_{aw} bylo $I:E$ nastaveno na 1:1 a 1:2. Amplituda oscilací byla opět nastavena pro zajištění normokapnie zvířete a inspirační frakce kyslíku pro zajištění normoxémie. Nastavení Q_{BF} bylo 25 L·min⁻¹. Po každém přenastavení parametrů následovala stabilizační fáze, která trvala do stabilizace měřeného Z_{EIT} (obvykle 10 až 15 min). Stabilizační fázi následoval měřicí a kalibrační manévr popsany níže.

2.1.4 Měřicí a kalibrační manévr

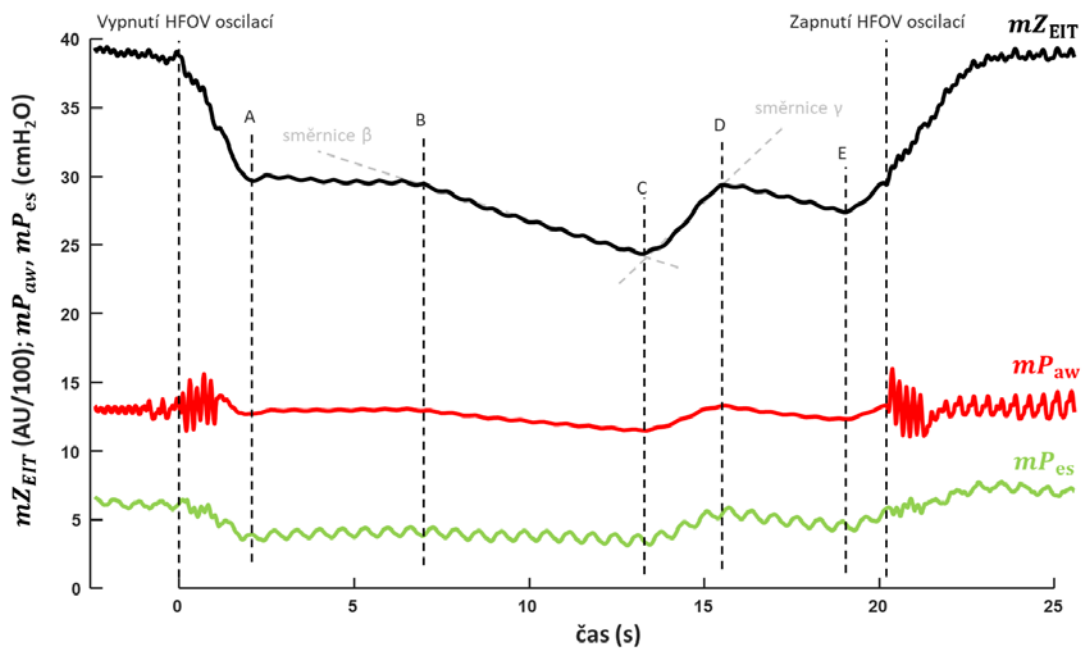
Za účelem měření velikosti DH pomocí EIT byl navržen měřicí a kalibrační manévr, který byl prováděn při každé měřené kombinaci ventilačních parametrů. Celý měřicí a kalibrační manévr byl prováděn při zachování neměnného mP_{aw} udržovaného připojeným Demand Flow

systémem za účelem udržení plic ve stejném stavu z hlediska jejich tlakově-objemové hystereze. Manévr se skládá ze dvou fází a několika intervencí, jak je zobrazeno na Obr. 3.

Měřicí fáze manévru je založena na vypnutí oscilací HFOV ventilátoru při současném měření Z_{EIT} a P_{aw} . Vypnutím oscilací dojde k zániku DH jakožto dynamického stavu RS a vyrovnání mP_{alv} s mP_{aw} udržovaném na stabilní hodnotě pomocí Demand Flow systému. Vzhledem k tomu, že mP_{aw} je udržován na přesně stejné hodnotě, změna mZ_{EIT} způsobená vyrovnáním mP_{alv} a mP_{aw} odpovídá velikosti DH.



Obrázek 3: Fáze experimentu a prováděné intervence.



Obrázek 4: Signály vyhodnocované při měřicím a kalibračním manévru: (A–B) rovnováha mezi mP_{aw} (udržovaným na stabilní hodnotě Demand Flow systémem) a mP_{alv} po vypnutí oscilací; (B) okluze RS kulovým ventilem; (B–C) pokles tlaku způsobený úniky tlaku netěsnostmi po okluzi RS; (C–D) injekce 60 mL vzduchu; (D–E) pokles tlaku způsobený úniky tlaku netěsnostmi po okluzi RS; (E) odstranění okluze RS otevřením kulového ventilu a návrat mP_{aw} na úroveň udržovanou Demand Flow systémem.

Měřicí fázi následuje kalibrační fáze manévru. V té dojde k okluzi RS pomocí kulového ventilu, čímž dojde k oddělení intubovaného RS se spirometrickou clonou od HFOV ventilátoru

a Demand Flow systému. Do uzavřeného RS je poté pomocí injekční stříkačky injektováno 60 mL vzduchu přes luer-lock adaptér ve stěně kulového ventilu. Tím dojde ke zvýšení P_{alv} , který je za statických podmínek vyrovnáný s P_{aw} měřeným na spirometrické cloně, a změně Z_{EIT} způsobené navýšením objemu plic. Vzhledem k tomu, že změny P_{alv} i Z_{EIT} byly způsobeny stejným zdrojem, tedy injekcí vzduchu, můžeme velikosti těchto změn použít pro dvoubodovou kalibraci Z_{EIT} pro měření P_{alv} . Nalezený vztah mezi P_{alv} a Z_{EIT} je následně možné použít pro výpočet velikosti DH ze změny Z_{EIT} způsobené vypnutím oscilací v měřicí fázi manévru. Průběhy P_{aw} , P_{es} a Z_{EIT} jsou zobrazeny na Obr. 4. Detaily výpočtů jsou popsány v následující kapitole.

Navíc, vzhledem k tomu, že změna Z_{EIT} byla způsobená injekcí známého objemu plynu, lze provést i objemovou kalibraci Z_{EIT} pro měření zvýšení objemu plic způsobeného DH, tzv. air-trappingu. Aby tato kalibrace byla možná, bylo nejprve nutné zohlednit případné úniky plynu z uzavřeného RS. Pro zohlednění případných úniků je možné využít poměr úhlů stoupání a klesání směrnic β a γ (viz Obr. 4). Detaily výpočtů jsou popsány v následující kapitole.

2.1.5 Analýza naměřených dat

Naměřené Z_{EIT} , P_{aw} a P_{es} signály byly nejprve převedeny do formátu použitelného v dalších analýzách programem Draeger EIT Data Analysis Tool 6.1 (Dräger Medical, Lübeck, Německo) a následně zpracovány v programu Matlab R2018a (MathWorks, Natick, MA, USA). Data byla vyhlazena klouzavým průměrem o délce okna odpovídající 1 s, tedy 1000 vzorků pro P_{aw} a P_{es} a 50 vzorků pro Z_{EIT} . Poté byly signály převzorkovány na společnou vzorkovací frekvenci 50 Hz a časově synchronizovány dle měřicího a kalibračního manévru.

Výpočet velikosti dynamické hyperinflace

Pro tlakovou kalibraci mZ_{EIT} byly použity body C a D odpovídající počátku a konci injekce 60 mL plynu do uzavřeného respiračního systému zvířete. Změna v mZ_{EIT} a mP_{aw} je způsobena stejným zdrojem, tedy injekcí plynu. Vzhledem k absenci oscilací lze uzavřený RS v tento moment považovat za statický systém, což znamená, že tlaky P_{aw} a P_{alv} jsou v rovnováze a změna v signálu mP_{aw} odpovídá změně mP_{alv} . Můžeme tedy použít poměr těchto změn k nalezení vztahu pro přepočítání mezi mZ_{EIT} a mP_{alv} . Tento poměr můžeme následně využít k výpočtu změny mP_{alv} a mZ_{EIT} způsobené vypnutím oscilací. Popsaný vztah můžeme zapsat jako

$$\frac{\overline{mZ_{EIT0}} - \overline{mZ_{EITAB}}}{\Delta P_{alv}^{DH}} = \frac{mZ_{EITD} - mZ_{EITC}}{mP_{awD} - mP_{awC}}, \quad (2.1)$$

kde $\overline{mZ_{EIT_0}}$ označuje střední hodnotu mZ_{EIT} v oblasti před vypnutím oscilací a $\overline{mZ_{EIT_{AB}}}$ průměrnou hodnotu mZ_{EIT} po vypnutí oscilací v úseku mezi body A a B, kdy se P_{alv} vyrovná s P_{aw} udržovaným na konstantní hodnotě Demand Flow systémem. Proměnná ΔP_{alv}^{DH} označuje hledanou změnu mP_{alv} odpovídající velikosti DH v jednotkách tlaku. Počátku a konci injekce odpovídají mZ_{EIT_C} a mZ_{EIT_D} v mZ_{EIT} signálu a mP_{aw_C} a mP_{aw_D} v mP_{aw} signálu. Celý vztah můžeme přepsat na tvar vyjadřující velikost dynamické hyperinflace

$$\Delta P_{alv}^{DH} = \frac{(\overline{mZ_{EIT_0}} - \overline{mZ_{EIT_{AB}}})(mP_{aw_D} - mP_{aw_C})}{mZ_{EIT_D} - mZ_{EIT_C}}. \quad (2.2)$$

V některých případech měření došlo mezi stavem se zapnutými oscilacemi a vypnutými oscilacemi k malé změně mP_{aw} udržovaného Demand Flow systémem. Ač se nejednalo o výraznou změnu (přibližně $\pm 0,5$ cmH₂O) která by ovlivnila funkčnost měřicího a kalibračního manévru, je potřeba s touto změnou počítat při určování velikosti DH. Vztah (2.2) se v tomto případě rozšíří o kompenzaci této změny na

$$\Delta P_{alv}^{DH} = \frac{(\overline{mZ_{EIT_0}} - \overline{mZ_{EIT_{AB}}})(mP_{aw_D} - mP_{aw_C})}{mZ_{EIT_D} - mZ_{EIT_C}} + (\overline{mP_{aw_0}} - \overline{mP_{aw_{AB}}}), \quad (2.3)$$

kde $\overline{mP_{aw_0}}$ označuje průměrnou hodnotu mP_{aw} před vypnutím oscilací a $\overline{mP_{aw_{AB}}}$ průměrnou hodnotu mP_{aw} signálu mezi body A a B (rovnovážný tlak v RS po vypnutí oscilací udržovaný Demand Flow systémem).

Výpočet velikosti air-trappingu

Objemová kalibrace mZ_{EIT} byla provedena s využitím znalosti změny mZ_{EIT} způsobeného injekcí plynu do uzavřeného RS a znalosti objemu injektovaného plynu. Vztah mezi Z_{EIT} a objemem plic nalezený při kalibraci je následně možné využít pro výpočet air-trappingu, tedy objemu plynu zachyceného v RS v důsledku DH. Vztah pro výpočet air-trappingu má tvar

$$\Delta V^{DH} = (\overline{mZ_{EIT_0}} - \overline{mZ_{EIT_{AB}}}) \frac{\Delta V_{DC}}{mZ_{EIT_D} - mZ_{EIT_C}}, \quad (2.4)$$

kde ΔV^{DH} je objem plynu zachyceného v plicích vlivem air-trappingu, ΔV_{DC} je stříkačkou injektovaný objem plynu do uzavřeného RS, $\overline{mZ_{EIT_0}}$ je průměrná hodnota signálu mZ_{EIT} v oblasti před vypnutím oscilací a mZ_{EIT_C} a mZ_{EIT_D} jsou hodnoty signálu mZ_{EIT} na počátku a na konci injekce plynu.

Při většině měření ovšem docházelo, pravděpodobně kvůli netěsnostem kolem endotracheální kanyly, k únikům tlaku z uzavřeného RS. Při výpočtu air-trappingu je nutné tento

uniklý objem kompenzovat, neboť ovlivňuje celkovou změnu objemu plic ΔV_{DC} způsobenou injekcí. Velikost průtoku unikajícího plynu lze charakterizovat směrnici β zobrazenou v úseku BC v Obr. 4. Druhá zobrazená směrnice, označená γ , odpovídá průtoku injektovaného plynu, který charakterizuje směrnice α (na obrázku nezobrazena) jejíž sklon je ovlivněn vlivem průtoku unikajícího plynu (směrnice β). Úhel směrnice α můžeme charakterizovat jako

$$\alpha = \gamma - \beta, \quad (2.5)$$

kde α , β a γ označuje úhly korespondujících směrnic. Uniklý objem plynu V_{leak} v průběhu injekce můžeme tedy popsat vztahem

$$V_{leak} = \frac{\gamma}{\gamma - \beta} V_{DC}. \quad (2.6)$$

Pokud dosadíme vztah (2.6) do vztahu (2.4) a upravíme pro získání objemu air-trappingu, získáme vztah

$$\Delta V^{DH} = \frac{(\overline{Z_{EIT0}} - \overline{Z_{EITAB}})}{(\overline{Z_{EITD}} - \overline{Z_{EITC}})} \frac{\gamma}{(\gamma - \beta)} V_{\alpha}. \quad (2.7)$$

Statistické zpracování výsledků

Statistické zpracování výsledků proběhlo v programu Statistica Cz 7.1 (Tibco Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Normalita dat byla otestována s využitím Shapiro-Wilkova testu normality na hladině významnosti $p = 0,05$. Následně byla provedena ANOVA pro opakovaná měření srovnávající naměřené velikosti DH při různých hladinách nastaveného mP_{aw} ($p = 0,05$).

2.1.6 Metody ověření navržené metody měření DH pomocí EIT

Navržená metoda měření DH pomocí EIT představuje možnost kalibrace mZ_{EIT} z bezrozměrné veličiny relativní bioimpedance hrudníku do veličin tlaku a objemu. V případě tlaku se jedná o tlakový gradient mezi mP_{alv} a mP_{aw} . V případě objemu se jedná o objem zachycený v RS vlivem DH, tzv. air-trapping.

Ověření tlakové kalibrace EIT signálu

Pro účely ověření metody měření velikosti DH (tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw}) byl do zvířete zaveden ezofageální balónek. Měření DH propagované do P_{es} pomocí ezofageálního balonku je jednou ze standardních metod měření tohoto stavu RS [30]. Pro přepočítání P_{es} na velikost DH byla použita stejná metoda dvoubodové kalibrace, jako u Z_{EIT} .

U prvního zvířete byl ezofageální balonek zaveden při spontánní ventilaci s kontrolou správného umístění balonku pomocí okluzního manévru [48]. Po nalezení správné polohy byla na ezofageálním katétru vytvořena značka. U ostatních zvířat byl ezofageální balonek zaváděn při celkové anestezii a relaxaci bez možnosti provedení kontrolního okluzního manévru. Vzhledem k homogenitě skupiny použitých pokusných zvířat (průměrná hmotnost 42 kg, směrodatná odchylka ± 3 kg) byl v těchto případech ezofageální balonek zaváděn do stejné hloubky, určené dle vytvořené značky, jako u prvního zvířete.

Velikosti DH naměřené pomocí Z_{EIT} a P_{es} byly následně srovnány pomocí regresní analýzy a Bland-Altmanovy analýzy.

Ověření objemové kalibrace EIT signálu

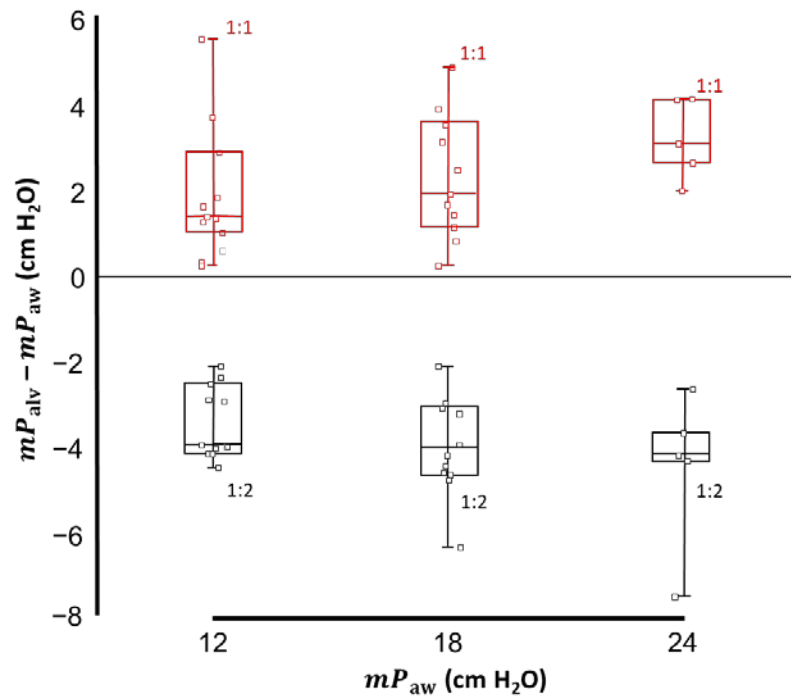
Linearita závislosti Z_{EIT} na objemu plic byla ověřena lineární regresí změn signálu Z_{EIT} způsobených injekcí 30, 60, 100 a 200 mL plynu do uzavřeného RS. Pro účely ověření metody měření air-trappingu (objemových změn plic způsobených DH) byly provedeny dva po sobě následující měřicí a kalibrační manévry. Na základě prvního manévru byla vypočtena změna objemu plic (air-trapping) způsobená DH. Takto vypočtený objem vzduchu byl následně injektován (v případě dynamické hyperinflace), nebo odsát (v případě dynamické hypoinflace) z RS místo injekce 60 mL vzduchu (úsek CD na Obr. 4) při druhém měřicím a kalibračním manévru. Metoda byla považovaná za správnou, pokud mZ_{EIT} při této intervenci dosáhl stejné úrovně, na jaké byl před vypnutím oscilací a navíc, pokud mP_{aw} dosáhl hodnoty mP_{alv} vypočtené z Z_{EIT} .

2.2 Animální studie – výsledky

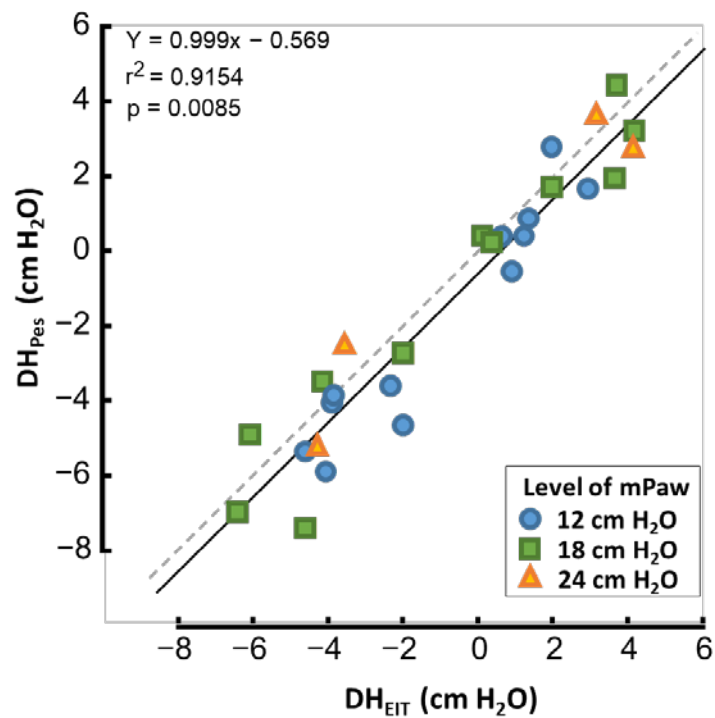
Všech 11 zvířat dokončilo protokol a bylo součástí analýzy. Pět zvířat tolerovalo nejvyšší nastavovaný mP_{aw} 24 cmH₂O.

Zásadní vliv na vznik dynamické hyperinflace ($mP_{alv} > mP_{aw}$) nebo dynamické hypoinflace ($mP_{alv} < mP_{aw}$) má parametr $I:E$. Jak dokládá Obr. 5, při $I:E$ 1:1 vznikla vždy dynamická hyperinflace a při poměru $I:E$ 1:2 vznikla vždy dynamická hypoinflace při všech nastavených úrovních mP_{aw} . Velikost naměřené dynamické hyperinflace byla 0,3 – 5,5 cmH₂O (medián 1,9 cmH₂O) pro $I:E$ 1:1 a dynamické hypoinflace –7,5 až –2,1 cmH₂O (medián –4,0 cmH₂O) pro $I:E$ 1:2. Rozdíly mezi úrovněmi mP_{aw} při stejném $I:E$ nebyly statisticky významné.

Velikosti DH naměřené pomocí Z_{EIT} (DH_{EIT}) velmi dobře korelují s výsledky DH naměřenými ezofageálním balónkem (DH_{Pes}). Regresní analýza mezi těmito dvěma veličinami je zobrazena na Obr. 6. Vztah mezi DH_{EIT} a DH_{Pes} je lineární s koeficientem determinace 0,92.

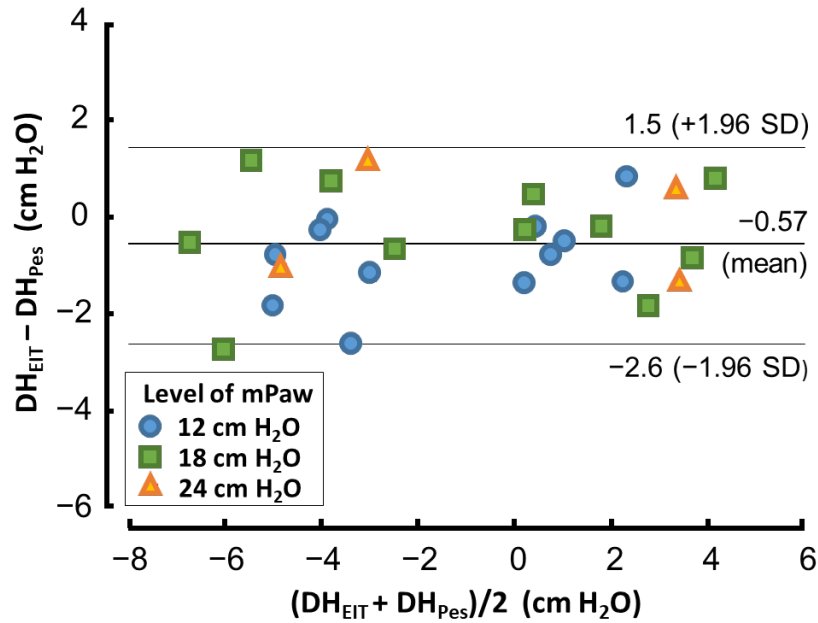


Obrázek 5: Krabicový graf výsledků naměřené dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace při třech úrovních mP_{aw} (12 cmH₂O, 18 cmH₂O a 24 cmH₂O) a dvou hodnotách I: E (1:1 – červeně a 1:2 – černě).

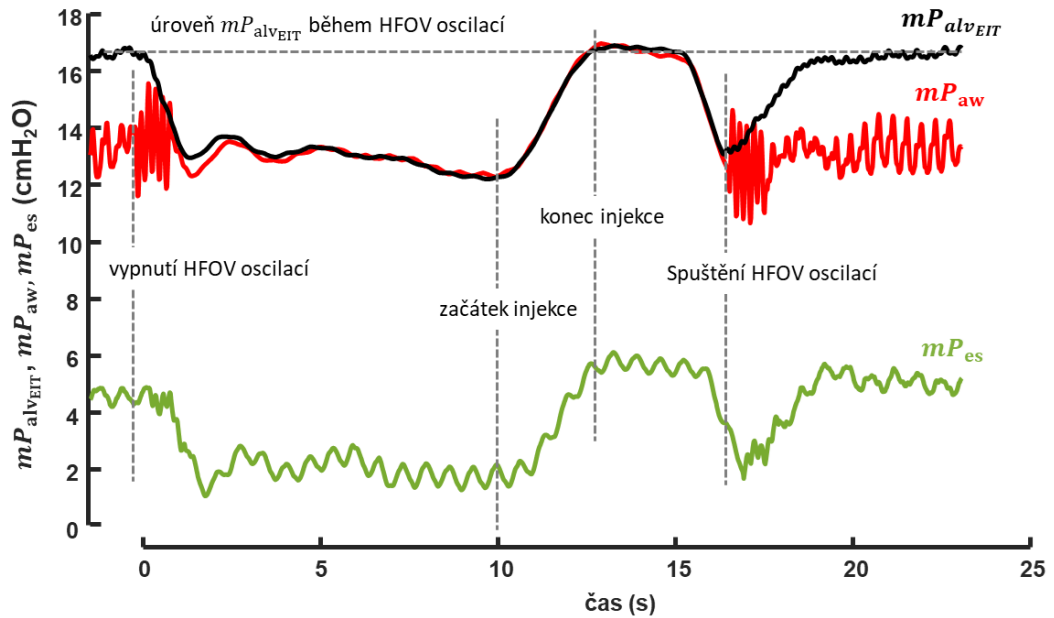


Obrázek 6: Regresní analýza vztahu mezi velikostí DH_{EIT} a DH_{Pes} .

na Obr. 7 zobrazuje 95% konfidenční interval mezi oběma metodami měření DH. Rozdíly mezi oběma metodami leží mezi $-2,6$ až $1,5$ cmH_2O . Mezi těmito metodami je patrný systematický rozdíl, kdy DH_{EIT} vychází průměrně o $0,57$ cmH_2O nižší, než DH_{Pes} .



Obrázek 7: Bland-Altmanův graf s vyznačeným 95% konfidenčním intervalem mezi DH_{EIT} a DH_{Pes} .



Obrázek 8: Průběhy měřených signálů při testovacím manévru injekcí vypočteného objemu vzduchu z předchozího měřicího a kalibračního manévru.

Pro ověření správnosti metody byly provedeny dva po sobě jdoucí měřicí a kalibrační manévry. První měl standardní průběh a byl využit pro výpočet air-trappingu. Ve druhém byl

vypočtený objem injektován v případě dynamické hyperinflace při $I:E$ 1:1, nebo odsát v případě dynamické hypoinflace při $I:E$ 1:2. Na Obr. 8 můžeme sledovat příklad průběhu jednoho kontrolního manévru při $I:E$ 1:1. Je patrné, že mZ_{EIT} při injekci vypočteného objemu vystoupal na stejnou úroveň, na jaké byl před vypnutím oscilací a tedy před zánikem dynamické hyperinflace. Podobné chování je vidět i v signálu P_{es} . Na Obr. 8 je mZ_{EIT} již přepočítán dle kalibračního manévru na střední alveolární tlak vypočítaný z EIT mP_{alvEIT} .

2.3 Diskuse

Hlavním přínosem této dílčí studie je vytvoření a ověření zcela nové metody neinvazivního měření velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace plic při HFOV využívající elektrickou impedanční tomografii (EIT). S využitím této metody bylo zjištěno, že rozhodujícím faktorem pro vznik dynamické hyperinflace nebo dynamické hypoinflace je nastavení poměru inspiračního a expiračního času ($I:E$).

Při nastavení $I:E$ 1:1 vznikla ve všech případech dynamická hyperinflace ($mP_{alv} > mP_{aw}$) a při nastavení $I:E$ 1:2 vznikla ve všech případech dynamická hypoinflace ($mP_{alv} < mP_{aw}$). Zjištěné velikosti dynamické hyperinflace (od 0,3 do 5,5 cmH₂O, medián 1,9 cmH₂O) a zjištěné velikosti dynamické hypoinflace (od -7,5 do -2,1 cmH₂O, medián -4 cmH₂O) dosahují klinicky významných hodnot. Nejvyšší naměřené hodnoty dynamické hyperinflace i dynamické hypoinflace mohou významně ovlivnit průběh a bezpečnost HFOV.

Výsledky této studie korespondují s výsledky dříve publikovaných studií dalších autorů. Tyto studie popisují vznik dynamické hyperinflace [17; 22; 27], dynamické hypoinflace (byť tento termín přímo nepoužívají) [18; 28], nebo v nich nebyl nalezen žádný tlakový gradient mezi mP_{alv} a mP_{aw} [18; 29; 28]. Nastavení ventilátoru při experimentech může mít zásadní vliv na rozdílné výsledky předchozích studií. Potenciálními parametry, které mohou ovlivnit velikost dynamické hyperinflace jsou $I:E$, velikost amplitudy oscilací (ΔP), úroveň nastaveného středního tlaku v dýchacích cestách (mP_{aw}), případně frekvence oscilací [17; 27; 28; 49].

2.3.1 Diskuse vlivu parametrů ventilace na velikost dynamické hyperinflace

Nejvýznamnějším parametrem ovlivňujícím, zda vznikne dynamická hyperinflace, nebo dynamická hypoinflace, je dle výsledků této studie $I:E$. Při extrémních hodnotách $I:E$ nastavitelných na použitém HFOV ventilátoru 3100B docházelo vždy k dynamické hyperinflaci ($I:E$ 1:1) nebo k dynamické hypoinflaci ($I:E$ 1:2). Z výsledků této studie tedy vyplývá, že musí

existovat poměr $I:E$ mezi 1:1 a 1:2 při kterém nevzniká ani dynamická hyperinflace ani dynamická hypoinflace, tedy že tlakový gradient mezi mP_{alv} a mP_{aw} je nulový.

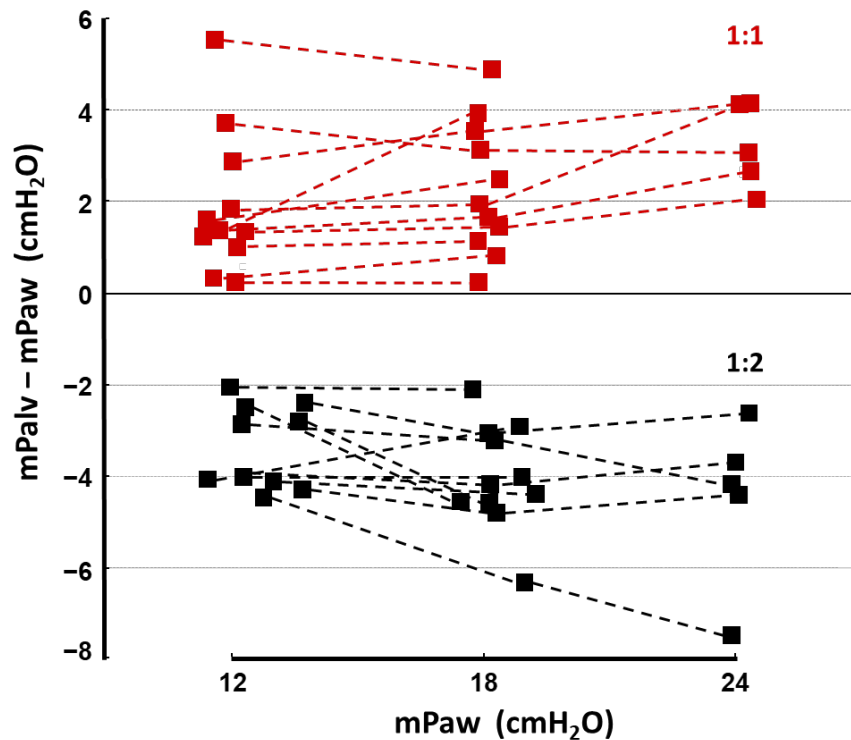
Zjištění tohoto $I:E$ v reálném čase nicméně není jednoduché, neboť použitý impedanční tomograf PulmoVista 500 neumožňuje on-line přenos Z_{EIT} v reálném čase. Z tohoto důvodu je v současnosti s použitím tohoto přístroje možná pouze zpětná off-line analýza naměřených dat. Nalezení přibližné hodnoty $I:E$, při které nevzniká dynamická hyperinflace ani dynamická hypoinflace, nicméně možné je, a to vypínáním oscilací při zachování konstantního mP_{aw} při různých nastaveních $I:E$. Při vypnutých oscilacích dynamická hyperinflace zanikne, což se projeví změnou Z_{EIT} na monitoru přístroje (jak je vidět na Obr. 4). Pokud při určitém $I:E$ po vypnutí oscilací žádná změna Z_{EIT} nenastane, můžeme předpokládat, že dynamická hyperinflace ani dynamická hypoinflace nenastává, nebo je její velikost zanedbatelná. Pro výpočet přesné velikosti DH pro každé $I:E$ v reálném čase by nicméně byl nutný on-line přístup k Z_{EIT} z použitého EIT přístroje.

Dalším parametrem, který ovlivňuje velikost dynamické hyperinflace je dle literatury ΔP [28]. Studie popsaná v této disertační práci nicméně nebyla navržena pro zjišťování vlivu ΔP na velikost DH. Velikost ΔP byla nastavována takovým způsobem, aby byla udržena normokapnie zvířat. Tento postup je klinicky relevantnější, než manipulace s ΔP mimo normokapnické meze. Další analýzou ΔP na vznik a velikost dynamické hyperinflace či dynamické hypoinflace se zabývá kapitola 3 této disertační práce.

Výsledky této studie neprokázaly statisticky významný vliv nastaveného mP_{aw} na velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace. Nastavení mP_{aw} ovlivňuje mechaniku respiračního systému (RS) vlivem posunutí jeho polohy v rámci tlakově-objemové (P-V) charakteristiky RS. Poloha RS na P-V charakteristice může ovlivnit výslednou velikost DH, pokud se měření pohybuje v okolí horního nebo dolního inflexního bodu této charakteristiky. Limitací této studie je nemožnost zjistit polohu RS na P-V křivce kvůli použitému ventilátoru. Ventilátor 3100B z principu neumožňuje toto měření provést a měření provedená na konvenčním ventilátoru před přepojením zvířete na HFOV ventilátor nelze z důvodu dlouhého časového odstupu použít.

Obrázek 9 zobrazuje změny velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace v závislosti na nastaveném mP_{aw} pro jednotlivá pokusná zvířata. Z obrázku je patrné, že vliv mP_{aw} na velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace u jednotlivých zvířat byl různý. U některých zvířat dochází s nárůstem mP_{aw} k nárůstu velikosti dynamické hyperinflace a u jiných k poklesu velikosti dynamické hyperinflace. Podobný jev lze pozorovat při stavu

dynamické hypoinflace. Je možné, že RS jednotlivých zvířat se při měření pohybovaly v jiných částech P-V charakteristiky RS, případně že jiné parametry ventilace (např. rozdílně nastavovaný ΔP) ovlivnily stav RS takovým způsobem, který způsobí rozdílné chování velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace při změně velikosti nastaveného mP_{aw} . Tímto jevem se detailněji zabývá kapitola 3.



Obrázek 9: Změny velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace při I: E 1:1 a 1:2 v závislosti na nastaveném mP_{aw} u konkrétních zvířat.

Vzhledem k zamýšlenému zaměření experimentu pro zkoumání chování dynamické hyperinflace v modelech modelujících RS dospělých lidských subjektů, byla v rámci všech experimentů použita frekvence HFOV oscilací 5 Hz.

2.3.2 Diskuse metody měření dynamické hyperinflace pomocí EIT

Výsledky této dílčí studie jsou odvozeny od alveolárního tlaku měřeného pomocí EIT. Pro umožnění tohoto přepočtu byl proveden kalibrační manévr provedený injekcí 60 mL vzduchu do uzavřeného RS za současného měření Z_{EIT} a tlaku v RS. Získaná data byla následně použita pro

dvoubodovou kalibrací mZ_{EIT} . Podmínkou dvoubodové kalibrace je lineární vztah parametrů vstupujících do kalibrace.

Adler et al. [50] ve své studii zjistili, že změny objemu plic vypočtené z EIT jsou lineárně závislé na objemu injektovaném do plic pomocí injekční stříkačky v rozsahu 50–1000 mL. Linearitu vztahu změn bioimpedance hrudníku na injekcích plynu v rozsahu 200–800 mL potvrdili ve své studii i Lindgren et al. [51]. V této studii, bylo mimo jiné zjištěno, že vzhledem k dobré lineární korelaci mezi změnami bioimpedance a změnami plicního objemu v tomografické rovině hrudníku s omezenou tloušťkou lze měření změn objemu homogenních plic měřit pomocí EIT. V rozporu s těmito zjištěními je studie Bikkera et al. [52], která byla provedena na několika hladinách PEEP (0–15 cmH₂O) při konvenční ventilaci. V této studii sice byla nalezena významná korelace mezi změnou bioimpedance hrudníku a změnou objemu plic, nicméně je rozporována její linearita. Grivans et al. [53] ve své studii následně zjistili, že vztah mezi změnami mZ_{EIT} a změnami objemu plic se liší při různých hodnotách PEEP. Zjistili, že pokud je provedena kalibrace tohoto vztahu na každé hladině PEEP, vede to k lepší lineární korelaci mezi těmito veličinami.

Abychom tedy mohli považovat vztah mezi mP_{alv} , objemem plic a mZ_{EIT} při kalibraci za lineární, byl měřicí a kalibrační manévry navržen se zřetelem k výše uvedenému. Měřicí a kalibrační fáze manévru na sebe přímo navazují a jsou provedeny v řádu jednotek sekund po sobě. Tím je zajištěno, že vztah nalezený kalibrací platí pro změnu v mZ_{EIT} způsobenou zánikem DH při vypnutí oscilací v měřicí části manévru. Dále byl použit malý objem kalibrační injekce, který je řádově menší, než největší injektované objemy ve studiích Adlera et al. [50] a Lindgren et al. [51], u kterých ještě byla prokázána linearita. Zároveň byla při kalibrační i měřicí části manévru udržovaná stále stejná úroveň nastaveného mP_{aw} pomocí Demand Flow systému, aby nebylo nutné uvažovat tlakově-objemovou hysterezi RS. Tím byly minimalizovány chyby měření velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace pomocí EIT. Aby byla potvrzena správnost metody, bylo navíc provedeno několik testů.

Aby byla ověřena linearita vztahu mezi mZ_{EIT} a objemem plic i v našem případě, byl proveden test injektováním 30, 60, 100 a 200 mL vzduchu do uzavřeného RS místo standardních 60 mL při měřicím a kalibračním manévru. Výsledné změny impedance byly lineárně závislé na injektovaném objemu.

Dalším testem bylo provedení dvou měřicích a kalibračních manévru za sebou při stejném nastavení ventilátoru. Z prvního manévru byla vypočtena velikost dynamické hyperinflace či dynamické hypoinflace a změna objemu plic způsobená zánikem dynamické hyperinflace či dynamické hypoinflace. Ve druhém manévru byl tento objem injektován (nebo vysát, v případě

dynamické hypoinflace) z uzavřeného RS. Změna mZ_{EIT} při této injekci byla vždy stejná, jako změna mZ_{EIT} při zániku dynamické hyperinflace či dynamické hypoinflace způsobené vypnutím oscilací. Navíc, změna rovnovážného tlaku v uzavřeném RS během testu odpovídala velikostí vypočtené změně dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace. Příklad průběhu měřených signálů při tomto testu je zobrazen na Obr. 8.

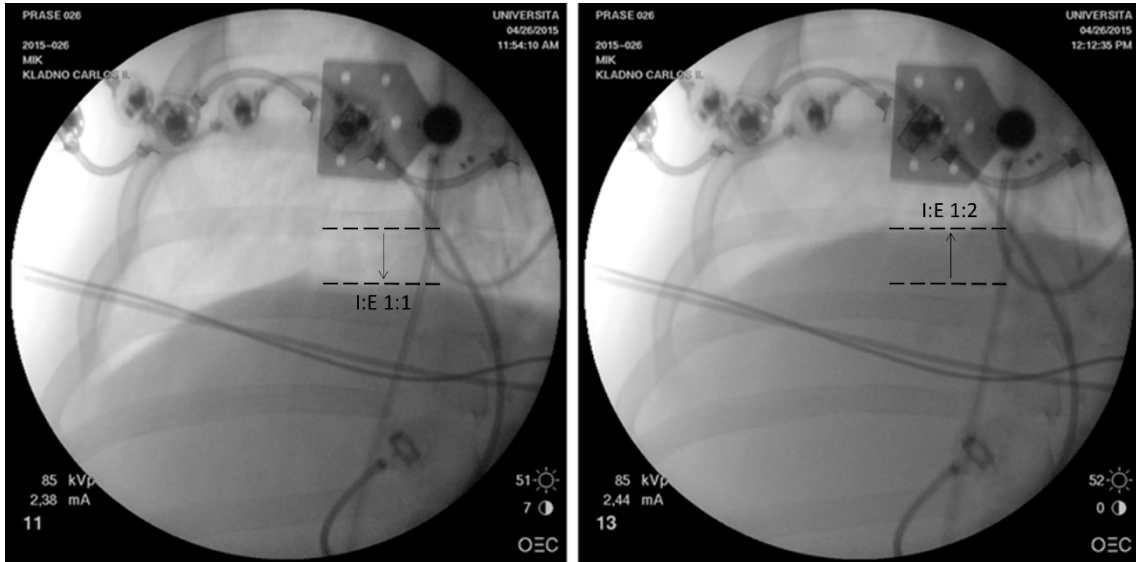
Pro další ověření správnosti použité metody byly výsledné velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace určené z mZ_{EIT} srovnány s velikostmi dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace určené pomocí ezofageálního tlaku (P_{es}). Měření velikosti dynamické hyperinflace pomocí P_{es} je v současnosti považované za zlatý standard [30]. Obě metody vykazují vysokou míru korelace ($r^2 = 0,92$). Analýza dle Bland-Altmana ukazuje, že hodnoty velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace měřené pomocí P_{es} jsou průměrně o 0,57 cmH₂O vyšší, než hodnoty dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace naměřené pomocí EIT. Lze spekulovat, že tento rozdíl může být způsoben jinou distribucí plynu v plicích při statických (kalibrace signálů) a dynamických (měření velikosti dynamické hyperinflace) podmínkách.

Navíc, měření velikosti dynamické hyperinflace ezofageálním balónkem je náchylné k častým chybám způsobeným polohou ezofageálního balónku v jícnu zvířete, poloze zvířete při měření, kalibraci a podobně [32]. Adler et al. [32] ve své studii na psech ventilovaných konvenční ventilací zjistil, že průměrná chyba měření změny objemu plic při dynamické hyperinflaci pomocí P_{es} je dvojnásobná, oproti chybě měření změny objemu plic při dynamické hyperinflaci pomocí EIT. Z těchto důvodů předpokládáme, že metoda měření velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace může být přesnější a správnější, než metoda využívající ezofageální balónek.

Vizuální kontrola vlivu $I:E$ na stav dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace plic byla provedena pomocí hrudního RTG. Obrázek 10 dokumentuje změnu polohy bránice při nastaveném mP_{aw} 18 cmH₂O způsobenou změnou $I:E$ z 1:1 na 1:2. Na obrázku je patrné, že změna polohy bránice dosahuje velikosti jednoho mezižebří. Když byla bránice pozorována skiaskopicky, nebyl téměř patrný její pohyb vlivem malého dechového objemu HFOV. Zobrazené změny tedy skutečně odpovídají změně střední polohy bránice mezi danými nastaveními $I:E$.

Prezentovaná studie má několik limitací. Zaprvé, ve studii byla použita skupina 11 zdravých zvířat. Zdravá zvířata byla použita z důvodu jejich malé interindividuální variability a z důvodu stability jejich RS. Cílem této studie bylo navrhnout a validovat metodu měření dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace a ne sledovat chování dynamické hyperinflace

a dynamické hypoinflace při různých patologiích RS a jiných nastaveních ventilátoru (frekvence oscilací, ΔP apod.).

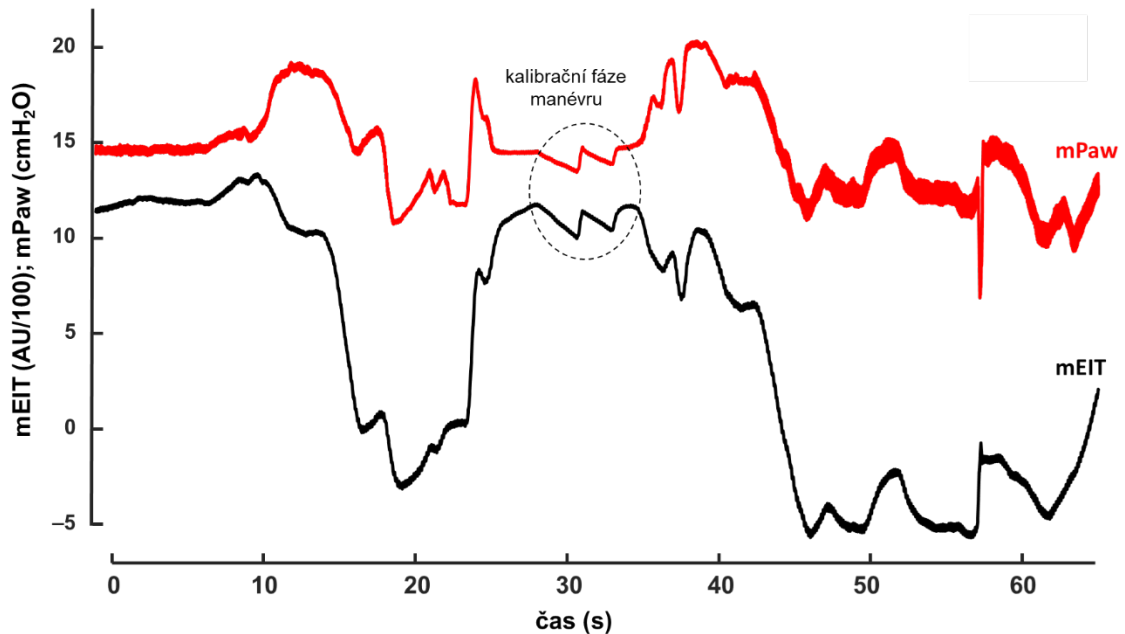


Obrázek 10: Hrudní RTG snímky provedené při I: E 1:1 (vlevo) a I: E 1:2 (vpravo) při mP_{aw} 18 cmH₂O.

Zadruhé, ezofageální balónek byl do zvířat zaváděn při celkové anestezii a svalové relaxaci a nebylo tudíž možné provádět doporučený okluzní manévr pro kontrolu jeho správné polohy u většiny zvířat [48]. Místo toho bylo provedeno zavedení ezofageálního balónku s kontrolou jeho správné polohy doporučovaným okluzním manévrem u jednoho zvířete. Při potvrzení správné polohy byla na ezofageálním katétru udělána značka. Po vyjmutí katétru ze zvířete na konci experimentu byla podle značky změřena hloubka zavedení katétru do jícnu. U dalších zvířat byl následně ezofageální katétru zaváděn do stejné hloubky. Vzhledem k malému rozptylu velikostí pokusných zvířat (průměrná hmotnost 42 kg, směrodatná odchylka ± 3 kg) byl poté balónek zaváděn do všech zvířat do stejné hloubky. Kontrola polohy ezofageálního balonku pomocí RTG nebyla možná z důvodu použití nektrastního ezofageálního katetru.

Zatřetí, pro udržování stabilního mP_{aw} během měřicího a kalibračního manévru byl k patientskému okruhu HFOV ventilátoru připojen Demand Flow systém. Udržení stabilního mP_{aw} byla nutná podmínka pro zachování linearity RS a možnosti přepočtu tlaku, objemu a bioimpedance hrudníku mezi sebou. Při pilotním experimentu k této studii byly provedeny pokusy udržet stabilní mP_{aw} bez Demand Flow systému pomocí postupného zmenšování ΔP s manuálním kompenzováním změn mP_{aw} . Jak je vidět na Obr. 11, změny signálů mP_{aw} a mZ_{EIT} před injekcí a po injekci 60 mL vzduchu (kalibrační fáze manévru) jsou při tomto pokusu výrazně

větší, než změny způsobené kalibrační injekcí. V takto velkých změnách je nemožné zjistit velikost dynamické hyperinflace a zároveň z důvodu velkých tlakových změn v RS není dodržena podmínka zachování stejného stavu RS v kontextu P-V charakteristiky plic. Tento problém byl vyřešen použitím Demand Flow systému, který ale prozatím není povolen ke klinickému použití.



Obrázek 11: Typický průběh signálů při pokusu o provedení měřicího a kalibračního manévru bez použití Demand Flow systému. Kalibrační fáze manévru se skládá z uzavření RS, injekce 60 mL vzduchu a otevření RS.

Klinický význam této studie tkví v nalezení metody měření velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace pomocí EIT. Výhodou je, že je jedná o neinvazivní metodu, nevyužívající ionizující záření a při jejím použití odpadá nutnost zavádění ezofageálního katetru.

Z analýzy [20] velkých, multicentrických studií OSCAR [12] a OSCILLATE [13] vyplynula nutnost monitorace alveolárního tlaku, recruitmentu plic, případně regionální distribuce ventilace při použití HFOV v klinické praxi a při budoucích vědeckých studiích. Na základě výsledků studie Adlera et al. [32] a této disertační práce lze všechny tyto požadavky splnit při použití elektrické impedanční tomografie při použití vhodného způsobu kalibrace. V rámci této studie byla zkoumána pouze globální bioimpedance hrudníku a její vztah k dynamické hyperinflaci a dynamické hypoinflaci. Regionální distribucí dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace plic se zabývá kapitola 4 této disertační práce.

3 Vliv vybraných parametrů HFOV na velikost dynamické hyperinflace

V této části disertační práce bude zkoumán vliv vybraných ventilačních parametrů HFOV na vznik a velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace. V rámci studie byla provedena série experimentů s laboratorními modely plic a analýza dat naměřených v rámci animálních experimentů.

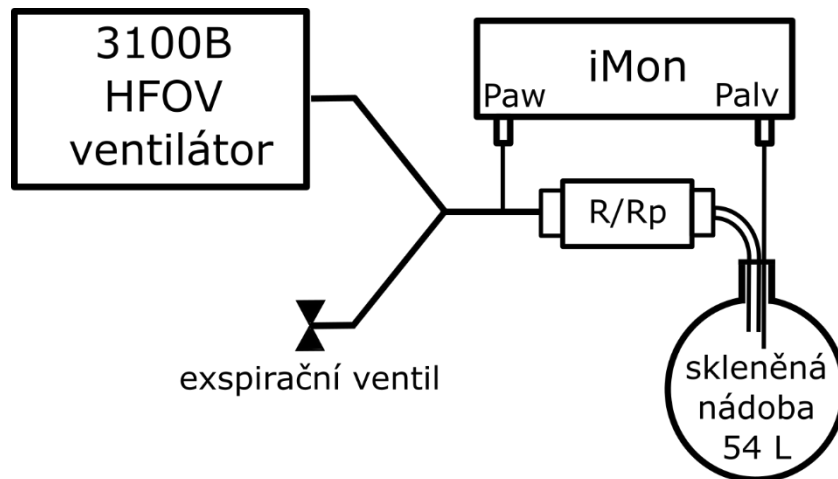
3.1 Laboratorní modely respiračního systému pro zkoumání dynamické hyperinflace

Za účelem zkoumání vlivu vybraných parametrů HFOV na velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace byla vytvořena série laboratorních modelů. Hlavní vlastností respiračního systému (RS) vyvolávající dynamickou hyperinflaci (DH) je dle literatury asymetrie mezi inspiračním a expiračním průtočným odporem dýchacích cest [17; 26]. Specifickým druhem asymetrie nejpravděpodobněji způsobující DH je limitace expiračního průtoku [27]. Byly vytvořeny dvě skupiny laboratorních modelů, které v sobě tyto dvě základní charakteristiky odporu dýchacích cest integrují. Navíc byla pro srovnání vytvořena i třetí skupina laboratorních modelů se symetrickými inspiračními a expiračními odpory.

3.1.1 Laboratorní modely se symetrií a asymetrií inspiračního a expiračního průtočného odporu.

Modely byly vytvořeny sériovým zapojením zvoleného rezistoru a rigidní skleněné nádoby o objemu 54 L s endotracheální kanylou o vnitřním průměru 9 mm v hrdle nádoby. Průtočné odpory byly modelovány dvěma sériemi komerčně dostupných rezistorů. Symetrické inspirační a expirační průtočné odpory byly modelovány lineárními rezistory Rudolph Linear Resistors (Hans Rudolph, Shawnee, OK, USA) označenými R5, R20 a R50. Asymetrické inspirační a expirační průtočné odpory byly modelovány parabolickými rezistory Pneuflo (Michigan Instruments, Grand Rapids, MI, USA) označenými Rp5, Rp20 a Rp50. Celkem tedy bylo takto vytvořeno šest laboratorních modelů RS. Pomocí monitoru ventilace iMON (FBMI ČVUT v Praze,

Kladno, Česká republika) byl měřen P_{aw} v Y-spojce patientského okruhu a P_{alv} byl měřen pomocí rigidní hadičky ve vnitřním prostoru skleněné nádoby modelující poddajnosti RS. Schéma měření je zobrazeno na Obr. 12.



Obrázek 12: Schéma měření vlivu vybraných parametrů ventilace na velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace s laboratorními modely se symetrickými a asymetrickými průtočnými odpory dýchacích cest

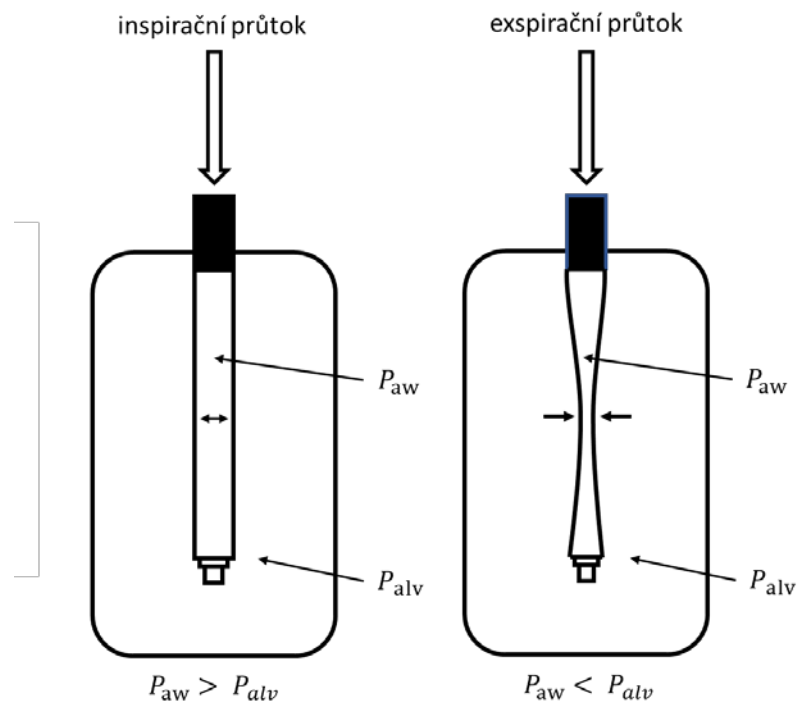
3.1.2 Laboratorní model s limitací expiračního průtoku

Limitace expiračního průtoku (Expiratory Flow Limitation – EFL) je děj, při kterém je expirační průtok limitován určitou hodnotou a ani zvýšením tlaku uvnitř RS a zvýšeným expiračním úsilím nelze tento průtok zvýšit [54].

Model s touto vlastností byl vytvořen s použitím měkké, kolapsibilní hadičky vložené do vnitřního prostoru 54 L skleněné rigidní nádoby. Na distální konec kolapsibilní hadičky byl nalisován odporový prvek vytvořený z rigidních hadiček o menším vnitřním průměru. Proximální konec byl nasazen na tuhou rourku o vnitřním průměru 9 mm, procházející zatěsněným hrdlem skleněné rigidní nádoby.

Princip funkce tohoto rezistoru je následující. Kolapsibilní hadička a zúžení na jejím konci se chovají jako sériové zapojení dvou rezistorů. Inspirační průtok vytvoří tlakový úbytek na odporovém prvku na konci kolapsibilní hadičky ve směru dovnitř rigidní nádoby. Tím je vytvořen před odporovým prvkem vyšší tlak, než je tlak v rigidní nádobě a tento přetlak udržuje kolapsibilní hadičku v roztaženém stavu. V inspirační fázi má tato soustava díky tvaru odporového prvku na konci roztažené kolapsibilní hadičky parabolický charakter průtočného

odporu. Při přechodu do expirační fáze dechového cyklu dojde k obrácení tlakového gradientu mezi vnitřním prostorem rigidní nádoby a vnitřním prostorem kolapsibilní hadičky modelující dýchací cesty. Na zúžení na konci kolapsibilní hadičky opět dojde ke vzniku tlakového úbytku, nicméně nyní je vyšší tlak uvnitř nádoby a menší uvnitř kolapsibilní hadičky. Pokud je tento tlakový rozdíl vyšší, než je charakteristická hodnota kritického tlaku (P_{EFL}) daného EFL rezistoru, dojde ke kolapsu kolapsibilní hadičky a tím omezení průtoku plynu. Čím vyšší je tlak uvnitř rigidní nádoby (tedy čím vyšší je expirační úsilí), tím více kolapsibilní hadička zmenší svůj průřez a tím více zvýší svůj odpor. Schéma a princip funkce jsou znázorněny na Obr. 13.



Obrázek 13: Princip funkce rezistoru s limitací expiračního průtoku. Na obrázku vpravo je stav při inspiriu, na obrázku vlevo je stav při

Popsané chování ve výsledku vede k limitaci expiračního průtoku při P_{alv} vyšším, než P_{EFL} . Rezistor takto vytvořený a použitý v této studii měl následující parametry

- inspirační průtok při $1 \text{ L}\cdot\text{s}^{-1}$ $19,3 \text{ cmH}_2\text{O}\cdot\text{s}\cdot\text{L}^{-1}$
- limitující expirační průtok $0,43 \text{ L}\cdot\text{s}^{-1}$
- P_{EFL} $12 \text{ cmH}_2\text{O}$.

V inspiračním směru je tedy průtočný odpor vytvořeného EFL rezistoru srovnatelný s průtočným odporem rezistoru Rp20 ($17,6 \text{ cmH}_2\text{O}\cdot\text{s}\cdot\text{L}^{-1}$ při $1 \text{ L}\cdot\text{s}^{-1}$). Model RS obsahující vytvořený EFL rezistor se skládal z popsané sestavy kolapsibilní hadičky a rigidního zúžení na

jejím distálním konci, vložené do 54 L rigidní skleněné nádoby. Hrdlem nádoby procházela tuhá trubička tvořící základnu popsaného EFL rezistoru. Tlaky byly měřeny HFOV monitorem iMON dle přiloženého schématu na Obr. 12. Měření P_{aw} probíhalo v Y-spojce patientského okruhu a P_{alv} uvnitř rigidní nádoby pomocí tuhé hadičky.

3.1.3 Měření vlivu poměru inspiračního a expiračního průtoku a amplitudy oscilací na velikost a dynamické hyperinflace

Celkem bylo vytvořeno sedm modelů RS popsaných v předchozích dvou kapitolách. Tři modely se symetrií inspiračního a expiračního průtočného odporu označené dle použitých rezistorů R5, R20 a R50, tři modely s asymetrií inspiračního a expiračního průtočného odporu označené dle použitých rezistorů Rp5, Rp20 a Rp50 a jeden model s limitací expiračního průtoku označený EFL.

Modely byly připojeny k HFOV ventilátoru 3100B. Konstantní průtok patientským okruhem (Q_{BF}) byl nastaven na $25 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, frekvence oscilací na 5 Hz, střední tlak v dýchacích cestách (mP_{aw}) na $18 \text{ cmH}_2\text{O}$ a dechovou směsí byl čistý suchý vzduch. Měření bylo provedeno na hodnotách amplitudy oscilací (ΔP) $40 \text{ cmH}_2\text{O}$, $60 \text{ cmH}_2\text{O}$, $80 \text{ cmH}_2\text{O}$ a $100 \text{ cmH}_2\text{O}$ pro modely s lineárními a parabolickými rezistory a $50 \text{ cmH}_2\text{O}$, $75 \text{ cmH}_2\text{O}$ a $100 \text{ cmH}_2\text{O}$ pro model s EFL. Poměr inspiračního a expiračního času ($I:E$) byl nastavován na 1:1 a 1:2. Měření na všech kombinacích parametrů a modelů bylo provedeno pětkrát v randomizovaném pořadí. Ve výsledcích jsou prezentovány průměry těchto pěti měření.

3.2 Srovnání laboratorních a animálních modelů

Do analýzy vlivu vybraných parametrů HFOV na velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace byla zahrnuta i data získaná v rámci animálních experimentů popsaných v kapitole 2. Zkoumanými parametry byly $I:E$ a ΔP .

Velikost dynamické hyperinflace nebo dynamické hypoinflace byla určena jako rozdíl mezi mP_{alv} a mP_{aw} . V rámci laboratorních modelů byl za mP_{alv} považován střední naměřený tlak uvnitř rigidní nádoby. Z animálních experimentů byly použity velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace změřené vytvořenou metodou měření těchto stavů pomocí EIT. Výsledné velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace jsou prezentovány pomocí grafů vytvořených v software Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA).

Data získaná v rámci měření na laboratorních modelech jsou průměry z pěti měření, která se od sebe prakticky nelišila. Vzhledem k tomu byl pro prezentaci výsledků zvolen vyhlazený spojnicový graf, který respektuje polohu průměrného datového bodu a zároveň respektuje spojitý vztah mezi nimi.

Data z animálních experimentů jsou z jejich principu zatížena interindividuální variabilitou mezi jednotlivými zvířaty. Každé měření bylo provedeno na respiračním systému zvířete v jiném stavu a s jiným použitým ΔP z důvodu cíle udržení pokusných zvířat v normokapnii. Proto byla data z těchto experimentů podrobena regresní analýze vlivu ΔP na velikost tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} . Data byla proložena polynomem druhého řádu, neboť jeho tvar dobře odpovídá výsledkům experimentů provedených na laboratorních modelech.

3.2.1 Výsledky zkoumání vlivu parametrů ventilace na velikost dynamické hyperinflace

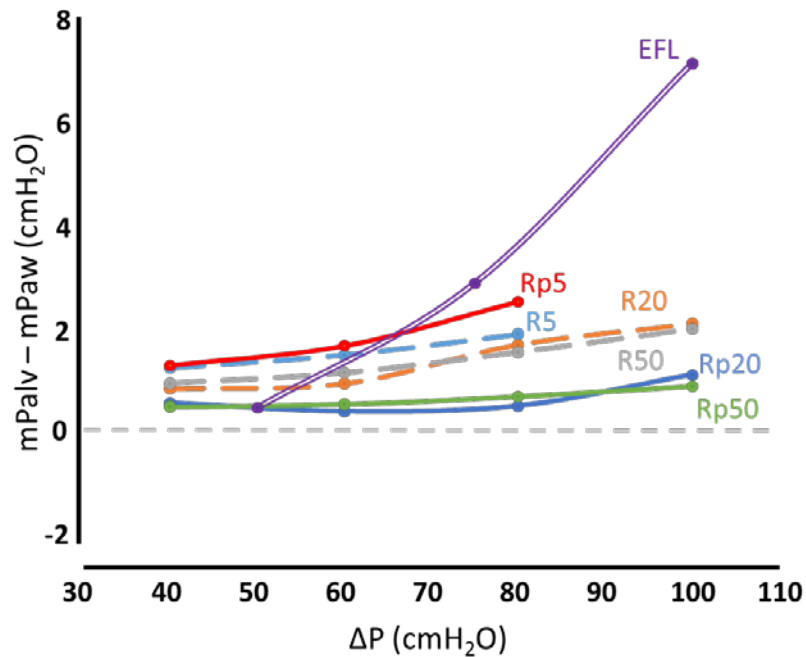
Experimenty provedené na laboratorních modelech potvrdily zásadní vliv $I:E$ na velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace zjištěné v rámci animální studie. Výsledná data proto byla rozdělena do dvou skupin, jednu pro $I:E$ 1:1 a jednu pro $I:E$ 1:2.

Laboratorní modely

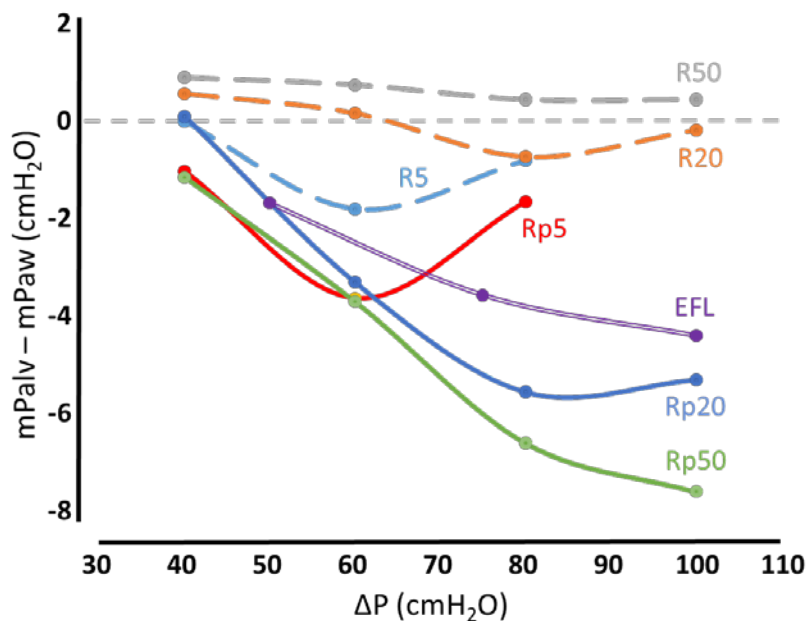
Obrázek 14 zobrazuje velikosti tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} v závislosti na nastavené hodnotě ΔP u použitých laboratorních modelů při $I:E$ 1:1. Jak je z obrázku patrné, ve všech modelech a při všech nastavených ΔP je tento gradient kladný, což dokazuje vznik dynamické hyperinflace. Nejvýraznější vliv ΔP na velikost dynamické hyperinflace pozorujeme u modelu plic s EFL rezistorem. Ostatní modely RS vykazují spíše mírnější rostoucí trend závislosti velikosti dynamické hyperinflace na ΔP . U modelů s vyššími velikostmi parabolického odporu Rp20 a Rp50 jsou výsledné trendy zpočátku stagnující, či v případě Rp20 dokonce mírně klesající a až u vyšších hodnot ΔP je trend rostoucí.

Obrázek 15 zobrazuje závislosti tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} na ΔP pro použité laboratorní modely při $I:E$ 1:2. Většina datových bodů v grafu vykazuje záporné hodnoty tohoto gradientu, což dokazuje vznik dynamické hypoinflace. Výjimku tvoří kontrolní modely s lineárními rezistory R20 a R50, jejichž křivka závislosti tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} na ΔP leží alespoň částečně v kladné oblasti gradientu, což značí vzniklou dynamickou hyperinflaci a modely s parabolickými rezistory Rp5 a Rp20 ve kterých vychází při nejnižší ΔP gradient nulový. U laboratorních modelů s rezistory R5, Rp5, R20 a Rp20 je patrné lokální minimum zobrazené křivky, při kterém je velikost záporného tlakového gradientu mezi mP_{alv} a

mP_{aw} největší. Hodnotu ΔP , na které se toto minimum nachází, budeme pro účely této disertační práce nazývat kritická amplituda oscilací (ΔP_{crit}). Z Obr. 15 vyplývá, že zvýšením nebo snížením ΔP z hodnoty ΔP_{crit} dojde ke snížení velikosti tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} , tedy snížení velikosti dynamické hypoinflace.



Obrázek 14: Velikosti dynamické hyperinflace laboratorních modelů v závislosti na ΔP při I: E 1:1.



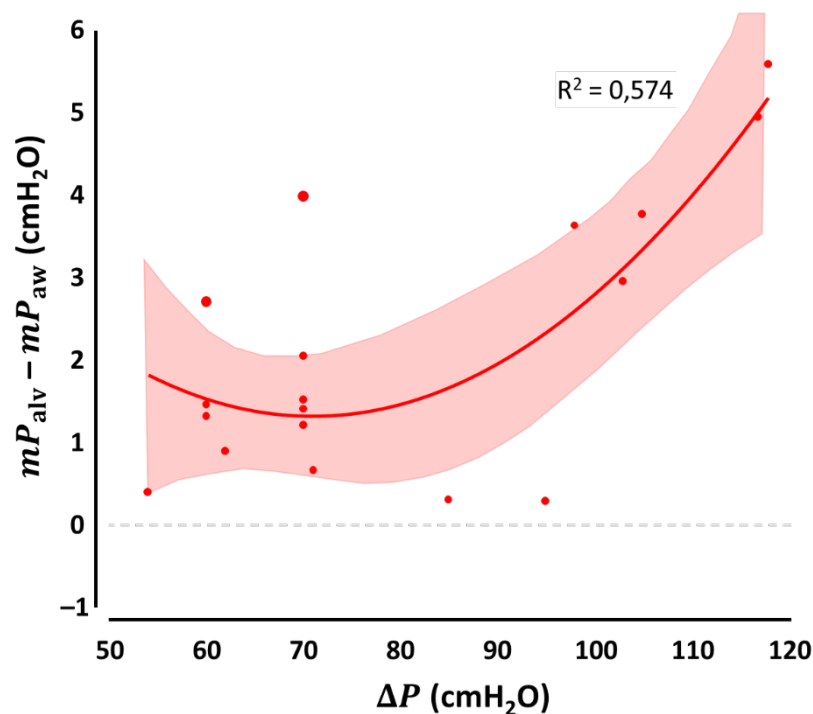
Obrázek 15: Velikosti dynamické hypoinflace laboratorních modelů v závislosti na ΔP při I: E 1:2.

Na Obr. 16 a Obr. 17 jsou zobrazená souhrnná data naměřená v rámci animální studie na všech použitých hladinách mP_{aw} , tedy 12 cmH₂O, 18 cmH₂O a 24 cmH₂O. Obrázek 16 obsahuje naměřené velikosti dynamické hyperinflace při $I:E$ 1:1 a Obr. 17 obsahuje naměřené velikosti dynamické hypoinflace při $I:E$ 1:2. Data pro všechny úrovně mP_{aw} , byla zkombinována na základě provedené statistické analýzy (viz kapitola 2.2), která neprokázala statisticky významný rozdíl ve velikostech tlakových gradientů mezi mP_{alv} a mP_{aw} způsobený různými nastavenými úrovněmi mP_{aw} na stejném datovém vzorku.

Obrázek 16 zobrazuje velikosti dynamické hyperinflace naměřené pomocí EIT v rámci animálních experimentů při $I:E$ 1:1 v závislosti na nastaveném ΔP pro všechny použité úrovně mP_{aw} . Z obrázku vyplývá kladná hodnota všech datových bodů, značící existenci dynamické hyperinflace ve všech případech. Data byla proložena polynomem druhého řádu s rovnicí regrese

$$y = 0.002x^2 - 0,245x + 10,062 \quad (3.1)$$

s koeficientem determinace $r^2 = 0,58$. Na křivce je patrné její lokální minimum kolem hodnoty ΔP 70 cmH₂O. Velikost dynamické hyperinflace se tedy v rozsahu naměřených hodnot zvyšuje se zvyšováním nebo snižováním hodnoty ΔP od hodnoty 70 cmH₂O.

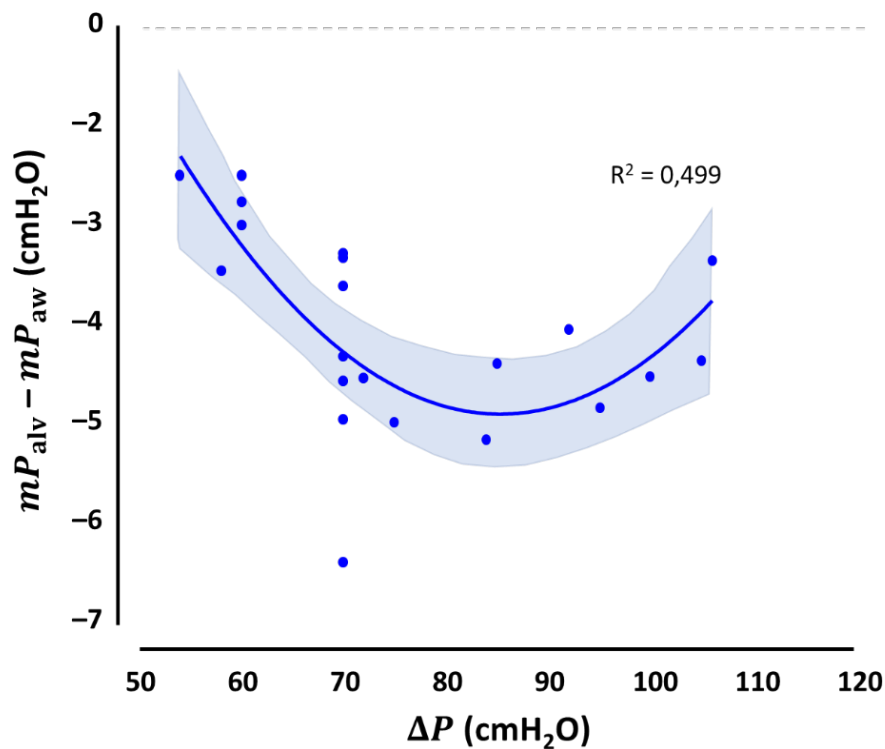


Obrázek 16: Vztah velikosti dynamické hyperinflace v závislosti na ΔP pro mP_{aw} 12 cmH₂O, 18 cmH₂O a 24 cmH₂O při $I:E$ 1:1 s vyznačeným 95% konfidenčním intervalem.

Obrázek 17 zobrazuje velikosti dynamické hypoinflace naměřené pomocí EIT v rámci animálních experimentů při $I:E$ 1:2 v závislosti na nastaveném ΔP pro všechny použité úrovně mP_{aw} . Z obrázku vyplývá záporná hodnota všech datových bodů značící existenci dynamické hypoinflace ve všech případech. Data byla proložena polynommem druhého řádu s rovnicí regrese

$$y = 0.003x^2 - 0,453x + 14,821 \quad (3.2)$$

s koeficientem determinace $r^2 = 0,50$. Na křivce je opět patrné lokální minimum při hodnotě ΔP 85 cmH₂O. Velikost dynamické hypoinflace se tedy v rozsahu naměřených hodnot snižuje se zvyšováním nebo snižováním hodnoty ΔP od hodnoty 85 cmH₂O.



Obrázek 17: Vztah velikosti dynamické hypoinflace v závislosti na ΔP pro mP_{aw} 12 cmH₂O, 18 cmH₂O a 24 cmH₂O při $I:E$ 1:2 s vyznačeným 95% konfidenčním intervalem.

3.3 Diskuse srovnání laboratorních a animálních experimentů

Hlavním výsledkem této dílčí studie je potvrzení vlivu poměru inspiračního a expiračního času ($I:E$) na vznik a velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace také

v laboratorních modelech. Při $I:E$ 1:1 vznikla ve všech laboratorních modelech dynamická hyperinflace ($mP_{alv} > mP_{aw}$). Při $I:E$ 1:2 vznikla ve většině laboratorních modelů dynamická hypoinflace ($mP_{alv} < mP_{aw}$).

Laboratorní modely, ve kterých dynamická hypoinflace nevznikla, nebo vznikla až při vyšší použité hodnotě ΔP , jsou modely s lineární charakteristikou průtočného odporu obsahující odpory R20 a R50. Dle literatury je hlavním důvodem vzniku dynamické hyperinflace či dynamické hypoinflace na straně modelu asymetrie inspiračního a expiračního průtočného odporu [17; 26]. Tato podmínka je splněna pro modely s parabolickými rezistory a pro model s limitací expiračního průtoku (EFL), ale pouze minimálně pro modely s lineárními rezistory.

Asymetrie inspiračního a expiračního průtočného odporu je v modelech dosaženo různým způsobem. U modelu s EFL je princip zjevný. Zatímco při inspiriu je odpor tvořen především zúžením na konci kolapsibilní hadičky, při expiriu vlivem rozdílu ($P_{alv} > mP_{aw}$) mezi tlakem uvnitř rigidní nádoby, modelujícím alveolární tlak (P_{alv}) a tlakem uvnitř kolapsibilní hadičky, modelujícím tlak v dýchacích cestách (mP_{aw}), dojde ke kolapsu hadičky a tím významnému zvýšení expiračního průtočného odporu. U modelů s parabolickými rezistory je asymetrie dosaženo asymetrií tvaru inspiračního a expiračního průběhu průtoku dýchacími cestami. Při inspiriu je tvar průběhu inspiračního průběhu přibližně podobný čtvercovému signálu, při expiriu se jedná o exponenciální průběh s tvarem závislým na časové konstantě modelu. Vzhledem k parabolickému charakteru parabolických rezistorů je závislost tlakového úbytku na průtoku tímto rezistorem mocninnou funkcí s hodnotou exponentu přibližně 2. Tím je při různých inspiračních a expiračních průbězích průtoku dosaženo jiných tlakových úbytků na rezistoru při inspiriu a expiriu a tedy asymetrie inspiračního a expiračního průtočného odporu.

Lineární rezistory mají závislost tlakového úbytku na průtoku lineární a tedy jediným zdrojem asymetrie inspiračního a expiračního průtoku je použitá endotracheální kanyla. Charakteristika závislosti tlakového úbytku na endotracheální kanyle na průtoku je mocninná s hodnotou exponentu přibližně 1,7 [55]. Za účelem co největší eliminace vlivu nelineárního charakteru kanyly na celkovou charakteristiku odporu modelu, byla zvolena kanyla s velkým vnitřním průměrem 9 mm. Odpor této kanyly je výrazně menší, než odpor zvoleného lineárního rezistoru a z tohoto důvodu můžeme považovat inspirační a expirační průtočné odpory u modelů s lineárními rezistory za spíše symetrické. Tento typ rezistorů by dle dostupné literatury dynamickou hyperinflaci způsobovat neměl [17] a byl do studie zařazen jako kontrolní.

Výsledky této studie dále naznačují možnou existenci kritické amplitudy oscilací (ΔP_{crit}), při které křivka závislosti tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} dosahuje svého lokálního

minima. To znamená, že v případě dynamické hypoinflace ($mP_{alv} < mP_{aw}$) nastávající při $I: E$ 1:2 je hodnota tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} při ΔP_{crit} největší. A naopak, při dynamické hyperinflaci ($mP_{alv} > mP_{aw}$) nastávající vždy při $I: E$ 1:1 je velikost tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} při ΔP_{crit} nejmenší. Výsledky tedy ukazují, že zvýšením velikosti ΔP nad hodnotu ΔP_{crit} nebo snížením velikosti ΔP pod hodnotu ΔP_{crit} dojde ke zmenšení velikosti dynamické hypoinflace a zvětšení velikosti dynamické hyperinflace.

Toto chování bylo pozorováno ve výsledcích animálních experimentů, zobrazených na Obr. 16 a Obr. 17 a ve většině laboratorních modelů při $I: E$ 1:1 (viz Obr. 15). Ve výsledcích z měření laboratorních modelů (viz Obr. 14) při $I: E$ 1:1 navozujícího stav dynamické hyperinflace je výskyt ΔP_{crit} pozorován pouze u modelu s rezistorem Rp20. Je nicméně možné, že hodnota ΔP_{crit} se u ostatních modelů nachází mimo měřený rozsah ΔP a mimo hodnoty ΔP nastavitelné při daných ventilačních parametrech na použitém HFOV ventilátoru.

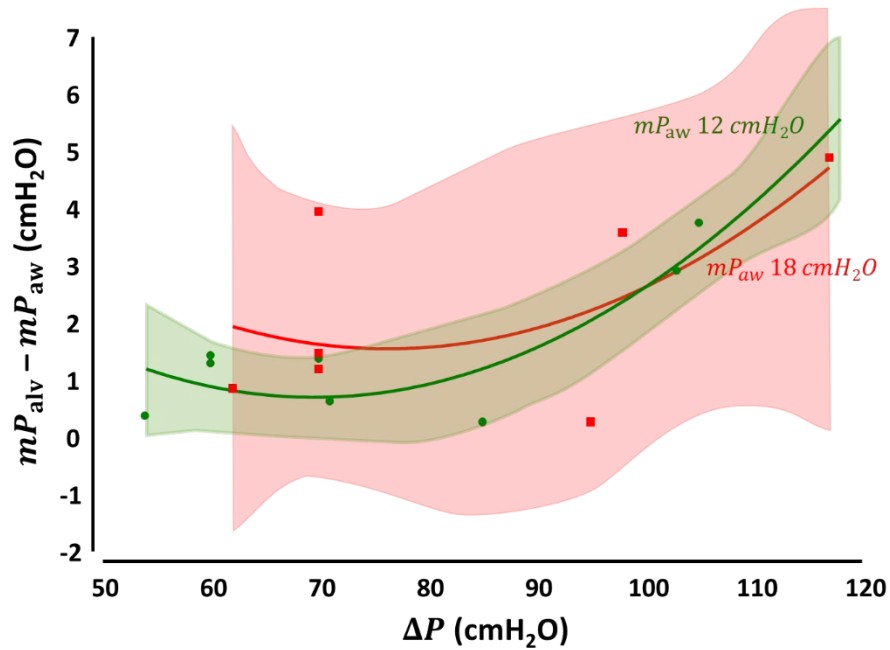
Regresní analýzou dat naměřených při animálních experimentech při jejich proložení polynomem druhého řádu byly zjištěny koeficienty determinace $r^2 = 0,57$ při $I: E$ 1:1 a $r^2 = 0,50$ při $I: E$ 1:2. Tyto hodnoty potvrzují korelaci mezi ΔP a velikostí dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace. Znamenají ale také, že parametr ΔP vysvětluje změny velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace pouze částečně a velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace je ovlivněna i dalšími parametry.

Dalším možným vlivem na velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace může být nastavená hodnota mP_{aw} . V předchozí studii uvedené v této disertační práci (kapitola 2) nebyl zjištěn statisticky významný vliv mP_{aw} na velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace. Na základě tohoto zjištění byly pro analýzu vlivu ΔP na velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace při animálních experimentech vytvořeny pouze dvě skupiny dat rozdělené dle použitého $I: E$. V obou těchto skupinách jsou spojena data naměřená při mP_{aw} 12 cmH₂O, 18 cmH₂O a 24 cmH₂O. Pro ověření byla provedena analýza ΔP_{crit} zvlášť pro hodnoty mP_{aw} 12 cmH₂O a 18 cmH₂O. Hodnota mP_{aw} 24 cmH₂O nebyla analyzována z důvodu malého počtu vzorků. Výsledky této analýzy jsou zobrazeny v Tab. 1.

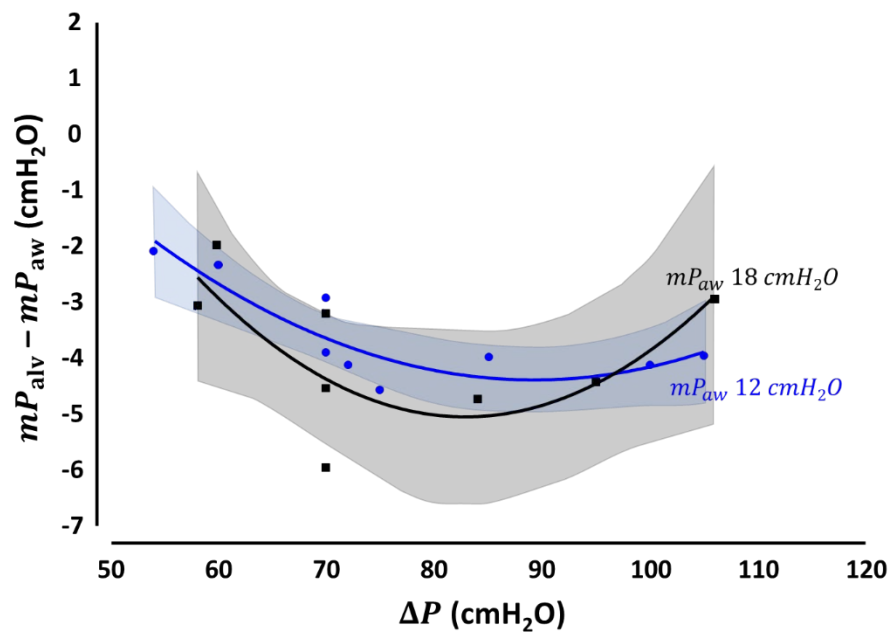
Tabulka 1: Hodnoty ΔP_{crit} pro úrovně mP_{aw} 12 a 18 cmH₂O a pro $I: E$ 1:1 a 1:2

$I: E$	mP_{aw} (cmH ₂ O)	ΔP_{crit} (cmH ₂ O)
1:1	12	70
	18	76
1:2	12	90
	18	83

Pro zjištění statistické významnosti těchto rozdílů byla provedena analýza pomocí 95% konfidenčních intervalů. Tato analýza nezjistila statisticky významný rozdíl hodnoty ΔP_{crit} při hodnotách mP_{aw} 12 cmH₂O a 18 cmH₂O, neboť konfidenční intervaly se v oblasti ΔP_{crit} překrývaly, viz Obr. 18 a Obr. 19.



Obrázek 18: Kombinovaný graf vlivu ΔP na tlakový gradient mezi mP_{alv} a mP_{aw} při I: E 1:1 a dvou úrovních mP_{aw} 12 a 18 cmH₂O s 95% konfidenčními intervaly.



Obrázek 19: Kombinovaný graf vlivu ΔP na tlakový gradient mezi mP_{alv} a mP_{aw} při I: E 1:2 a dvou úrovních mP_{aw} 12 a 18 cmH₂O s 95% konfidenčními intervaly.

Vliv mP_{aw} na velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace by nicméně mohl být způsoben tím, že při vyšších mP_{aw} může být respirační systém blíže hornímu inflexnímu bodu na P-V charakteristice RS. Pro každé zvíře byly použity až tři různé hodnoty mP_{aw} (12 cmH₂O, 18 cmH₂O a 24 cmH₂O) a dvě hodnoty $I:E$ (1:1 a 1:2). Oba tyto parametry ovlivňují střední objem plic a tím i stav RS v kontextu jeho P-V charakteristiky.

Změnu mP_{aw} mohou být ovlivněny geometrické rozměry RS což může mít vliv na inertanci dýchacích cest. Změna inertance může změnit rezonanční frekvenci plic [56], která může změnit výslednou hodnotu ΔP_{crit} při daném nastavení ventilátoru. Pro ověření vlivu změny inertance na hodnotu ΔP_{crit} byl mezi model RS a patientský okruh ventilátoru zapojen kus standardní medicínské vrapované hadice o vnitřním průměru 22 mm a délce 60 cm. Toto propojení při měření na úrovni mP_{aw} 18 cmH₂O a $I:E$ 1:1 změnilo hodnotu ΔP_{crit} z 85 cmH₂O na 55 cmH₂O. Výsledek naznačuje možný vliv délky patientského okruhu či dalších komponent zapojených mezi patientský okruh a laboratorní model na hodnotu ΔP_{crit} a tím i na hodnotu velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace.

Limitací použitých polynomů druhého řádu, kterými jsou proložena data z animálních experimentů, je to, že v našem případě neprocházejí nulou. Při nulové hodnotě ΔP je jisté, že velikost dynamické hyperinflace či velikost dynamické hypoinflace musí být také nulová, neboť bez oscilací je RS statickým systémem. Skutečný tvar závislosti velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace na velikosti ΔP bude tedy pravděpodobně složitější. Nicméně pro rekonstrukci této složitější křivky nemáme z provedených experimentů dostatek dat v dostatečném rozsahu hodnot ΔP .

Provedený experiment nebyl navržen pro zkoumání vlivu ΔP na velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace a hodnota ΔP při něm byla nastavována pro udržení pokusného zvířete v normokapnii.

4 Regionální distribuce dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace při HFOV

V rámci animální studie popsané v kapitole 2 byla pro výpočet velikosti dynamické hyperinflace plic (DH) využívána pouze globální bioimpedance hrudníku naměřená pomocí elektrické impedanční tomografie (EIT). Jelikož je ale EIT tomografickou metodou, umožňuje měřit nejenom globální bioimpedanci hrudníku, ale především regionální rozložení bioimpedance v tomografické rovině procházející hrudníkem. Jelikož je globální bioimpedance vypočtena jako suma hodnoty bioimpedancí charakterizovaných hodnotami jednotlivých pixelů, jevy, které ovlivňují globální bioimpedanci, musejí být rozeznatelné i v regionálním rozložení bioimpedance hrudníku.

Kapitola 2 popisovala metodu použití EIT k měření velikosti DH. S využitím dané metody, ale jejím vztažením na snímky regionálního rozložení bioimpedance hrudníku je možné zobrazit regionální rozložení změn alveolárního tlaku (P_{alv}) při dynamické hyperinflaci a dynamické hypoinflaci a rozložení změn objemu plic způsobených dynamickou hyperinflací (tzv. air-trapping) a dynamickou hypoinflací.

Cílem studie popsané v této kapitole bylo aplikovat postupy přepočtu EIT dat pro měření P_{alv} popsané v kapitole 2.1.5 využívající měřicí a kalibrační manévr na dvourozměrný EIT signál snímků rozložení bioimpedance hrudníku v čase (Z_{EIT}^{2D}). Výsledky rozložení tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} při DH z jednotlivých experimentů poté použít pro zjištění průměrného rozložení tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} při DH a to srovnat s průměrným rozložením změn bioimpedance způsobených zánikem DH při vypnutí oscilací.

4.1 Předzpracování dvourozměrného EIT signálu

Data použitá v této studii byla získána z měření 11 animálních modelů v rámci experimentů popsaných v kapitole 2.

Pomocí software Draeger EIT Data Analysis Tool 6.1 (Dräger Medical, Lübeck, Německo) byl do formátu použitelného v dalších analýzách konvertován signál (Z_{EIT}^{2D}) jednotlivých EIT snímků hrudníku o rozměrech 32x32 pixelů, který charakterizuje změny rozložení bioimpedance hrudníku v čase. Data byla následně zpracována v prostředí Matlab R2018a (MathWorks, Natick, MA, USA). Pro práci s Z_{EIT}^{2D} daty byly využity algoritmy z EIT Toolboxu pro Matlab vytvořené Andreou Mitrikovou v rámci její bakalářské práce [57] zpracované pod vedením autora této disertační práce.

Pro získání snímků rozložení dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace v tomografické rovině hrudníku bylo postupováno obdobně, jako při získávání globálních velikostí dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace v kapitole 2. Celý postup byl proveden pro vývoj hodnoty v čase každého z 32x32 pixelů v signálu Z_{EIT}^{2D} .

Nejprve byl na Z_{EIT}^{2D} aplikován klouzavý průměr o velikosti okna 51 vzorků, což při použité vzorkovací frekvenci 50 Hz odpovídá přibližně 1 s. Tím byla získána data snímků rozložení střední bioimpedance hrudníku v čase (mZ_{EIT}^{2D}). Vyhlazený signál byl následně časově synchronizován s naměřeným středním tlakem v dýchacích cestách (mP_{aw}).

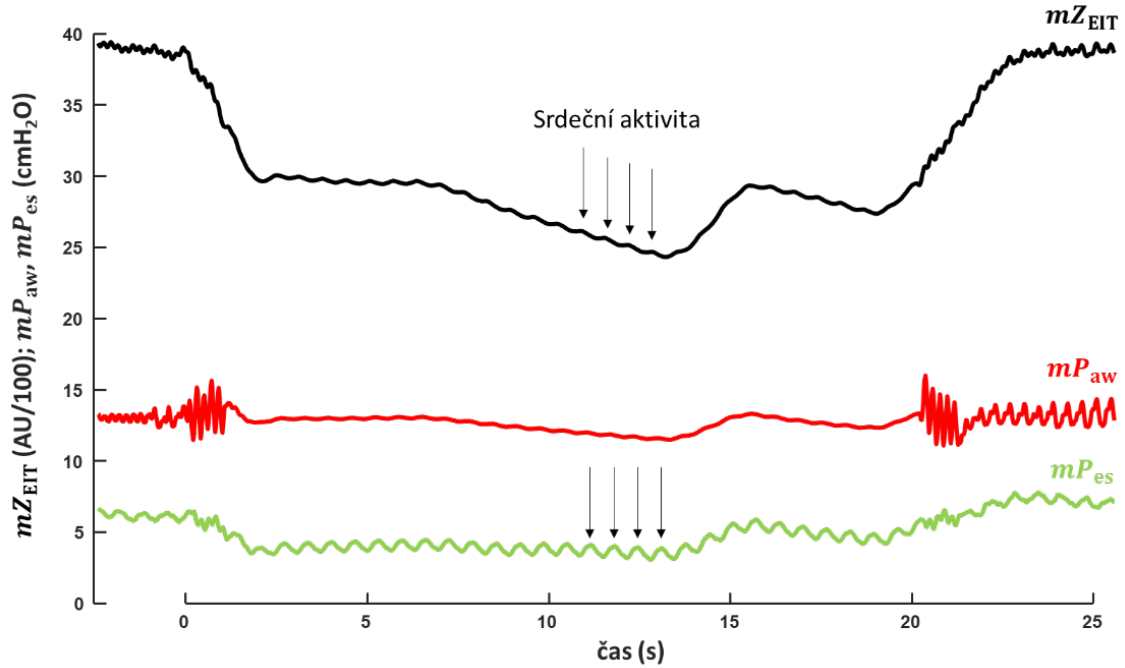
4.2 Kalibrace EIT snímků

Ze signálu mZ_{EIT}^{2D} byly získány snímky $mZ_{EIT_C}^{2D}$ a $mZ_{EIT_D}^{2D}$ odpovídající počátku a konci 60mL kalibrační injekce vzduchu (body C a D na Obr. 4 na str. 20). V regionální distribuci bioimpedance v tomografické rovině hrudníku může hrát určitou roli srdeční aktivita [58]. V rámci některých případů měření byla srdeční aktivita částečně patrná v signálu globální impedance hrudníku (Z_{EIT}), příklad takového průběhu je zobrazen na Obr. 20. Pro potlačení vlivu srdeční aktivity na rozdílový snímek byly snímky vybrány v okolí bodů C a D nacházejících se v čase stejné fáze periody srdečního cyklu. Konkrétně v místě lokálního minima. Tím byl zajištěn stejný vliv srdce na oba zdrojové snímky a odečtení tohoto vlivu při vytváření rozdílového snímku.

Dále byl získán snímek $mZ_{EIT_0}^{2D}$ charakterizující stav plic před vypnutím oscilací a snímek $mZ_{EIT_A}^{2D}$ charakterizující stav plic po vyrovnání mP_{alv} s konstantně udržovaným mP_{aw} pomocí Demand Flow systému (oblast před vypnutím oscilací a bod A na Obr. 4 na str. 20). V kombinaci s odpovídajícími hodnotami tlaku mP_{aw_0} , mP_{aw_A} , mP_{aw_C} a mP_{aw_D} změřenými v uzavřeném RS

a korespondujícími s popsanými snímky získanými ze signálu mZ_{EIT}^{2D} , lze určit snímek ΔP_{alv}^{2D} charakterizující regionální distribuci velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace dosazením odpovídajících veličin do vztahu (2.3)

$$\Delta P_{alv}^{2D} = \frac{(mZ_{EIT0}^{2D} - mZ_{EITA}^{2D})(mP_{awD} - mP_{awC})}{mZ_{EITD}^{2D} - mZ_{EITC}^{2D}} + (mP_{aw0} - mP_{awA}). \quad (4.1)$$



Obrázek 20: Vliv srdeční aktivity na mZ_{EIT} a mP_{es} .

4.3 Vymezení regionu plic

Výsledný obrázek získaný ze vztahu (4.1) obsahuje extrémní hodnoty pixelů na okrajích obrázku mimo oblast plic. Tyto pixely nenesou žádnou užitečnou informaci a je nutné je ze snímku odstranit. Pro odstranění neužitečných pixelů byla vytvořena maska pro odhad oblasti plic. Tato maska byla vytvořena jako funkční oblast zájmu (Functional Region of Interest; fROI) na základě metody popsané v práci Pulletze et al. [59]. Metoda vyhledávání fROI je založena na srovnávání hodnot jednotlivých pixelů v rozdílovém EIT obrázku s prahem ($fROI_{CutOff}$). Tento práh je vypočten jako

$$fROI_{CutOff} = fROI_{tresh}(Z_{max} - Z_{mean}) \quad (4.2)$$

kde Z_{max} je nejvyšší hodnotou změny bioimpedance v rozdílovém snímku, Z_{mean} průměrnou hodnotou změny bioimpedance v rozdílovém snímku a $fROI_{tresh}$ je uživatelem nastavený práh.

Rozdílovým snímkem vstupujícím do výpočtu $fROI$ masky pro vymezení oblasti plic byl rozdíl mezi snímky na počátku a na konci kalibrační injekce plynu, tedy $mZ_{EIT_D}^{2D}$ a $mZ_{EIT_C}^{2D}$. Empiricky byl zvolen $fROI_{thresh} = 0,30$ neboť tento práh nejlépe vymezil region plic při kalibrační injekci 60 mL plyn do uzavřeného respiračního systému. Hodnota $fROI_{thresh} = 0,30$ leží v Pulletzem et al. [59] doporučeném rozmezí 0,20 – 0,35. Vymezovací maska byla vytvořena tak, že pixelům, ve kterých byla hodnota bioimpedance větší než $fROI_{CutOff}$, byla přiřazena hodnota 1 a ostatním pixelům hodnota 0. Tato maska byla následně aplikována na ΔP_{alv}^{2D} , tedy snímek s hodnotami bioimpedance přepočítanými na hodnoty tlaku, čímž byl získán snímek rozložení dynamické hyperinflace v tomografické rovině hrudníku s vymezenou oblastí plic.

Pro srovnání byly stejným způsobem vytvořeny snímky průměrného rozložení normalizovaných změn bioimpedance hrudníku způsobených DH. Jedná se tedy o snímky, ve kterých nejsou hodnoty pixelů přepočítány na P_{alv} , ale zůstávají v původních bezrozměrných jednotkách používaných použitým EIT přístrojem, tzv. Arbitrary Units (AU). Tyto snímky charakterizují změnu provzdušnění plic odpovídající zániku DH při měřicí části měřicího a kalibračního manévru.

4.4 Normalizace dat a vytvoření snímků průměrného regionálního rozložení dynamické hyperinflace plic

Hodnoty bioimpedance naměřené přístrojem PulmoVista 500 jsou určeny pouze jako relativní hodnoty bioimpedance vztažené k určité referenční hodnotě získané mimo jiné kalibrací EIT systému. Byť jsou tato data srovnatelná v rámci jednoho záznamu Z_{EIT} , nelze přímo srovnávat data získaná v rámci různých měřených subjektů. Aby tedy bylo možné vytvořit průměrné snímky regionálního rozložení bioimpedance v tomografické rovině hrudníku kombinací výsledků z měření ze všech zvířat a všech kombinací ventilačních parametrů, bylo potřeba nejprve provést normalizaci dat.

Snímky rozložení tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} při dynamické hyperinflaci a dynamické hypoinflaci mají již jednotky relativní bioimpedance přepočítané na konkrétní hodnotu tlaku. Nicméně cílem této studie je zjistit průměrné snímky rozložení tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} a pro toto srovnání je nutné data také normalizovat.

Normalizace byla provedena lineárním přeškálováním hodnot v každém snímku na rozsah od 0,0 do 1,0 v případě kladných hodnot a na rozsah od -1,0 do 0,0 v případě záporných hodnot.

Maximální hodnotě ve snímku byla přiřazena vždy vyšší ze dvou krajních hodnot popsaných rozsahů a minimální hodnotě ve snímku nižší ze dvou krajních hodnot rozsahu.

Normalizované snímky byly poté zkombinovány do průměrného obrázku rozložení DH v tomografické rovině plic pro $I:E$ 1:1 a 1:2 a nastavený mP_{aw} 12 cmH₂O, 18 cmH₂O a 24 cmH₂O. Vzhledem k tomu, že každý zdrojový snímek rozložení DH měl jinak vymezen region plic, bylo nutné výsledný snímek průměrného rozložení DH dále oříznout na oblast plic, ve které jsou pouze pixely, ve kterých jsou obsažena data ze všech 11 použitých zvířat.

4.4.1 Ověření metody

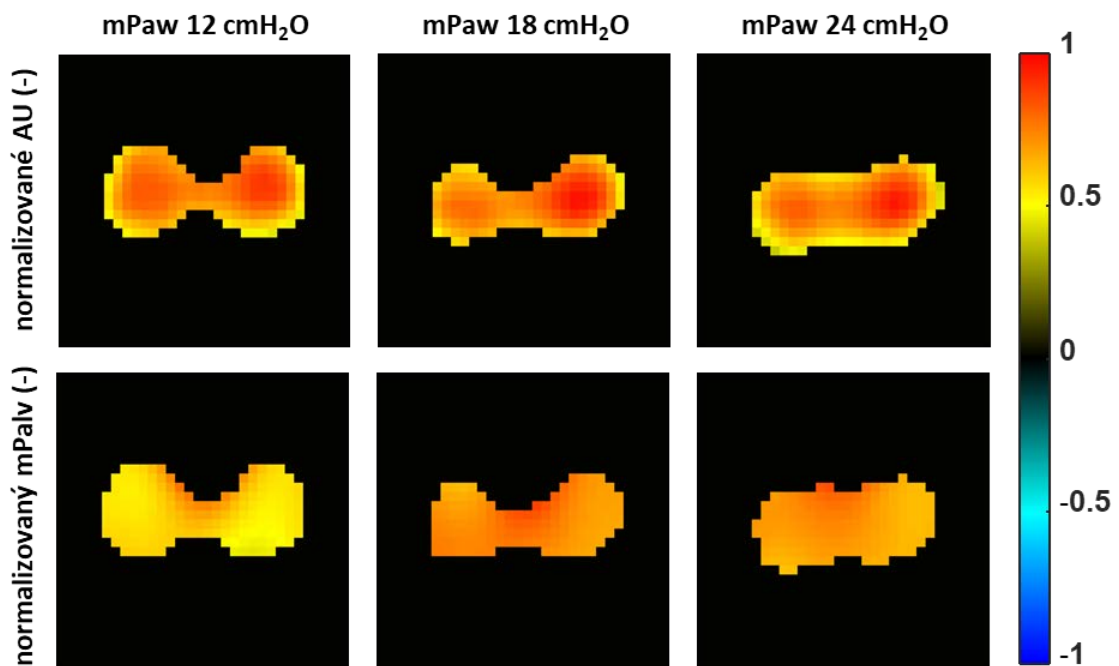
Pro ověření metody byly vypočítány celkové velikosti DH ze snímků rozložení DH v tomografické rovině plic vždy jako průměr nenulových pixelů pro každou měřenou kombinaci parametrů ventilace a použitého zvířete. Tyto vypočtené průměry byly následně srovnány s velikostmi DH určenými z globální bioimpedance hrudníku metodou popsanou v kapitole 2.

4.5 Výsledky

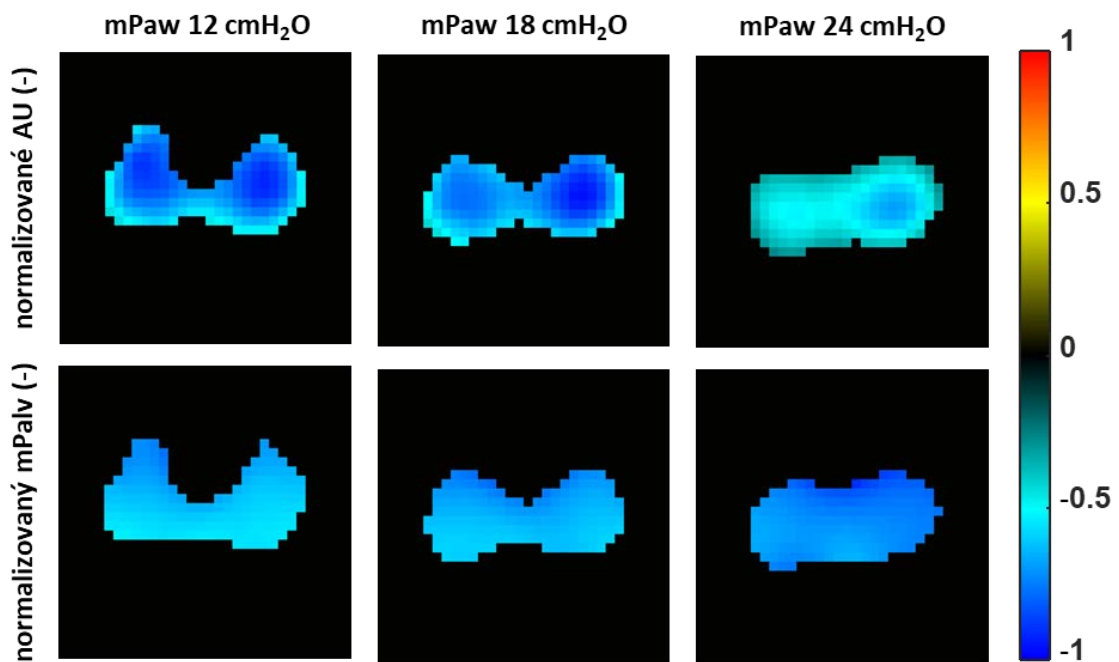
Výsledné snímky byly dle nastaveného parametru $I:E$ rozděleny do dvou skupin, jedné pro $I:E$ 1:1 a druhé pro $I:E$ 1:2. V každé skupině jsou snímky zobrazující průměrné regionální rozložení normalizovaných změn bioimpedance hrudníku v tomografické rovině plic způsobených zánikem dynamické hyperinflace či dynamické hypoinflace a snímky průměrného rozložení normalizovaného tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} . Na Obr. 21 jsou zobrazeny snímky pro $I:E$ 1:1 a na Obr. 22 jsou zobrazeny snímky pro $I:E$ 1:2.

Obrázek 21 dokumentuje rozdíl mezi rozložením změn bioimpedance způsobených zánikem dynamické hyperinflace a rozložením tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} způsobeného dynamickou hyperinflací při $I:E$ 1:1. Zatímco maximální hodnoty změn bioimpedance hrudníku jsou lokalizovány ve středech oblastí obou plic při všech hodnotách nastaveného mP_{aw} , maximální hodnoty tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} se nacházejí ve středu ventrální oblasti plic při nastaveném mP_{aw} 12 cmH₂O a s nastavením vyšších mP_{aw} se postupně po vrstvách rozšiřují do zbytku plic.

Stejné chování, jen se zápornými hodnotami výsledných pixelů, je vidět na Obr. 22 u snímků charakterizujících dynamickou hypoinflaci při $I:E$ 1:2.



Obrázek 21: Srovnání regionálního rozložení tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} při dynamické hyperinflaci a regionálního rozložení změny bioimpedance způsobené dynamickou hyperinflací při nastavení I: E 1:1.



Obrázek 22: Srovnání regionálního rozložení tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} při dynamické hypoinflaci a regionálního rozložení změny bioimpedance způsobené dynamickou hypoinflací při nastavení I: E 1:2.

4.6 Diskuse

Hlavním zjištěním této studie je, že umístění největších změn v regionálním rozložení bioimpedance způsobených zánikem dynamické hyperinflace či dynamické hypoinflace se neshodují s umístěním maximálních hodnot v rozložení tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} při dynamické hyperinflaci a dynamické hypoinflaci. Největší změny v bioimpedanci hrudníku způsobené dynamickou hyperinflací či dynamickou hypoinflací se nacházejí v oblastech středů pravé a levé plíce při všech použitých hodnotách mP_{aw} (12 cmH₂O, 18 cmH₂O a 24 cmH₂O). Největší hodnoty tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} při dynamické hyperinflaci a dynamické hypoinflaci jsou lokalizovány ve středu ventrální oblasti plic při mP_{aw} 12 cmH₂O a se zvyšující se hodnotou nastaveného mP_{aw} se postupně rozšiřují.

Možným vysvětlením takového rozložení tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} při dynamické hyperinflaci a dynamické hypoinflaci zjištěném v této studii může být fakt, že animální model byl v průběhu měření polohován v supinační poloze. Ventrální oblast plic není při supinační poloze tolik utlačována efektem gravitace a je tedy možné, že se zde tlakové změny mohou více projevit. Dalším možným vysvětlením může být, že se jedná o oblast nejbližší dýchacím cestám, kde ještě oscilace nejsou ztlumené průchodem hlubšími strukturami plic. Vlivem vysoké frekvence ventilace pak může být významná část tlakových změn způsobená ventilací lokalizována právě zde a nemusí docházet k jejich propagaci do vzdálenějších částí plic.

Rozšiřování maximálních hodnot tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} od středu ventrální oblasti směrem do zbytku plic vlivem zvyšování nastaveného mP_{aw} může být způsobeno efektem otevírání alveolů a následného většího rozšíření dechových objemů do plicní tkáně.

V rámci studie měřící velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace pomocí globální bioimpedance, popsané v kapitole 2, nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi velikostmi dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace naměřené při úrovních nastaveného mP_{aw} 12 cmH₂O, 18 cmH₂O a 24 cmH₂O. Pokud je velikost dynamické hyperinflace či dynamické hypoinflace plic při různých hodnotách mP_{aw} stejná, ale rovnoměrnost distribuce je při nižších nastavených hodnotách mP_{aw} menší, může to znamenat zvýšení rizik spojených se vznikem dynamické hyperinflace či dynamické hypoinflace ve ventrální části plic při nižších nastavených hodnotách mP_{aw} .

Snímky zobrazené na Obr. 21 a Obr. 22 opět ukazují zásadní vliv parametru $I:E$ na vznik dynamické hyperinflace či dynamické hypoinflace plic.

Aby bylo možné vytvořit průměrné snímky rozložení tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} při dynamické hyperinflaci a dynamické hypoinflaci a průměrné snímky rozložení změn bioimpedance vzniklých v důsledku zániku dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace, bylo nutné zdrojové snímky normalizovat. Zdrojovými snímky již byly snímky s vymezenou oblastí plic zobrazující zkoumané vlivy získané při konkrétních nastaveních ventilátoru při jednotlivých animálních experimentech. Při normalizaci byla maximální hodnotě ve snímku přiřazena hodnota 1 a minimální hodnotě hodnota 0 pro případ kladných hodnot pixelů. V případě záporných hodnot pixelů byla maximální hodnotě ve snímku přiřazena hodnota 0 a minimální hodnotě -1 . Touto normalizací byl ztracen tlakový rozměr hodnoty pixelu v případě snímků přepočítaných dle kalibrace na zobrazení tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} . Pro případné klinické použití metody, bez záměru srovnávat naměřená data mezi subjekty, není nicméně provedení normalizace dat potřeba. Pomocí zde popsané metody je tedy v klinické praxi možné získat konkrétní hodnoty rozložení P_{alv} v tomografické rovině hrudníku.

U některých experimentů byly na křivce globální bioimpedance patrné pulzace svou frekvencí odpovídající srdeční činnosti. Pro eliminaci efektu srdeční činnosti na výsledky této studie byly snímky vstupující do výpočtu uvedeného ve vztahu (4.1) vybrány s přihlédnutím k fázi zmíněných pulzací. Za nejvhodnější část periody těchto pulzací pro získání snímků pro další analýzu byla zvolena fáze nacházející se v lokálním minimu křivky pulzací. V tomto čase se srdce nachází v systolické fázi srdeční periody, je nejméně naplněné krví a nejméně ovlivňuje bioimpedanci hrudníku v tomografické rovině.

Pro ověření metody bylo při provedeno kontrolní srovnání mezi velikostmi DH získanými přepočtem z globální bioimpedance hrudníku dle metody popsané v kapitole 2 a hodnotami získanými jako průměr nenulových pixelů ze snímků zobrazujících rozložení tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} . Rozdíly mezi výsledky obou metod jsou zanedbatelné.

Limitací použití přístroje PulmoVista 500 je nemožnost on-line přenosu přístrojem naměřených dat pro jejich další zpracování. V současnosti je při použití tohoto přístroje možná pouze off-line analýza při měření zaznamenaných dat.

Další limitací zjištěných výsledků je použití skupiny zdravých prasat v rámci experimentu. U těchto zvířat je předpokládán homogenní RS. Výsledky rozložení jevů spojených s dynamickou hyperinflací a dynamickou hypoinflací v RS s nehomogenní patologií mohou být odlišné od výsledků získaných v této studii. Cílem této studie bylo především nalézt a demonstrovat metodu měření rozložení tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} při dynamické hyperinflaci a dynamické hypoinflaci.

5 Diskuse výsledků disertační práce

Hlavním výsledkem této disertační práce je vytvoření zcela nové metody neinvazivního měření velikosti a rozložení dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace plic v tomografické rovině hrudníku pomocí elektrické impedanční tomografie (EIT) při vysokofrekvenční oscilační ventilaci (HFOV). Tato metoda nevyužívá ionizující záření a nevyžaduje použití ezofageálního balónku.

Metoda byla ověřena oproti metodě využívající ezofageální balónek, která je považovaná za zlatý standard měření velikosti měření dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace [30]. Výsledky metody vytvořené v této disertační práci velmi dobře korelují s výsledky měření velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace pomocí ezofageálního balónku. Byla také ověřena možnost měření změny objemu respiračního systému (RS) způsobeného dynamickou hyperinflací (tzv. air-trapping) či dynamickou hypoinflací pomocí vytvořené metody.

Pomocí této metody byl v rámci animální studie provedené na 11 samicích prasete domácího zjištěn zásadní vliv poměru inspiračního a expiračního času ($I:E$) na vznik a velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace plic. Při $I:E$ nastaveném na 1:1 vznikala vždy dynamická hyperinflace a při $I:E$ nastaveném na 1:2 vznikala vždy dynamická hypoinflace. Velikosti dynamické hyperinflace 0,3 až 5,5 cmH₂O (medián 1,9 cmH₂O) a velikosti dynamické hypoinflace -7,5 až -2,1 cmH₂O (medián -4,0 cmH₂O) jsou klinicky významné a mohou výrazně negativně ovlivnit efekt HFOV u pacienta. Zásadní vliv parametru $I:E$ na vznik dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace byl také potvrzen v rámci laboratorních měření na modelech RS.

Nastavování středního tlaku v dýchacích cestách (mP_{aw}) při HFOV bývá v klinické praxi odvozeno od středního tlaku konvenční ventilace navýšeného o několik cmH₂O [16]. Výsledky této disertační práce ukazují, že tento postup nemusí být správný, neboť v závislosti na nastavení dalších parametrů ventilace může být střední alveolární tlak (mP_{alv}) až o jednotky cmH₂O vyšší či nižší. Takto výrazný rozdíl se může potenciálně vysokou měrou podílet na zvýšení mortality pacientů připojených na HFOV.

Obdobným způsobem byl mP_{aw} nastavován i při velkých, multicentrických studiích OSCAR [12] a OSCILLATE [13] zaměřených na srovnání mortality pacientů podstupujících HFOV a konvenční protektivní ventilaci. Vzhledem k výsledkům této disertační práce můžeme spekulovat, že výsledky těchto studií, nedokumentující žádné zlepšení mortality při použití

HFOV, mohou být způsobené nevhodným nastavením ventilátoru a neuvažováním skutečné hodnoty mP_{alv} v plicích pacienta. Parametr $I:E$, který má dle této disertační práce zásadní vliv na vznik dynamické hyperinflace či dynamické hypoinflace, byl ve zmíněných studiích nastavován různě. Ve studii OSCAR byl $I:E$ nastaven na 1:1 a ve studii OSCILLATE byl $I:E$ nastaven na 1:2. Obě hodnoty jsou extrémními hodnotami nastavitelnými na použitých ventilátorech 3100B a dle výsledků této disertační práce jsou obě tyto hodnoty spojené se vznikem významného rozdílu mezi mP_{alv} a nastavovaným mP_{aw} , v jednom případě dynamické hyperinflace ($I:E$ 1:1) a ve druhém dynamické hypoinflace ($I:E$ 1:2).

Předpoklad možného vzniku lokální dynamické hyperinflace ve studiích OSCAR a OSCILLATE byl již vysloven v analýze těchto studií [20], provedené mimo jiné i jedním z autorů studie OSCILLATE. V závěru zmíněné analýzy je vznesen požadavek na monitoraci mP_{alv} , distribuce ventilace, otevření plic (tzv. recruitment) a měření dechových objemů při dalších studiích zkoumajících HFOV i v klinické praxi.

Výsledky této disertační práce ukazují, že kromě již známých schopností EIT monitorovat distribuci ventilace, recruitment plic a dechové objemy [32; 33; 60], je tato technologie schopná po vhodné kalibraci měřit i nejdůležitější parametr, tedy mP_{alv} . A to jak jeho globální hodnotu, tak jeho regionální rozložení v tomografické rovině hrudníku. Navíc je možné pomocí vytvořené techniky najít takové nastavení ventilátoru, především parametru $I:E$, při kterém nevzniká ani dynamická hyperinflace, ani dynamická hypoinflace plic.

Dalším parametrem, který dle literatury ovlivňuje velikost dynamické hyperinflace, je amplituda oscilací (ΔP) [28]. Studie prezentovaná v této disertační práci nebyla navržena pro zkoumání vlivu ΔP na tlakový gradient mezi mP_{alv} a mP_{aw} . Místo toho byl parametr ΔP nastavován tak, aby byla zajištěna normokapnie zvířete. Tento postup je klinicky relevantnější, než manipulace s ΔP mimo normokapnické meze.

Při zpracování dat nicméně byla zpětně provedena regresní analýza vlivu individuálně nastavovaných ΔP na velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace při animální studii. Z výsledků je patrné, že vztah mezi těmito veličinami je složitější a nelze jej popsat lineárním vztahem. Data byla rozdělena dle parametru $I:E$ na dvě skupiny a každá skupina byla následně proložena polynomem druhého stupně. Oba použité polynomy, pro dynamickou hyperinflaci i dynamickou hypoinflaci, naznačují existenci kritické hodnoty amplitudy oscilací (ΔP_{crit}), při které daný polynom prochází svým minimem. Důsledkem ΔP_{crit} je, že pokud zvýšíme nebo snížíme ΔP z hodnoty ΔP_{crit} dojde ke zvětšení tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} při dynamické hyperinflaci ($mP_{alv} > mP_{aw}$), případně ke zmenšení tlakového gradientu mezi mP_{alv}

a mP_{aw} při dynamické hypoinflaci ($mP_{alv} < mP_{aw}$). Dynamická hyperinflace se tedy touto změnou ΔP zvětší a dynamická hypoinflace se touto změnou ΔP zmenší. Výsledky měření na laboratorních modelech podporují tyto závěry. Z regresní analýzy dále vyplynulo, že ΔP vysvětluje velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace pouze zčásti, neboť koeficient determinace proložených křivek má hodnotu 0,57 při stavu dynamické hyperinflace a 0,50 při stavu dynamické hypoinflace. Musí tedy existovat další parametry, které velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace ovlivňují.

Jedním z těchto dalších parametrů, který byl v rámci animální studie nastavován na různé hodnoty, je mP_{aw} . Statisticky významný vliv nastavení mP_{aw} na hodnoty 12 cmH₂O, 18 cmH₂O a 24 cmH₂O na globální velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace nebyl v této studii prokázán. Ze snímků rozložení regionálního tlakového gradientu mezi $mP_{alv} > mP_{aw}$ je ale patrné, že maximální hodnoty tohoto gradientu se se zvyšující se hodnotou nastaveného mP_{aw} rozšiřují ze středu ventrální oblasti plic při mP_{aw} 12 cmH₂O postupně do zbytku plic při mP_{aw} 18 cmH₂O a 24 cmH₂O. Toto chování naznačuje, že i přes to, že globálně naměřená hodnota dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace se s různým nastavením mP_{aw} neliší, adverzní účinky různých úrovní mP_{aw} mohou být odlišné, neboť parametr mP_{aw} mění distribuci lokální dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace. V případě horší distribuce je tímto nebezpečným stavem zasažena menší oblast plic a efekt v této oblasti může být silnější.

Hodnota mP_{aw} také může ovlivňovat hodnotu ΔP_{crit} . Při podrobení oddělených dat pro různé úrovně mP_{aw} regresní analýze byl zjištěn posun hodnoty ΔP_{crit} . Popisované změny nebyly v rámci této studie statisticky významné, je ale možné, že statistická nevýznamnost vyšla falešně negativní z důvodu použití malého počtu datových bodů pro provedení regresních analýz.

Na základě vlivu mP_{aw} na regionální distribuci dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace a na základě potenciálního vlivu mP_{aw} na ΔP_{crit} je možné spekulovat, že statistická nevýznamnost nastavení mP_{aw} na velikost globálně zjištěné dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace je možná způsobena jen malým počtem subjektů zařazených do studie.

Popsaná studie má několik limitací. Zaprvé, studie byla provedena na skupině zdravých zvířat. Hlavním cílem této studie bylo vytvoření metody měření dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace plic pomocí EIT. Pro tento účel bylo výhodné použití zdravých zvířat se stabilním stavem RS a srovnatelnými vlastnostmi RS. Použití v klinické praxi je nicméně HFOV určeno především pro pacienty trpící syndromem akutní dechové tísně (ARDS; Acute Respiratory Distress Syndrome).

Zadruhé, použitý EIT přístroj PulmoVista 500 (Dräger Medical, Lübeck, Německo) neumožňoval on-line analýzu výsledků v reálném čase. Po každém měření bylo nutné nahraná data z přístroje přenést do počítače pro další analýzu. Byla tedy možná pouze zpětná off-line analýza získaných dat.

Zatřetí, k patientskému okruhu HFOV ventilátoru byl připojen Demand Flow systém (FBMI ČVUT v Praze, Kladno, Česká republika) [46]. Tento přístroj byl zásadní pro udržení stabilního mP_{aw} v průběhu měřicího a kalibračního manévru, což byla základní podmínka pro udržení RS ve stejném stavu v průběhu měřicí i kalibrační fáze manévru v kontextu tlakově-objemové hystereze RS [32]. Demand Flow systém nicméně prozatím není schválen ke klinickému použití.

Začtvrté, polynomy, kterými byly proloženy datové body v analýze vlivu ΔP na velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace, neprocházejí nulou. Z principu vzniku dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace je jasné, že při nulové hodnotě ΔP musí být i nulová hodnota tlakového gradientu mezi mP_{alv} a mP_{aw} . Je tedy jisté, že daný vztah je nutné modelovat složitější křivkou. Pro vytvoření složitější regresní křivky nicméně nebyl v této studii vygenerován dostatečný počet datových bodů.

6 Přínos studie pro biomedicínské inženýrství

Elektrická impedanční tomografie (EIT) je jednoduchá neinvazivní monitorovací technika, která má velký potenciál využití v klinické praxi. Odborníci zabývající se problematikou EIT předpokládají brzké rozšíření této metody na klinická pracoviště. Vzhledem k vlastnostem této technologie může EIT nabídnout řešení problémů s nedostatečnými možnostmi monitorace ventilačních parametrů při vysokofrekvenční oscilační ventilaci (HFOV). Několik studií z poslední doby zjistilo, že domněle ideální protektivní typ ventilace, kterým se HFOV zdála být, může, při nesprávném nastavení a monitoringu, způsobovat velká poškození plic. Reakce na tyto studie požadují rozšířené možnosti monitorace stavu plic, regionální distribuce alveolárního tlaku a dynamické hyperinflace, možnost měření dechových objemů a další. Technika EIT má potenciál významnou část těchto požadavků uspokojit, pokud budou vyvinuty vhodné metody.

Tato práce významně přispívá k efektivitě a bezpečnosti HFOV poskytnutím neinvazivní a jednoduše použitelné techniky měření celkové dynamické hyperinflace, regionální distribuce dynamické hyperinflace a air-trappingu při tomto stylu ventilace. Tyto informace lékaři při své praxi nemohou z EIT přístroje standardně zjistit. A to ani s použitím softwaru určeného přímo k analýze EIT dat. Postupy popsané v této disertační práci umožňují zcela nový způsob zpracování běžně zaznamenávaných EIT dat, který umožní získat z EIT měření i tyto důležité informace pro vedení bezpečné ventilace. Vzhledem k univerzálnosti popsaných principů lze navíc tuto metodu implementovat do běžně dostupných EIT přístrojů bez nutnosti změny hardware přístroje.

Předložená práce zároveň přináší hlubší porozumění v současnosti nedostatečně prozkoumanému problému, kterým dynamická hyperinflace a především dynamická hypoinflace při HFOV je. Výsledky této práce zjištěné v rámci animální studie jsou podporovány výsledky provedených experimentů na laboratorních modelech plic. Za prezentaci výsledků těchto experimentů obdržel autor ocenění *Special Prize of the Faculty of Medical Bioengineering* (viz příloha D) získané na konferenci *5th IEEE International Conference on E-Health and Bioengineering*.

Výsledky této práce byly dále prezentovány před lékaři využívajícími HFOV ve své praxi na konferenci *The 33rd Annual Conference on High Frequency Ventilation and Critical Care of*

Infants, Children & Adults ve Snowbird, USA, a přínos těchto zjištění byl tamním plénem oceněn udělením 19th John Haven Emerson award (viz příloha C). Lékaři byl na této konferenci zároveň vznesen požadavek na nalezení metody měření regionální dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace plic. Tato disertační práce již popisuje rozšířenou metodu umožňující provedení i měření zjišťujících rozložení distribuce tlakových změn v alveolárním tlaku způsobených dynamickou hyperinflací plic. Zobrazení distribuce dynamické hyperinflace mohou lékaři následně použít jako vodítko při úpravě parametrů HFOV ventilace a polohy pacienta za účelem optimalizace protektivních účinků HFOV.

V současnosti je navrhována studie zkoumající vliv dynamické hyperinflace plic na nečekané výsledky studií OSCAR [12] a OSCILLATE [13]. Připravovaná studie naváže na práce autorů, kteří poukazují na metodologické chyby ve zmíněných studiích. Cílem připravované studie bude demonstrovat vliv nastavení HFOV, optimalizující účinky ventilace v alveolárním prostoru, na mortalitu pacientů. Zásadní technikou, která umožní provedení popsané studie, bude metoda měření velikosti a regionální distribuce dynamické hyperinflace plic, popsaná v této disertační práci.

7 Závěr

Hlavním přínosem této studie je vytvořená a ověřená zcela nová metoda neinvazivního měření velikosti a regionálního rozložení dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace plic. Metoda využívá elektrickou impedanční tomografii. Vyvinutá metoda velmi dobře koreluje s výsledky měření velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace metodou ezofageálního balónku, považovanou v současnosti za zlatý standard.

S využitím navržené metody bylo v rámci animální studie zjištěno, že poměr inspiračního a expiračního času je zcela zásadním parametrem pro vznik a velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace. Při poměru inspiračního a expiračního času 1:1 vznikla vždy dynamická hyperinflace (o velikosti od 0,3 do 5,5 cmH₂O, medián 1,9 cmH₂O) a při poměru inspiračního a expiračního času 1:2 vznikla vždy dynamická hypoinflace (o velikosti od -7,5 do -2,1 cmH₂O, medián -4 cmH₂O). Z výsledků studie vyplývá, že existuje poměr inspiračního a expiračního času mezi poměry 1:1 a 1:2, při kterém nevzniká ani dynamická hyperinflace ani dynamická hypoinflace.

S využitím vytvořené metody bylo dále zjištěno, že regionální rozložení změn objemu plic způsobených dynamickou hyperinflací a dynamickou hypoinflací se liší od regionálního rozložení tlakové velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace. Maximální hodnoty změn bioimpedance způsobené dynamickou hyperinflací a dynamickou hypoinflací se nacházejí v oblasti středů pravé a levé plíce, zatímco maximální hodnoty tlakových změn se nacházejí ve ventrální části plic a se zvyšujícím se provzdušením plic se plynule po vrstvách rozšiřují do zbytku plic.

V rámci předložené animální studie nebyl nalezen statisticky významný vliv (na hladině významnosti $p = 0,05$) nastaveného středního tlaku v dýchacích cestách na velikost dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace plic. Výsledky studie naznačují existenci kritické hodnoty amplitudy oscilací ve vztahu k velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace. Křivka rozdílů tlaků mezi středním alveolárním tlakem a středním tlakem v dýchacích cestách při kritické hodnotě oscilací dosahuje svého lokálního minima. Při této kritické hodnotě amplitudy oscilací se tedy mění směr trendu závislosti velikosti dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace na velikosti amplitudy oscilací. Z výsledků studie vyplývá, že hodnota kritické amplitudy oscilací se mění se změnou poměru inspiračního a expiračního času a se změnou nastaveného středního tlaku v dýchacích cestách.

Použitá literatura

- [1] RANIERI, VM, GD RUBENFELD, BT THOMPSON, ND FERGUSON, E CALDWELL, E FAN, L CAMPOROTA a AS SLUTSKY. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012, **307**(23), 2526-2533. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2012.5669

- [2] GATTINONI, Luciano a Antonio PESENTI. The concept of “baby lung”. *Intensive Care Medicine*. 2005, **31**(6), 776-784. ISSN 0342-4642. Dostupné z: doi:10.1007/s00134-005-2627-z

- [3] URNER, Martin, Peter JÜNI, Bettina HANSEN, Marian S WETTSTEIN, Niall D FERGUSON a Eddy FAN. Time-varying intensity of mechanical ventilation and mortality in patients with acute respiratory failure: a registry-based, prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020, **8**(9), 905-913. ISSN 22132600. Dostupné z: doi:10.1016/S2213-2600(20)30325-8

- [4] FROESE, Alison B. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine*. 1997, **25**(6), 906-908. ISSN 0090-3493. Dostupné z: doi:10.1097/00003246-199706000-00004

- [5] MEADE, Maureen O., Duncan YOUNG, Steven HANNA et al. Severity of Hypoxemia and Effect of High-Frequency Oscillatory Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017, **196**(6). ISSN 1073-449X. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.201609-1938OC

- [6] IMAI, Y, S NAKAQAWA, Y ITO, T KAWANO, AS SLUTSKY a K MIYASAKA. Comparison of lung protection strategies using conventional and high-frequency oscillatory ventilation. *Journal of Applied Physiology*. 2001, **91**(4), 1836-1844. ISSN 8750-7587

- [7] YODER, BA, T SILER-KHODR, VT WINDER a JJ COALSON. High-frequency oscillatory ventilation - Effects on lung function, mechanics, and airway cytokines in the

- immature baboon model for neonatal chronic lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000, **162**(5), 1867-1876. ISSN 1073-449X
- [8] DERDAK, Stephen, Sangeeta MEHTA, Thomas E. STEWART et al. High-Frequency Oscillatory Ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002, **166**(6), 801-808. ISSN 1073-449X. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.2108052
- [9] BOLLEN, Casper W, Gijs Th J VAN WELL, Tony SHERRY et al. *Critical Care*. **9**(4). ISSN 13648535. Dostupné z: doi:10.1186/cc3737
- [10] SUD, S., M. SUD, J. O. FRIEDRICH, M. O. MEADE, N. D. FERGUSON, H. WUNSCH a N. K. J. ADHIKARI. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010, **340**(182), 2327-2327. ISSN 0959-8138. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.c2327
- [11] NGUYEN, Albert P, Ulrich H SCHMIDT a Neil R MACINTYRE. Should High-Frequency Ventilation in the Adult Be Abandoned?. *Respiratory Care*. 2016, **61**(6), 791-800. ISSN 0020-1324. Dostupné z: doi:10.4187/respcare.04584
- [12] YOUNG, Duncan, Sarah E. LAMB, Sanjoy SHAH, Iain MACKENZIE, William TUNNICLIFFE, Ranjit LALL, Kathy ROWAN a Brian H. CUTHBERTSON. High-Frequency Oscillation for Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2013, **368**(9), 806-813. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1215716
- [13] FERGUSON, Niall D., Deborah J. COOK, Gordon H. GUYATT et al. High-Frequency Oscillation in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2013, **368**(9), 795-805. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1215554
- [14] CAMPOROTA, Luigi, Tony SHERRY, John SMITH, Katie LEI, Angela MCLUCKIE a Beale RICHARD. Physiological predictors of survival during high-frequency oscillatory

ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Critical Care* [online]. 2013, **17**(2) [cit. 2023-03-19]. ISSN 1364-8535. Dostupné z: doi:10.1186/cc12550

- [15] HENDERSON, William R, Paolo B DOMINELLI, Donald EG GRIESDALE, Daniel TALMOR a William SHEEL. Airway pressure and transpulmonary pressure during high-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *Canadian respiratory journal*. 2014, **21**(2), 107-111
- [16] KLAPSING, Philipp, Onnen MOERER, Christoph WENDE, Peter HERRMANN, Michael QUINTEL, Annalen BLECKMANN a Jan Florian HEUER. High-frequency oscillatory ventilation guided by transpulmonary pressure in acute respiratory syndrome: an experimental study in pigs. *Critical Care* [online]. 2018, **22**(1) [cit. 2023-03-19]. ISSN 1364-8535. Dostupné z: doi:10.1186/s13054-018-2028-7
- [17] SIMON, BA, GG WEINMANN a W MITZNER. Mean airway pressure and alveolar pressure during high-frequency ventilation. *Journal of Applied Physiology*. 1984, **57**(4), 1069-1078. ISSN 2071-2078
- [18] EASLEY, R. Blaine, Christopher T. LANCASTER, Matthew K. FULD, Jason W. CUSTER, David N. HAGER, David W. KACZKA a Brett A. SIMON. Total and regional lung volume changes during high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) of the normal lung. *Respiratory Physiology*. 2009, **165**(1), 54-60. ISSN 1569-9048. Dostupné z: doi:10.1016/j.resp.2008.10.010
- [19] GERSTMANN, Dale R, Janie M FOUKE, Dean C WINTER, A Florentina TAYLOR a Robert A DELEMOS. Proximal, Tracheal, and Alveolar Pressures during High-Frequency Oscillatory Ventilation in a Normal Rabbit Model. *Pediatric Research*. 1990, **28**(4), 367-373. ISSN 0031-3998. Dostupné z: doi:10.1203/00006450-199010000-00013
- [20] GOFFI, Alberto a Niall D. FERGUSON. High-frequency oscillatory ventilation for early acute respiratory distress syndrome in adults. *Current Opinion in Critical Care*. 2014, **20**(1), 77-85. ISSN 1070-5295. Dostupné z: doi:10.1097/MCC.0000000000000060

- [21] KIMBALL, WR, DE LEITH a AG ROBINS. Dynamic Hyperinflation and Ventilator Dependence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Review of Respiratory Disease*. 1982, **126**(6), 991-995
- [22] PEPE, PE a JJ MARINI. Occult Positive End-Expiratory Pressure in Mechanically Ventilated Patients With Air-Flow Obstruction - The Auto-PEEP Effect. *American Review of Respiratory Disease*. 1982, **126**(1), 166-170. ISSN 0003-0805
- [23] MARINI, JJ. Dynamic Hyperinflation and Auto-Positive End-Expiratory Pressure Lessons Learned over 30 Years. *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE*. 2011, **184**(7), 756-762. ISSN 1073-449X
- [24] BLANCH, Lluís I. a Francesca BERNABÉ. Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Respiratory Care*. 2005, **50**(1), 110-123. ISSN 00201324
- [25] TOBIN, Martin J. a Robert F. LODATO. PEEP, Auto-PEEP, and Waterfalls. *Chest* [online]. 1989, **96**(3), 449-451 [cit. 2023-03-19]. ISSN 00123692. Dostupné z: doi:10.1378/chest.96.3.449
- [26] PÉREZ FONTÁN, J. Julio, Gregory P. HELDT, Ralph C. TARGETT, Mary M. WILLIS a George A. GREGORY. Dynamics of expiration and gas trapping in rabbits during mechanical ventilation at rapid rates. *Critical Care Medicine*. 1986, **14**(1), 750-755. ISSN 0090-3493. Dostupné z: doi:10.1097/00003246-198601000-00010
- [27] SOLWAY, J, TH ROSSING, AF SAARI a JM DRAZEN. Expiratory flow limitation and dynamic pulmonary hyperinflation during high-frequency ventilation. *JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY*. 1986, **60**(6), 2071-2078. ISSN 8750-7587
- [28] PILLOW, JJ, H NEIL, MH WILKINSON a CA RAMSDEN. Effect of I/E ratio on mean alveolar pressure during high-frequency oscillatory ventilation. *JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY*. 1999, **87**(1), 407-414. ISSN 8750-7587

- [29] ALLEN, JL, ID FRANZ III a JJ FREDBERG. Heterogeneity of mean alveolar pressure during high-frequency oscillations. *Journal of Applied Physiology*. 1987, **62**(1), 223-228. ISSN 8750-7587
- [30] MILIC-EMILI, J, FM ROBATTO a JHT BATES. Respiratory Mechanics in Anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1990, **65**, 4-12
- [31] LAUZON, A.-M., G. DECHMAN a J.H.T. BATES. On the use of the alveolar capsule technique to study bronchoconstriction. *Respiration Physiology* [online]. 1995, **99**(1), 139-146 [cit. 2023-03-20]. ISSN 00345687. Dostupné z: doi:10.1016/0034-5687(94)00087-G
- [32] ADLER, A, N SHINOZUKA, Y BERTHIAUME, R GARDO a JHT BATES. Electrical impedance tomography can monitor dynamic hyperinflation in dogs. *Journal of Applied Physiology*. 1998, **84**(2), 726-732. ISSN 8750-7587
- [33] LEONHARDT, Steffen a Burkhard LACHMANN. Electrical impedance tomography: the holy grail of ventilation and perfusion monitoring?. *Intensive Care Medicine*. 2012, **38**(12), 1917-1929. ISSN 0342-4642. Dostupné z: doi:10.1007/s00134-012-2684-z
- [34] FRERICHS, Inéz, Marcelo B P AMATO, Anton H VAN KAAM et al. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRANslational EIT developmeNt stuDY group. *Thorax*. 2016, **72**(1), 83-93. ISSN 0040-6376. Dostupné z: doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208357
- [35] SEO, Jin Keun, Bastian HARRACH, Eung Je WOO a H. AMMARI. Recent progress on Frequency Difference Electrical Impedance Tomography. *ESAIM: Proceedings* [online]. 2009, **26**, 150-161 [cit. 2023-03-21]. ISSN 1270-900X. Dostupné z: doi:10.1051/proc/2009011
- [36] DALZIEL, Charles F. Effects of Electric Shock on Man. *IRE Transactions on Medical Electronics*. 1956, **-5**(0), 44-62. ISSN 0097-1049. Dostupné z: doi:10.1109/IRET-ME.1956.5008573

- [37] FRERICHS, Inéz, José HINZ, Peter HERRMANN, Gerald WEISSER, Günter HAHN, Taras DUDYKEYVYCH, Michael QUINTEL a Gerhard HELDIGE. Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT. *Journal of Applied Physiology* [online]. 2002, **93**(2), 660-666 [cit. 2023-03-20]. ISSN 8750-7587. Dostupné z: doi:10.1152/jappphysiol.00081.2002
- [38] BARBER, D C. Quantification in impedance imaging. *Clinical Physics and Physiological Measurement* [online]. 1990, **11**(4), 45-56 [cit. 2023-03-20]. ISSN 0143-0815. Dostupné z: doi:10.1088/0143-0815/11/4A/306
- [39] HINZ, J., G. HAHN, P. NEUMANN, M. SYDOW, P. MOHRENWEISER, G. HELDIGE a H. BURCHARDI. End-expiratory lung impedance change enables bedside monitoring of end-expiratory lung volume change. *Intensive Care Medicine* [online]. 2003, **29**(1), 37-43 [cit. 2023-03-21]. ISSN 0342-4642. Dostupné z: doi:10.1007/s00134-002-1555-4
- [40] SOBOTA, Vladimír, Martin MÜLLER a Karel ROUBÍK. Intravenous administration of normal saline may be misinterpreted as a change of end-expiratory lung volume when using electrical impedance tomography. *Scientific Reports*. 2019, **9**(1). ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-019-42241-7
- [41] SUCHOMEL, J a V SOBOTA. A model of end-expiratory lung impedance dependency on total extracellular body water. *Journal of Physics: Conference Series* [online]. 2013, **434** [cit. 2023-03-21]. ISSN 1742-6588. Dostupné z: doi:10.1088/1742-6596/434/1/012011
- [42] BODENSTEIN, Marc, Matthias DAVID a Klaus MARKSTALLER. Principles of electrical impedance tomography and its clinical application. *Critical Care Medicine* [online]. 2009, **37**(2), 713-724 [cit. 2023-03-20]. ISSN 0090-3493. Dostupné z: doi:10.1097/CCM.0b013e3181958d2f
- [43] RICHARD, Grünes a Roubík KAREL. Elektrická impedanční tomografie a její využití v respirační péči. *Lékař a technika – Clinician and Technology*. 2008, **38**(1), 42–47

- [44] BRIAN, A. C. a A. S. SLUTSKY. Long volume during high frequency oscillation. *The American review of respiratory disease*. 1986, **133**(5), 928-30. PMID: 3754703
- [45] ORT, Václav. *Možnost vzniku dynamické hyperinflace plic při HFOV*. Kladno, 2015. Diplomová práce. Fakulta biomedicínského inženýrství, České vysoké učení technické v Praze
- [46] ROUBÍK, K, J RÁFL, M VAN HEERDE a DG MARKHORST. Design and Control of a Demand Flow System Assuring Spontaneous Breathing of a Patient Connected to an HFO Ventilator. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*. 2011, **58**(11), 3225-3233
- [47] ROUBÍK, Karel. Measuring and evaluating system designed for high frequency oscillatory ventilation monitoring. *Biomedical engineering-Biomedizinische technik*. 2014, **59**, 979-
- [48] BENDITT, Joshua O. Esophageal and gastric pressure measurements. *Respiratory Care*. 2005, **50**(1), 68-7575-7715636646
- [49] THOREVSKA, Natalya Y a Constantine A MANTHOUS. Determinants of dynamic hyperinflation in a bench model. *Respiratory care*. 2004, **49**(11), 1326-1334. ISSN 1943-3654
- [50] ADLER, A., R. AMYOT, R. GUARDO, J. H. T. BATES a Y. BERTHIAUME. Monitoring changes in lung air and liquid volumes with electrical impedance tomography. *Journal of Applied Physiology*. 1997, **83**(5), 1762-1767. ISSN 8750-7587. Dostupné z: doi:10.1152/jappl.1997.83.5.1762
- [51] LINDGREN, Sophie, Helena ODENSTEDT, Cecilia OLEGÅRD, Sören SÖNDERGAARD, Stefan LUNDIN a Ola STENQVIST. Regional lung derecruitment after endotracheal suction during volume- or pressure-controlled ventilation: a study using electric impedance tomography. *Intensive Care Medicine*. 2007, **33**(1), 172-180. ISSN 0342-4642. Dostupné z: doi:10.1007/s00134-006-0425-x

- [52] BIKKER, Ido G., Steffen LEONHARDT, Jan BAKKER a Diederik GOMMERS. Lung volume calculated from electrical impedance tomography in ICU patients at different PEEP levels. *Intensive Care Medicine*. 2009, **35**(8), 1362-1367. ISSN 0342-4642. Dostupné z: doi:10.1007/s00134-009-1512-6
- [53] GRIVANS, C., S. LUNDIN, O. STENQVIST a S. LINDGREN. Positive end-expiratory pressure-induced changes in end-expiratory lung volume measured by spirometry and electric impedance tomography. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2011, **55**(9), 1068-1077. ISSN 00015172. Dostupné z: doi:10.1111/j.1399-6576.2011.02511.x
- [54] PRIDE, N. B. a J. MILIC-EMILI. Lung Mechanics. In: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 1. Calverey, P.M.A., Pride, N.B. (eds): Springer, Boston, MA, 1995, s. 135–160. ISBN 978-1-4899-4525-9. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1007/978-1-4899-4525-9_7
- [55] LUMB, Andrew B. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 7. Churchill Livingstone, 2010. ISBN 0702029963
- [56] ROŽÁNEK, Martin a Karel ROUBÍK. Mathematical Model of the Respiratory System – Comparison of the Total Lung Impedance in the Adult and Neonatal Lung. *International Journal of Medical, Medicine and Health Sciences*. 2007, **00**(6). Dostupné z: doi:https://doi.org/10.5281/zenodo.1329290
- [57] MITRIKOVÁ, Andrea. *Vliv parametrů vysokofrekvenční oscilační ventilace na regionální distribuci dynamické hyperinflace plic*. Kladno, 2018. Bakalářská práce. Fakulta biomedicínského inženýrství, České vysoké učení technické v Praze. Vedoucí práce Václav Ort
- [58] EYUBOGLU, B M a B H BROWN. Methods of cardiac gating applied potential tomography. *Clinical Physics and Physiological Measurement* [online]. 1988, **9**(4), 43-48 [cit. 2023-03-20]. ISSN 0143-0815. Dostupné z: doi:10.1088/0143-0815/9/4A/008

- [59] PULLETZ, Sven, Huibert R van GENDERINGEN, Gunnar SCHMITZ, Günther ZICK, Dirk SCHÄDLER, Jens SCHOLZ, Norbert WEILER a Inez FRERICHS. Comparison of different methods to define regions of interest for evaluation of regional lung ventilation by EIT. *Physiological Measurement*. 2006, **27**(5), 115-127. ISSN 0967-3334. Dostupné z: doi:10.1088/0967-3334/27/5/S10
- [60] CONSTANTIN, Jean-Michel, Sebastien PERBET, Julie DELMAS a Emmanuel FUTIER. Electrical impedance tomography: so close to touching the holy grail. *Critical Care*. 2014, **18**(4), 164-. ISSN 1364-8535. Dostupné z: doi:10.1186/cc13979

Seznam obrázků

OBRÁZEK 1: NÁHRADNÍ ELEKTRICKÉ SCHÉMA BUŇKY, INSPIROVÁNO [43].....	15
OBRÁZEK 2: SCHÉMA ZAPOJENÍ ANIMÁLNÍHO EXPERIMENTU	20
OBRÁZEK 3: FÁZE EXPERIMENTU A PROVÁDĚNÉ INTERVENCE.	21
OBRÁZEK 4: SIGNÁLY VYHODNOCOVANÉ PŘI MĚŘICÍM A KALIBRAČNÍM MANÉVRU:.....	21
OBRÁZEK 5: KRABICOVÝ GRAF VÝSLEDKŮ NAMĚŘENÉ DYNAMICKÉ HYPERINFLACE A DYNAMICKÉ HYPOINFLACE.	26
OBRÁZEK 6: REGRESNÍ ANALÝZA VZTAHU MEZI VELIKOSTÍ DH_{EIT} A DH_{PES}	26
OBRÁZEK 7: BLAND-ALTMANŮV GRAF S VYZNAČENÝM 95% KONFIDENČNÍM INTERVALEM MEZI DH_{EIT} A DH_{PES}	27
OBRÁZEK 8: PRŮBĚHY MĚŘENÝCH SIGNÁLŮ PŘI TESTOVACÍM MANÉVRU INJEKCE VYPOČTENÉHO OBJEMU VZDUCHU Z PŘEDCHOZÍHO MĚŘICÍHO A KALIBRAČNÍHO MANÉVRU.	27
OBRÁZEK 9: ZMĚNY VELIKOSTI DYNAMICKÉ HYPERINFLACE A DYNAMICKÉ HYPOINFLACE PŘI $I: E$ 1:1 A 1:2 V ZÁVISLOSTI NA NASTAVENÉM mP_{AW} U KONKRÉTNÍCH ZVÍŘAT.	30
OBRÁZEK 10: HRUDNÍ RTG SNÍMKY PROVEDENÉ PŘI $I: E$ 1:1 (VLEVO) A $I: E$ 1:2 (VPRAVO) PŘI mP_{AW} 18 CMH ₂ O.	33
OBRÁZEK 11: TYPICKÝ PRŮBĚH SIGNÁLŮ PŘI POKUSU O PROVEDENÍ MĚŘICÍHO A KALIBRAČNÍHO MANÉVRU BEZ POUŽITÍ DEMAND FLOW SYSTÉMU. KALIBRAČNÍ FÁZE MANÉVRU SE SKLÁDÁ Z UZAVŘENÍ RS, INJEKCE 60 ML VZDUCHU A OTEVŘENÍ RS. .	34
OBRÁZEK 12: SCHÉMA MĚŘENÍ VLIVU VYBRANÝCH PARAMETRŮ VENTILACE NA VELIKOST DYNAMICKÉ HYPERINFLACE A DYNAMICKÉ HYPOINFLACE S LABORATORNÍMI MODELÝ SE SYMETRICKÝMI A ASYMETRICKÝMI PRŮTOČNÝMI ODPORY DÝCHACÍCH CEST	36
OBRÁZEK 13: PRINCIP FUNKCE REZISTORU S LIMITACÍ EXPIRAČNÍHO PRŮTOKU. NA OBRÁZKU VPRAVO JE STAV PŘI INSPIRIU, NA OBRÁZKU VLEVO JE STAV PŘI	37
OBRÁZEK 14: VELKOSTI DYNAMICKÉ HYPERINFLACE LABORATORNÍCH MODELŮ V ZÁVISLOSTI ΔP PŘI $I: E$ 1:1.	40
OBRÁZEK 15: VELKOSTI DYNAMICKÉ HYPOINFLACE LABORATORNÍCH MODELŮ V ZÁVISLOSTI NA ΔP PŘI $I: E$ 1:2.	40
OBRÁZEK 16: VZTAH VELIKOSTI DYNAMICKÉ HYPERINFLACE V ZÁVISLOSTI NA ΔP PRO mP_{AW} 12, 18 A 24 CMH ₂ O PŘI $I: E$ 1:1 S VYZNAČENÝM 95% KONFIDENČNÍM INTERVALEM.	41
OBRÁZEK 17: VZTAH VELIKOSTI DYNAMICKÉ HYPOINFLACE V ZÁVISLOSTI NA ΔP PRO mP_{AW} 12 CMH ₂ O, 18 CMH ₂ O A 24 CMH ₂ O PŘI $I: E$ 1:2 S VYZNAČENÝM 95% KONFIDENČNÍM INTERVALEM.	42
OBRÁZEK 18: KOMBINOVANÝ GRAF VLIVU ΔP NA TLAKOVÝ GRADIENT MEZI mP_{ALV} A mP_{AW} PŘI $I: E$ 1:1 A DVOU ÚROVNÍCH mP_{AW} 12 A 18 CMH ₂ O S 95% KONFIDENČNÍMI INTERVALY.	45
OBRÁZEK 19: KOMBINOVANÝ GRAF VLIVU ΔP NA TLAKOVÝ GRADIENT MEZI mP_{ALV} A mP_{AW} PŘI $I: E$ 1:2 A DVOU ÚROVNÍCH mP_{AW} 12 A 18 CMH ₂ O S 95% KONFIDENČNÍMI INTERVALY.	45
OBRÁZEK 20: VLIV SRDEČNÍ AKTIVITY NA mZ_{EIT} A mP_{ES}	49
OBRÁZEK 21: SROVNÁNÍ REGIONÁLNÍHO ROZLOŽENÍ TLAKOVÉHO GRADIENTU MEZI mP_{ALV} A mP_{AW} PŘI DYNAMICKÉ HYPERINFLACI A REGIONÁLNÍHO ROZLOŽENÍ ZMĚNY BIOIMPEDANCE ZPŮSOBENÉ DYNAMICKOU HYPERINFLACÍ PŘI NASTAVENÍ $I: E$ 1:1.	52

OBRÁZEK 22: SROVNÁNÍ REGIONÁLNÍHO ROZLOŽENÍ TLAKOVÉHO GRADIENTU MEZI mP_{ALV} A mP_{AW} PŘI DYNAMICKÉ HYPOINFLACI A REGIONÁLNÍHO ROZLOŽENÍ ZMĚNY BIOIMPEDANCE ZPŮSOBENÉ DYNAMICKOU HYPOINFLACÍ PŘI NASTAVENÍ $I:E$ 1:2..... 52

Příloha A – Seznam publikací autora souvisejících s tématem disertační práce

Časopisecké články

ORT, Václav a Karel ROUBÍK. Electrical Impedance Tomography Can Be Used to Quantify Lung Hyperinflation during HFOV: The Pilot Study in Pigs. *Diagnostics*. 2022, **12**(9), 2081. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.3390/diagnostics12092081>

ORT, Václav a Karel ROUBÍK. Effect of Inspiratory-to-Expiratory Time Ratio and Amplitude of Oscillations in the Development and Magnitude of Dynamic Hyperinflation and Hypoinflation of Lungs During HFOV. *Lékař a technika - Clinician and Technology*. 2023, **52**(2). ISSN 0301-5491

Konferenční příspěvky

ORT, Václav a Lukáš KONUPKA. The Effects of Expiratory Flow Limitation and Different Inspiratory and Expiratory Airway Resistances on Dynamic Hyperinflation of the Lungs: A Bench Study. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018*. Singapore: Springer Singapore, 2019, 2019-05-30, s. 823-827. IFMBE Proceedings. ISBN 978-981-10-9034-9. Dostupné z: doi:[10.1007/978-981-10-9035-6_152](https://doi.org/10.1007/978-981-10-9035-6_152)

ORT, Václav a Karel ROUBÍK. Development of dynamic hyperinflation and dynamic hypoinflation during HFOV and their measurement using Electrical Impedance Tomography. In: *33rd Annual Conference On High Frequency Ventilation and Critical Care*. Snowbird, Utah, USA, 2016

- Získáno ocenění **19th John Haven Emerson award**

ORT, Vaclav a Karel ROUBIK. The Effect of Dynamic Hypoinflation during High Frequency Oscillatory Ventilation in an in Vitro Model of the Respiratory System. In: *5 th IEEE International Conference on E -Health and Bioengineering*. Iasi, Romania: IEEE, 345 E 47TH ST, NEW YORK, NY 10017 USA, 2015. ISBN 978-1-4673-7545-0

- Získáno ocenění **Special Prize of the Faculty of Medical Bioengineering**

Příloha B – Dokumentace animálních experimentů a povolení odbornou komisí

ŽÁDOST O SCHVÁLENÍ PROJEKTU POKUSŮ

podle § 16a zákona č. 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání, ve znění pozdějších předpisů

1.	Identifikační údaje uživatele pokusných zvířat		
	<i>Žadatel - název právnické osoby nebo jméno, popřípadě jména, a příjmení fyzické osoby, která provozuje zařízení</i>		
	Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta		
	IČ, bylo-li přiděleno	00216208	Registrační číslo hospodářství ¹⁾ CZ 11760229
	Adresa sídla nebo místa podnikání žadatele (včetně PSČ a okresu)		
	Kateřinská 32, 121 08 Praha 2		
	Adresa místa, kde hodlá vykonávat uživatel pokusných zvířat svoji činnost, včetně přesného umístění, názvu, případně jiného označení jednotlivých prostor, kde má být činnost prováděna; pokud má být na základě žádosti v rozhodnutí stanoveno, že je možno používat pokusná zvířata i mimo zařízení, uveďte žadatel specifikaci místa, kde bude činnost prováděna, zejména zda bude činnost prováděna ve volné přírodě a na jakém území (nehodící se vymažte)		
	Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, 120 00 Praha 2		
	<ul style="list-style-type: none"> Centrum pro experimentální biomodely U nemocnice 5, Praha 2 - uzavřený komplex místností č.1 až 37, 39 a 40v suterénu budovy U nemocnice 3, Praha 2 - suterén, místnosti 54, 55, 57, 59, 61 a 62 Albertov 4, Praha 2 - suterén, místnosti 2001, 2004 - 2020, 1072 - 1074, 1078 - 1080 Ústav imunologie a mikrobiologie, Studničkova 7, Praha 2 – laboratoř č. 2014, 1030, 1032, 1033, 1034, 1035 Fyziologický ústav, Albertov 5, Praha 2, učebny 0014, 0015, 0017, 0018, 0027, 0028, laboratoře 2024, 2031, 2019, 1032, 0115 		
	Statutární orgán žadatele- titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení		
	Prof. MUDr. Aleksí Šedo, DrSc.		
	Osoba zmocněná k zastupování žadatele ve správním řízení- titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení		
	Martin Just		
	Adresa pro doručování		
	Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Kateřinská 32, 121 08 Praha 2		
Telefon	E-mail	Datová schránka	
224 964 160	mjust@lf1.cuni.cz		
Číslo jednací a spisová značka rozhodnutí o udělení oprávnění k používání pokusných zvířat a doba jeho platnosti			
Sp. zn.: 16OZ25380/2013-17214; č.j.: 70030/2013-MZE-17214			
2.	SEZNAM OSOB, KTERÉ SE NA PROJEKTU POKUSŮ PODÍLEJÍ		
	Vedoucí projektu pokusů -titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení a číslo osvědčení podle § 15d odst. 3 nebo § 15e odst. 1 zákona č. 246/1992 Sb.		
	Mikuláš Mlček, MUDr, číslo osvědčení: CZU 1079/07		
	Zástupce vedoucího projektu pokusů, je-li ustanoven -titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení a číslo osvědčení podle § 15d odst. 3 nebo § 15e odst. 1 zákona č. 246/1992 Sb.		
	není stanoven		
	Osoba odpovědná za péči o pokusná zvířata -titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení a číslo osvědčení podle § 15d odst. 3 nebo § 15e odst. 1 zákona č. 246/1992 Sb.		
	Prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc., osvědčení č.: 0204/99-V8		
	Určený veterinární lékař, příp. kvalifikovaný odborník - titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení; u kvalifikovaného odborníka uveďte rovněž číslo osvědčení podle § 15d odst. 3 nebo § 15e odst. 1 zákona č. 246/1992 Sb.		
	MVDr. Alena Černá, MVDr. Alena Černá, CZU 674/03		
	Osobní údaje statutárního orgánu, který je odpovědný za dodržování zákonač. 246/1992 Sb. - titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení, datum a místo narození		
	Prof. MUDr. Aleksí Šedo, DrSc., 18.6.1961, Helsinky, Finsko		
	Osoba, která řídí činnost odborné komise pro zajišťování dobrých životních podmínek pokusných zvířat -titul, jméno, popřípadě jména, a příjmení a číslo osvědčení podle § 15d odst. 3 nebo § 15e odst. 1 zákonač. 246/1992 Sb.		
	Doc. MUDr. Drahomíra Křenová, CSc., osvědčení č.: 0198/99-V8		
	Ostatní osoby -tituly, jména, příjmení a čísla osvědčení podle § 15d odst. 3 nebo § 15e odst. 1 nebo § 15d odst. 4 nebo § 15e odst. 2 zákona č. 246/1992 Sb.		
	Jana Bortelová, Ing. c. 0182/99-V8 Otomar Kittnar, Prof. MUDr, CSc., CZ 00230 Vladimír Hrachovina, MUDr., CSc. číslo osvědčení: 0189/99-V8 Tereza Vavříková, AF 810		

3.	Název projektu pokusů, úkolu studie, případně označení grantu Vliv vysokofrekvenční oscilační ventilace na hemodynamické a metabolické parametry v podmínkách experimentálního modelu ARDS.
4.	Původ pokusných zvířat Zemědělská společnost Kosova Hora, a.s., RČH 21031647, 21031636 AGRO Jesenice, farma Radějovice, RČH 21045103, Ústav živočišné fyziologie AVČR, RČH 21760006
	Význam a zdůvodnění používání pokusných zvířat, včetně jejich odhadovaného počtu, druhů a stadií vývoje Podrobnější poznání patofyziologie vysokofrekvenční ventilace je třeba záznam řady invazivně získaných parametrů (hemodynamika, PV křivky komory, respirační tlaky vč. mediastinálního či pleurálního, opakované nebo kontinuální vzorkování krve), které není možné získat z klinických dat, od dobrovolníků ani mechanických nebo matematických modelů. Modelové ARDS musí mít definovaný rozsah a průběh měření musí sledovat přesný protokol, což není možné v klinických podmínkách zajistit, jelikož v těchto akutních stavech nemůže být léčebná strategie podřízena experimentálnímu protokolu. Vzhledem k potenciálnímu klinickému dopadu na kriticky nemocné všech věkových skupin včetně novorozenců považují navrhovatelé použití biomodelů za zdůvodněné. Biomodel: prase domácí, typicky 45 kg - dospívající jedinec. Odhadovaný počet 46 zvířat (3 skupiny po 12, až 10 pilotních experimentů pro zavedení různých modelů ARDS vč. titrace stupně postižení)
	Význam a zdůvodnění pokusů Studie poskytne teoretické znalosti o plicní ventilaci v podmínkách akutního selhání plicních funkcí (ARDS), což je velmi závažný, život bezprostředně ohrožující stav. Nastává v důsledku některých plicních i mimoplicních onemocnění (ptačí chřipka, sepse, po protrahované zástavě a další), které postihují všechny věkové skupiny vč. novorozenců. Pro udržení výměny plynů je nezbytné použití agresivních ventilačních režimů, případně mimotělní oxygenaci a oběh, což je metoda nesoucí další závažná rizika (krvácení, tromboembolie). Vysokofrekvenční ventilace představuje terapeutickou možnost, jak udržet oxygenaci u velmi těžkých forem ARDS bez nutnosti mimotělního oběhu.
5.	Uplatnění metod v zájmu nahrazení a omezení používání pokusných zvířat a šetrného zacházení s nimi Jsou aplikovány všechny základní principy RRR. Řešení projektu bude probíhat ve třech rovinách: teoretické, technické a experimentální. V teoretické části bude provedena detailní analýza dostupných studií s cílem přesně specifikovat protokol a monitorované parametry, a minimalizovat tak případnou nutnost soubor doplňovat (Reduction). V technické části budou extenzivně testovány nové monitorovací systémy na mechanickém modelu, aby byla zkrácena výuková křivka a maximálně snížena pravděpodobnost nevytěžnosti experimentů pro technické limitace (Reduction, Replacement). Experimentální část bude zahrnovat extenzivní monitorování vnitřního prostředí včetně metabolického obratu a hloubky anestezie, které umožní okamžitou úpravu analgosedace (Refinement).
6.	Plánované použití znecitlivění, prostředků snižujících bolest nebo jiných metod tlumících bolest Výkon v chirurgické analgosedaci (anestetikum, opiát) za stálého monitorování reflexů (korneální, fotoreakce, bolest) a elektrické aktivity mozku (BIS). Úvod do anestezie je prováděn až po premedikaci.
7.	Případné omezení a zmírnění všech forem utrpení pokusných zvířat od narození po smrt a zabránění tomuto utrpení Udržování pohody ve stájích (teplota, vlhkost, osvit, hračky), denní údržba a kontroly prostředí. Omezení izolace jednotlivých zvířat. Všechny invazivní výkony jsou prováděny v anestezii po premedikaci. Usmrcení v hluboké anestezii běžnými zákonnými metodami.
8.	Používání hledisek humánního zacházení s pokusnými zvířaty Veškeré postupy s výjimkou navození experimentálního poškození respiračních funkcí jsou prováděny analogicky humánní medicíně. Většina používaných přístrojů jsou lékařské přístroje akreditované pro klinické použití.
9.	Pokusné nebo pozorovací strategie a statistický plán pro minimalizaci počtu pokusných zvířat, jejich bolesti, utrpení a strachu a případného dopadu na životní prostředí Z každého experimentu jsou po celou dobu kontinuálně zaznamenávána a archivována veškerá měřitelná data i nad rámec primárních cílů studie a i v době mimo vlastní měření (tedy během přípravy, baseline, zotavení apod.). Tyto záznamy jednak dovolují zpětně ověřit podmínky měření, poskytují odpovědi na dotazy recenzentů a především umožňují provádění řady post hoc analýz bez potřeby experimenty opakovat. Významně tak přispívají k redukci počtu experimentálních zvířat a maximální výtěžnosti proběhlých studií.
10.	Opětné použití pokusných zvířat (je-li s ním počítáno) a jeho kumulativní dopad na daná pokusná zvířata Není uvažováno
11.	Navrhované klasifikace závažnosti pokusů <i>Odpovídající zařazení označte křížkem (x) do prázdného políčka</i> <input checked="" type="checkbox"/> pokusy, při nichž již pokusné zvíře nenabude vědomí <input type="checkbox"/> Mírné <input type="checkbox"/> Střední <input type="checkbox"/> Závažné
12.	Zabránění případnému neodůvodněnému opakování pokusů Opakování není možné (experiment je zakončen eutanazií)

13.	Podmínky umístění a chovu pokusných zvířat a péče o ně V souladu se zákonnými předpisy: Bezprostředně před experimentem v kovoboém bou: Box je zhotoven z kovové konstrukce o podlahové ploše více než 2 m ² (2.1 délka x 1 šířka x 1 výška stěny). Podlaha je protiskluzová a snadno omyvatelná. Během studie umístění na experimentálním operačním sále.	
14.	Metody usmrcování pokusných zvířat <i>Odpovídající metody označte křížkem (x) do prázdného políčka</i>	
	x	předávkování anestetikem
		upoutaný projektil
		oxid uhličitý
		zlomení vazů
		tupý úder do hlavy
		oddělení hlavy od trupu
		omráčení elektrickým proudem
		inertní plyny (Ar, N)
		zastřelení volným projektilem odpovídající střelnou zbraní a střelivem
15.	Datum 18.7.2014	Razítko a podpis žadatele

<i>Tuto tabulku vyplňuje státní orgán příslušný ke schvalování projektů pokusů</i>	
Razítko a podpis státního orgánu příslušného ke schvalování projektů pokusů	

Nedílnou součástí žádosti je návrh projektu pokusů (viz níže), včetně písemného stanoviska odborné komise pro zajišťování dobrých životních podmínek pokusných zvířat k předloženému projektu pokusů.

Přílohy žádosti:

- netechnické shrnutí projektu pokusů,
- doložení kvalifikace (kopie potřebných dokladů) vedoucího a zástupce vedoucího projektu pokusů
- veterinární podmínky pro provádění pokusů na pokusných zvířatech stanovené příslušnou krajskou veterinární správou v případech uvedených v jiném právním předpise (zákon č. 166/1999 Sb., vet. zákon). **Netýká se fakultních řešitelů.** Mimofakultní řešitelé musí žádat MěVS o stanovení těchto podmínek (termín vyřízení je do 30 dnů)

Upozornění pro žadatele o schválení projektů pokusů, aby neopomněli při žádostech o grantové projekty zahrnout do finančních požadavků také dostatečné množství prostředků na laboratorní zvířata.

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. lékařská fakulta

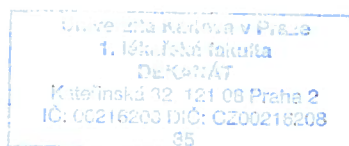
Děkanát - Kateřinská 32, 121 08 Praha 2



Vyjádření odborné komise pro práci s pokusnými zvířaty

Odborná komise Univerzity Karlovy v Praze, 1. lékařské fakulty projednala projekt pokusů – název projektu: „Vliv vysokofrekvenční oscilační ventilace na hemodynamické a metabolické parametry podmínkách experimentálního modelu ARDS.“ předložený MUDr. Mikulášem Mlčkem a vyslovila souhlas s použitím pokusných zvířat.

Doc. MUDr. Drahomíra Křenová, CSc.
předsedkyně odborné komise



V Praze : 27. března 2013

TELEFON
224 968 147

IČ
00216208

DIČ
CZ00216208

E-MAIL
drahomira.krenova@lf1.cuni.cz

Příloha C – Ocenění *19th John Haven Emerson award*

Získané za prezentaci metody měření dynamické hyperinflace a dynamické hypoinflace před plénem lékařů používajících HFOV ve své praxi na konferenci *The 33rd Annual Conference on High Frequency Ventilation and Critical Care of Infants, Children & Adults ve Snowbird, USA*.

Příspěvek:

ORT, Václav a Karel ROUBÍK. Development of dynamic hyperinflation and dynamic hypoinflation during HFOV and their measurement using Electrical Impedance Tomography. In: *33rd Annual Conference On High Frequency Ventilation and Critical Care*. Snowbird, Utah, USA, 2016



NINETEENTH ANNUAL
JOHN HAVEN EMERSON AWARD
"JACK"

SCIENTIST INVENTOR TEACHER
VISIONARY HUMANITARIAN

Presented to
VACLAV ORT, ME

MARCH 31, 2016

Příloha D – Ocenění *Special Prize of the Faculty of Medical Bioengineering*

Získané za prezentaci výsledků měření provedených na laboratorních modelech respirační soustavy na konferenci *5th IEEE International Conference on E-Health and Bioengineering*.

Příspěvek:

ORT, Vaclav a Karel ROUBIK. The Effect of Dynamic Hypoinflation during High Frequency Oscillatory Ventilation in an in Vitro Model of the Respiratory System. In: *5th IEEE International Conference on E-Health and Bioengineering*. Iasi, Romania: IEEE, 345 E 47TH ST, NEW YORK, NY 10017 USA, 2015. ISBN 978-1-4673-7545-0



GRIGORE T. POPA UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
IAȘI, ROMANIA

THE ROMANIAN SOCIETY FOR MEDICAL BIOENGINEERING
IAȘI, ROMANIA



The Scientific Committee of the IEEE International
E-HEALTH AND BIOENGINEERING

has the pleasure to offer

SPECIAL PRIZE OF THE FACULTY OF MEDICAL BIOENGINEERING

To **Vaclav Ort, Karel Roubik**

For their paper

The Effect of Dynamic Hypoinflation during High Frequency Oscillatory Ventilation in an Vitro Model of the Respiratory System

Prof. Hariton COSTIN
General Chair of EHB 2015

Iași, Romania, November 19th – 21st, 2015