ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

Fakulta biomedicínského inženýrství
Katedra biomedicínské techniky

Vliv středního tlaku vysokofrekvenční oscilační ventilace na tlak a objem levé srdeční komory

Effect of the mean airway pressure in high-frequency oscillatory ventilation upon pressure and volume of left heart ventricle

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studijní program:	Biomedicínská a klinická technika
Studijní obor:	Biomedicínský inženýr

Autor práce:	Bc. Anzhelika Kamkina
Vedoucí práce:	Doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.

Kladno, květen 2018

České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství

Katedra biomedicínské techniky | Akademický rok: 2017/2018

Zadání diplomové práce

Student: **Anzhelika Kamkina**

Studijní obor: Biomedicínský inženýr

Téma: **Vliv středního tlaku vysokofrekvenční oscilační ventilace na tlak a objem levé srdeční komory**

Téma anglicky: Effect of the mean airway pressure in high-frequency oscillatory ventilation upon pressure and volume of left heart ventricle

Zásady pro vypracování:

Analyzujte tlakové a objemové signály z levé srdeční komory změřené při animálním experimentu. Zhodnoťte vliv středního tlaku vysokofrekvenční oscilační ventilace činnost levé srdeční komory. Popište závislost pro animální model zdravé plíce a model ARDS. Výsledky statisticky vyhodnoťte.

Seznam odborné literatury:

[1] J. JANE PILLOW, MALCOLM H. WILKINSON, HEATHER L. NEIL and C. ANDREW RAMSDEN, In Vitro Performance Characteristics of High-Frequency Oscillatory Ventilators , Am. J. Respir. Crit. Care Med. , ročník 164, číslo 6, 2001, Září, 1019-1024 s.
[2] Walter Boron, Emile L. Boulpaep, Textbook of Medical Physiology, ed. 2nd, Elsevier, 2009, ISBN 978-1-4160-3115-4
[3] Bates J., Lung mechanics: An inverse modeling Approach, ed. 1st, Cambridge University Press, 2009, ISBN 0-521-50960-2

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

Konzultant: Ing. Jan Matějka

Zadání platné do: 20.09.2019

..... vedoucí katedry / pracoviště

..... děkan

V Kladně dne 19.02.2018

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Vliv středního tlaku vysokofrekvenční oscilační ventilace na tlak a objem levé srdeční komory“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k závěrečné zprávě.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu §60 Zákona č.121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon).

V Kladně dne 16. května 2018

.....

podpis

Poděkování

Děkuji svému vedoucímu doc. Ing. Martinu Rožánkovi, Ph.D. za odborné vedení diplomové práce, trpělivou pomoc a cenné rady. Mé poděkování patří též za spolupráci MUDr. Mikuláši Mlčkovi, Ph.D. a jeho týmu z Fyziologického ústavu 1. LF UK za hladký průběh animálních experimentů a užitečné informace při zpracování.

Abstrakt

Diplomová práce se zabývá analýzou vlivu středního tlaku (CDP) vysokofrekvenční oscilační ventilace na tlak a objem levé srdeční komory. Cílem práce bylo navrhnout metodu pro určení hraniční hodnoty středního distenzního tlaku, jejíž překročení by způsobilo omezení kardiovaskulárního řečiště. Analýza byla provedena na datech získaných v průběhu animálních experimentů u prasat domácích při HFOV ($n = 12$). Data byla vyhodnocena před a po provedení plicní laváže, která simulovala stav ARDS.

Bylo potvrzeno, že změna hodnot CDP má vliv na činnost levé srdeční komory. Bylo prokázáno, že při zvyšování středního tlaku v dýchacích cestách dochází k omezení tepové práce (SW) levé komory. Byly porovnávány mezní hodnoty CDP, které by byly optimální z hlediska hemodynamické stability subjektu, s hodnotami CDP, nastavenými podle oxygenace organismu. Bylo zjištěno, že u subjektů s ARDS by mohlo při nastavování hodnot CDP podle stavu oxygenace dojít k významnému překročení rozsahu hodnot CDP, které jsou bezpečné z hlediska vlivu na kardiovaskulární systém. Byla zjištěna vysoká míra korelační závislosti signálů centrálního žilního tlaku a středního tlaku v plicnici a průběhu CDP.

Klíčová slova: střední tlak v dýchacích cestách, syndrom akutní dechové tísně, levá srdeční komora, tepová práce, hemodynamika, vysokofrekvenční oscilační ventilace, animální experiment

Abstract

This master's thesis deals with the effect of mean airway pressure in high-frequency oscillatory ventilation upon pressure and volume of left heart ventricle. The aim of the thesis was to propose a method for determining the limit value of continious distending pressure, the exceeding of which would have negative influence on the cardiovascular system. The analysis was performed on data obtained during animal experiments involving domestic pigs on HFOV ($n = 12$). Data was evaluated before and after the pulmonary lavage that simulated ARDS.

It has been confirmed that the change of *CDP* has an effect on the function of the left heart ventricle. It has been shown that increasing of the mean airway pressure causes a drop of the stroke work *SW* of the left ventricle. The *CDP* limit values that would be optimal for the subject's hemodynamic stability were compared with the *CDP* values adjusted according to the organism's oxygenation. It has been found that setting the *CDP* values according to the arterial partial pressure of oxygen could significantly exceed the range of *CDP* values, which do not have negative effect on the cardiovascular system. A high degree of correlation between the central venous pressure, the mean pulmonary artery pressure and the *CDP* was found.

Keywords: continuous distending pressure, acute respiratory distress syndrome, left heart ventricle, stroke work, hemodynamics, high-frequency oscillatory ventilation, animal experiment

Obsah

Úvod **1**

1 Teoretický základ **3**

1.1 Syndrom akutní dechové tísně 3

1.2 Umělá plicní ventilace 4

1.2.1 Vysokofrekvenční oscilační ventilace 4

1.2.2 Střední distenzní tlak 5

1.3 Hemodynamické parametry 6

1.3.1 Křivka tlak-objem levé srdeční komory 6

1.3.2 Centrální žilní tlak 8

1.3.3 Tlak v plicnici 9

1.3.4 Parciální tlak kyslíku v arteriální krvi 10

2 Přehled současného stavu **11**

2.1 Cíle práce 14

3 Metody **15**

3.1 Příprava a průběh animálních experimentů 15

3.2 Technické zajištění experimentu a sběr dat 18

3.2.1 Vysokofrekvenční oscilační ventilátor Sensor Medics 3100B 19

3.2.2 Systém iMon 21

3.2.3 Pacientský monitor Nihon Kohden 21

3.2.4 Analyzátor krevních plynů CDI 21

3.2.5 PV katétr 22

3.2.6 Software pro sběr a analýzu dat LabChart 22

3.3 Zpracování dat 23

3.3.1 Předzpracování naměřených dat 24

3.3.2 Analýza PV smyček v prostředí LabChart 25

3.3.3 Filtrace signálů 26

3.3.4 Detekce zlomové hodnoty *CDP* 29

3.3.5 Vyhodnocení dat 32

4 Výsledky **34**

4.1 Analýza PV smyček 34
4.2 Mezní hodnoty *CDP*, zjištěné z průběhu parametru *SW* 36
4.3 Procentuální změna parametru *SW* v bodě mezního *CDP* 39
4.4 Mezní hodnoty *CDP*, zjištěné z průběhu parametru P_aO_2 40
4.5 Závislost *CVP*, *mPAP* na změně *CDP* 43

5 Diskuse **45**
5.1 Analýza PV smyček 45
5.2 Mezní hodnoty *CDP*, zjištěné z průběhu parametru *SW* 46
5.3 Procentuální změna parametru *SW* v bodě mezního *CDP* 47
5.4 Mezní hodnoty *CDP*, zjištěné z průběhu parametru P_aO_2 48
5.5 Závislost *CVP*, *mPAP* na změně *CDP* 48

Závěr **51**

Literatura **52**

Seznam příloh **60**

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
$\boldsymbol{ABP}$	mmHg	Arteriální krevní tlak (*Arterial Blood Pressure*)
$\boldsymbol{CDP}$	cmH_2O	Střední distenzní tlak (*Continuous Distending Pressure*)
$\boldsymbol{CDP}_{p_{aO_2}}$	cmH_2O	Kritická hodnota *CDP* podle P_aO_2
$\boldsymbol{CDP}_{SW}$	cmH_2O	Kritická hodnota *CDP* podle parametru *SW*
$\boldsymbol{CI}$	$l \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$	Srdeční index (*Cardiac Index*)
$\boldsymbol{CO}$	l/min	Srdeční výdej (*Cardiac Output*)
$\boldsymbol{CVP}$	mmHg	Centrální žilní tlak (*Central Venous Pressure*)
$\boldsymbol{DPAP}$	mmHg	Diastolický tlak v plicnici(*Diastolic Pulmonary Artery Pressure*)
$\boldsymbol{EDP}$	mmHg	Tlak v srdeční komoře na konci diastoly
$\boldsymbol{EDV}$	ml	Objem srdeční komory na konci diastoly
$\boldsymbol{ESP}$	mmHg	Tlak v srdeční komoře na konci systoly
$\boldsymbol{ESV}$	ml	Objem srdeční komory na konci systoly
$\boldsymbol{EtCO_2}$	mmHg	Parciální tlak CO_2 ve vydechovaném vzduchu
$\boldsymbol{F_iO_2}$	–	Frakce kyslíku v inspirační směsi
$\boldsymbol{f}_{vz}$	Hz	Vzorkovací frekvence
$\boldsymbol{HR}$	tep/min	Tepová frekvence (*Heart Rate*)
$\boldsymbol{MAP}$	mmHg	Střední arteriální tlak (*Mean Arterial Pressure*)
$\boldsymbol{mPAP}$	mmHg	Střední tlak v plicnici (*Mean Pulmonary Arterial Pressure*)
$\triangle \boldsymbol{P}$	cmH_2O	Amplituda tlakových oscilací
$\boldsymbol{p}_{ART}$	mmHg	Krevní tlak ve femorální tepně
$\boldsymbol{p}_{AW}$	cmH_2O	Tlak v dýchacích cestách
$\boldsymbol{p}_{es}$	mmHg	Esophageální tlak
$\boldsymbol{P}_{LV}$	mmHg	Tlak levé srdeční komory
$\boldsymbol{p}_{max}$	mmHg	Maximální tlak v levé srdeční komoře
$\boldsymbol{p}_{mean}$	mmHg	Střední tlak v levé srdeční komoře
$\boldsymbol{P_aCO_2}$	mmHg	Parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi
$\boldsymbol{P_aO_2}$	mmHg	Parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
$\boldsymbol{PAP}$	mmHg	Tlak v plicnici (*Pulmonary Arterial Pressure*)

Symbol	Jednotka	Význam
$\boldsymbol{p}\mathbf{H}$	–	Vodíkový exponent
$\boldsymbol{q}_{car}$	ml/min	Průtok krve v a.carotis
$\boldsymbol{q}_{ECMO}$	ml/min	Průtok v extrakorporálním krevním oběhu
$\boldsymbol{S}_a\mathbf{O}_2$	%	Saturace arteriální krve kyslíkem
$\boldsymbol{SPAP}$	mmHg	Systolický tlak v plicnici (*Systolic Pulmonary Artery Pressure*)
$\boldsymbol{S}_p\mathbf{O}_2$	%	Saturace periferních tkání kyslíkem
$\boldsymbol{SV}$	ml	Tepový objem (*Stroke Volume*)
$\boldsymbol{SW}$	mmHg·ml	Tepová práce (*Stroke Work*)
$\boldsymbol{t}$	°C	Teplota
$\boldsymbol{V}_{LV}$	ml	Objem levé srdeční komory
$\boldsymbol{V}_{min}$	ml	Minimální objem levé srdeční komory

Seznam zkratek

ARDS	Syndrom akutní dechové tísně (*Acute Respiratory Distress Syndrome*)
ARO	Anesteziologicko-resuscitační oddělení
EDPVR	Vztah tlaku a objemu na konci diastoly (*End-Diastolic Pressure-Volume Relationship*)
EIT	Elektrická impedanční tomografie
EKG	Elektrokardiogram
ESPVR	Vztah tlaku a objemu na konci systoly (*End-Systolic Pressure-Volume Relationship*)
HFOV	Vysokofrekvenční oscilační ventilace (*High-Frequency Oscillatory Ventilation*)
JIP	Jednotka intenzivní péče
PEEP	Positivní tlak na konci výdechu (*Positive End-Expiratory Pressure*)
PV	Tlak-objem (*Pressure-Volume*)
PVA	Plocha tlak-objem (*Pressure-Volume Area*)
RVEDA/LVEDA	Poměr plochy pravé a levé komory na konci diastoly (*Right over left ventricular end diastolic area*)
UPV	Umělá plicní ventilace
VAP	Pneumonie ventilovaných nemocných (*Ventilator-Associated Pneumonia*)
VILI	Poškození plic způsobené umělou plicní ventilací (*Ventilator Induced Lung Injury*

Úvod

Dýchání je významný fyziologický proces, který zajišťuje normální průběh metabolických dějů živých organismů. Dýchání přispívá k udržení homeostázy, přijímání kyslíku z prostředí (oxygenaci) a uvolňování metabolického produktu organismu oxidu uhličitého v plynném stavu (ventilaci).

Řada onemocnění plic a dýchacích cest může způsobovat dýchací potíže nebo dokonce znemožnit proces dýchání. Syndrom akutní dechové tísně je jedním z hlavních klinických problémů v respirační medicíně na celém světě, který má poměrně vysokou morbiditu a mortalitu [1, 2]. Syndrom akutní dechové tísně (ARDS, z angl. *Acute Respiratory Distress Syndrome*) je akutní forma postižení plic, způsobená zánětem různé povahy. Výsledkem zánětlivé reakce je prodloužení difuzní dráhy pro krevní plyny a hromadění tekutiny v plicích. Důležitou součásti léčby je ventilační podpora pro udržování dostatečné oxygenace organismu [3].

Umělá plicní ventilace je základní metodou využívanou pro podporu pacientů s ARDS, která slouží k překlenutí těžké respirační insuficience. Cílem umělé plicní ventilace při ARDS je otevření alveolů, ventilace provzdušněných oblastí plic a předcházení jejich opětovnému kolapsu. V důsledku snížené poddajnosti plic a nehomogenity plicní tkáně může při konvenční umělé plicní ventilaci dojít k poškození plicního parenchymu jak vysokým transpulmonálním tlakem, tak i velkým dechovým objemem [4].

Jednou z možností, jak lze snížit negativní vliv na respirační systém a předejít nežádoucím účinkům, je zavedení protektivní ventilace s malými dechovými objemy (6 ml/kg) a omezenou hodnotou špičkových tlaků. Vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV, z angl. *High-Frequency Oscillatory Ventilation*) teoreticky splňuje všechny předpoklady protektivní ventilace.

Běžně nastavovanými parametry vysokofrekvenční oscilační ventilace jsou dechová frekvence, amplituda oscilace a střední distenzní tlak v dýchacích cestách (*CDP*, z angl. *Continuous Distending Pressure*). Optimální nastavení parametrů HFOV je v klinické praxi obtížně, neexistuje přesně definovaný postup, jak zvolit nastavení parametrů ventilace u pacienta s ARDS. Při onemocnění ARDS zničením surfaktantu dochází ke zvýšení elasticity respirační soustavy, proto jsou pro dodání stejného objemu vzduchu do plic a zajištění dostatečné oxygenace vyžadovány vyšší

hodnoty středního tlaku. Nastavením vyšších hodnot *CDP* lze dosáhnout lepší oxygenace organismu pacienta, ale zároveň to může způsobit vedlejší hemodynamické účinky na funkci srdeční komory, snížení žilního návratu a problémy s hemodynamickou stabilitou pacienta [5].

Hlavním cílem diplomové práce je analýza vlivu středního tlaku vysokofrekvenční oscilační ventilace na tlak a objem levé srdeční komory a ověření hypotézy, zda lze z daných parametrů určit hraniční hodnotu *CDP*, k jejímuž překročení by nemělo dojít při nastavení parametrů vysokofrekvenční oscilační ventilace.

1 Teoretický základ

Pro analýzu vlivu středního tlaku v dýchacích cestách na hemodynamické parametry je nutné seznámení s problematikou respirační péče, získání teoretických předpokladů a znalostí pro jejich následnou aplikaci v praktické části práce.

1.1 Syndrom akutní dechové tísně

Akutní poškození plic související se zvýšenou kapilárně-alveolární permeabilitou a ztrátou surfaktantu se nazývá syndrom akutní dechové tísně. Podle mechanismu vzniku se ARDS dělí na primární (pulmonální) a sekundární (extrapulmonální) ARDS. Primární forma ARDS je typicky způsobena pneumonií, aspirací, plicním traumatem, zatímco sekundární forma ARDS může vzniknout v důsledku sepsí, popálenin či šokových stavů. Nástup ARDS je akutní a trvání syndromu je obvykle několik dní až týdnů. Klinickými znaky ARDS jsou hypoxémie, snížená plicní poddajnost, difúzní bilaterální infiltrace plic na rentgenovém snímku hrudníku a potřeba mechanické ventilační podpory [3].

Podle Berlinské definice [6] je ARDS členěn dle míry hypoxémie, která je definována jako poměr parciálního tlaku kyslíku v arteriální krví ($P_a\mathrm{O}_2$ udávaný v mmHg) a frakce kyslíku ve ventilační směsi ($F_i\mathrm{O}_2$), na tři skupiny. Mírná forma ARDS je definována hodnotou hypoxemického indexu v rozmezí 200 až 300 mmHg, střední forma hodnotou v rozmezí 100 až 200 mmHg, vznik těžké formy je charakteristický pro hodnoty hypoxemického indexu pod 100 mmHg. ARDS je spojený se znatelnou mortalitou, přičemž odhady se pohybují v rozsahu 26–58 % [7]. Prognóza přežití pacientů s ARDS je nejvíce ovlivněna stadiem pokročilosti nemoci.

ARDS není onemocnění, ale klinicky definovaný stav s akutním respiračním selháním, ke kterému dochází v důsledku pulmonálních a extrapulmonálních poškození. Ačkoli je většina predispozičních podmínek ARDS dobře známa [2, 8], povědomí o vnějších a individuálních rizikových faktorech je dosud nedostatečné. Chronické zneužívání alkoholu a aktivní či pasivní kouření byly spojeny se zvýšeným výskytem ARDS [9], zatímco vliv znečištění životního prostředí na incidenci ARDS nebyl potvrzen.

Léčba ARDS je hlavně podpůrná. Zvláště umělá plicní ventilace s využitím pro-

tektivní ventilační strategie je hlavním pilířem léčby ARDS, ačkoli dlouhodobá intubace může způsobit vysokou míru komplikací, jako je tzv. pneumonie ventilovaných nemocných (VAP), myopatie a neuropatie, sepse a multiorgánové selhání.

1.2 Umělá plicní ventilace

Umělá plicní ventilace (UPV) se dnes stává nejčastěji používaným způsobem mechanické podpory nebo náhrady spontánního plicního dýchání. Má široké využití u akutně nemocných pacientů během operačních zákroků a na JIP oddělení, používá se také při podpoře pacientů se širokým spektrem chronických onemocnění, která mohou způsobit selhání dýchání. Uměla plicní ventilace zajišťuje výměnu plynů a udržování acidobazické homeostázy v organismu. Rozlišují se konvenční a nekonvenční druhy umělé plicní ventilace.

1.2.1 Vysokofrekvenční oscilační ventilace

Vysokofrekvenční oscilační ventilace je druhem nekonvenční mechanické ventilace, který byl vyvinut v roce 1972 a používal se u neonatologických pacientů za účelem redukce plicního poškození způsobeného umělou plicní ventilací (VILI). HFOV teoreticky splňuje všechny principy protektivní plicní ventilace. Ventilátor dodává do plic malé dechové objemy (1 až 4 ml/kg) o vysoké frekvenci (3,5 až 15 Hz) a udržuje relativně vysoký střední tlak v dýchacích cestách. Díky svému principu HFOV může být přínosná jako ventilační podpora pacientů s ARDS a akutním plicním selháním. Dochází k omezení nadměrné distenze plic a zároveň je dosažena maximální úroveň recruitmentu (provzdušnění jednotlivých alveolů) [10].

Pro provedení respirační terapie je potřeba mít k dispozici samotný vysokofrekvenční oscilační ventilátor, pacientský okruh a zdroj medicinálních plynů pro vytvoření ventilační směsi.

Pacientský okruh se skládá z inspirační a exspirační větve a dalších komponentů, které jsou nezbytné pro ventilaci a monitorování jejího průběhu. Hranici mezi pacientským okruhem a ventilátorem tvoří oscilační membrána. Membrána vytváří tlakové oscilace, které způsobují proudění okysličené zvlhčené ventilační směsi inspirační větví ventilačního okruhu směrem k pacientovi. Konstantní průtok (*bias flow*) lze nastavit v rozsahu od 0 do 60 l/min, běžně nastavovanou hodnotu pro

dospělého pacienta je 25–40 l/min. Oscilací membrány se generují dechové objemy, které jsou často menší než anatomický mrtvý dýchací prostor. Při HFOV lze nezávislé regulovat dva hlavních mechanismy: oxygenaci ($P_a\mathrm{O}_2$) a ventilaci ($P_a\mathrm{CO}_2$). Eliminaci oxidu uhličitého lze ovlivnit frekvencí oscilací, jejich amplitudou ($\triangle P$) a velikostí poměru inspiračního a exspiračního času (*I:E*). Eliminace CO_2 se zvyšuje s nárůstem $\triangle P$ a lze je snížit zvýšením dechové frekvence. Oxygenaci lze ovlivnit změnou *CDP*. Dalším parametrem, na němž je závislá oxygenace, je frakce kyslíku ve vdechované směsi $F_i\mathrm{O}_2$ [10].

Inspirium a exspirium při HFOV je aktivní, během výdechu je malý objem vzduchu eliminován z plic negativním tlakem, který vytváří oscilující membrána. Vydechovaný vzduch proudí exspirační větví pacientského okruhu, která je ukončena exspiračním balonkovým ventilem. Odpor exspiračního ventilu společně s nastaveným průtokem určuje velikost *CDP* [10].

1.2.2 Střední distenzní tlak

Jedním z problémů použití HFOV v klinické praxi je správné nastavení parametrů ventilace. Střední distenzní tlak v dýchacích cestách je jedním ze základních parametrů umělé plicní ventilace, kterým lze značně ovlivňovat oxygenaci pacienta. Střední distenzní tlak je hodnota tlaku v dýchacích cestách trvalé udržována ventilátorem během respiračního cyklu. Na danou hodnotu středního tlaku ventilátor superponuje vysokofrekvenční oscilace. Aplikace konstantního středního tlaku v dýchacích cestách během HFOV umožňuje udržování konstantního roztažení plic bez nízkých hodnot end-exspiračního tlaku a vysokých špičkových tlaků.

V současné době neexistuje v klinické praxi jednotný a definovaný způsob nastavení optimální hodnoty *CDP*. Zvyšování středního tlaku vede k vzestupu parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi, ale vyšší hodnoty *CDP* mohou mít negativní vliv na kardiovaskulární parametry organismu. Často se hodnota nastavuje empiricky, postupně se zvyšuje hodnota středního tlaku v dýchacích cestách dokud je u pacienta pozorovatelné zlepšení oxygenace [11]. Oxygenace pacienta se většinou sleduje pomocí parametru S_pO_2. Takový přístup je poněkud rozporuplný, protože hodnota parametru S_pO_2 může být stejná pro celou škálu tlaku v dýchacích cestách a pro velký rozsah hodnot $P_a\mathrm{O}_2$. Dalším důvodem je možná situace, kdy oxygenace se stále

zlepšuje zvyšováním tlaku, ale zároveň už dochází ke vzniku nepříznivých účinků na kardiovaskulární systém.

Většina autorů [12, 13] doporučuje nastavovat iniciální hodnotu *CDP* při HFOV o 5 cmH_2O vyšší, než byla hodnota středního tlaku v dýchacích cestách nastavována při konvenční plicní ventilaci těsně před zahájením HFOV. Během studie [14] byla počáteční hodnota *CDP* 30 cmH_2O. Z publikace [15] je zřejmé, že nastavení hodnot *CDP* větších než 26–28 cmH_2O může být nebezpečné a výrazně zvyšuje úroveň mortality pacientů s ARDS.

V současné době je snaha najít spolehlivé a jednoduché ukazatele pro nastavení hodnoty středního tlaku při HFOV. Publikace [16] se zaměřuje na zkoumání velikosti poměru tlakových oscilací na začátku a na konci endotracheální trubice v závislosti na nastavené hodnotě *CDP*. Bylo zjištěno, že poměr tlakových oscilací je minimální při dosažení optimální hodnoty středního tlaku v dýchacích cestách.

Studie [17] se zabývala měřením reaktance respiračního systému v závislosti na změně středního tlaku v dýchacích cestách za účelem stanovení optimální hodnoty *CDP*. Provádělo se postupné zvyšování středního tlaku od 14 do 28 cmH_2O a poté postupné snižování do hodnoty tlaku P_{min}, která již nebude zajišťovat dostatečnou oxygenaci. Z průběhu reaktance se zjistila optimální hodnota středního tlaku, definována jako (P_{min}+ 6) cmH_2O. Zjištěna hodnota byla v souladu s hodnotou, zjištěnou ze signálu z elektrické impedanční tomografie. Měření reaktance respiračního systému se jeví jako potenciálně efektivní nástroj pro optimalizaci hodnoty *CDP* v reálném čase.

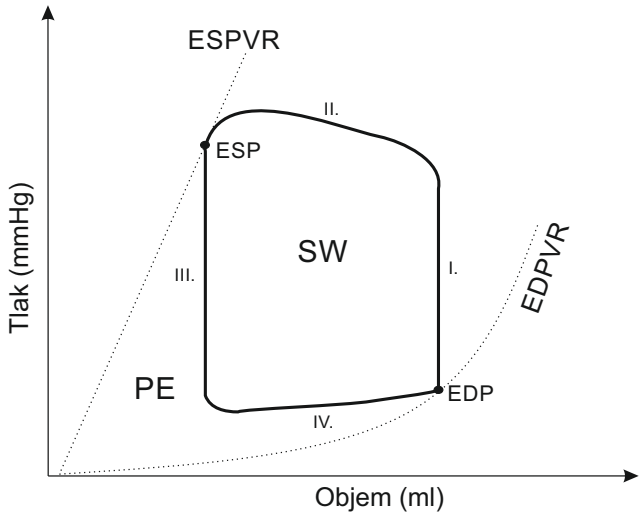
1.3 Hemodynamické parametry

Monitorování hemodynamických parametrů je důležitým diagnostickým nástrojem. Neinvazivní a invazivní techniky umožňují kontinuální měření tlaků a objemů v cévním řečišti pro rychlé odhalení akutních život ohrožujících stavů.

1.3.1 Křivka tlak-objem levé srdeční komory

Ke grafickému vyjádření vztahu mezi objemem a tlakem srdeční komory během srdečního cyklu lze použít grafické zobrazení tzv. PV smyčky (z angl. *Pressure-Volume*). PV smyčky umožňují sledovat změny objemu a tlaku v levé srdeční ko-

moře v závislosti na fázi komorové aktivity, smyčky odrážejí i případné patologické změny kardiovaskulárního systému. PV smyčky umožňují měření a výpočet celé řády hemodynamických parametrů, např. systolický objem, ejekční frakce, kontraktilita myokardu. Pro vytvoření PV smyčky hodnoty tlaku levé komory jsou vyneseny proti hodnotám objemu levé srdeční komory ve více časových bodech během jednoho srdečního cyklu. Na Obrázku 1 je schematický nákres PV smyčky.



Obrázek 1: Schematický nákres křivky tlak-objem srdeční komory

V nákresu PV smyčky jsou označeny 4 fáze srdečního cyklu:

- I. Izovolumická kontrakce
- II. Ejekční fáze
- III. Izovolumická relaxace
- IV. Plnicí fáze

Obvykle PV diagram obsahuje dvě další důležité křivky: vztah tlaku a objemu na konci systoly (ESPVR, z angl. *End-systolic pressure-volume relationship*) a vztah tlaku a objemu na konci diastoly (EDPVR, z angl. *End-diastolic pressure-volume relationship*).

Vztah tlaku a objemu na konci systoly udává maximální tlak, který může být vyvinut komorou při jejím libovolném objemu. Sklon křivky ESPVR udává elastanci srdeční komory na konci systoly, která je ukazatelem kontraktility. Parametr ESPVR je relativně nenáchylný na změnu preloadu, afterloadu a tepové frekvence, proto může být použit jako index systolické funkce srdeční komory [4].

Vztah tlaku a objemu na konci diastoly popisuje nelineární pasivní plnicí křivku pro komoru a tedy i pasivní vlastnosti myokardu. Sklon křivky EDPVR vypovídá o poddajnosti srdeční komory.

Plocha tlak-objem (PVA, z angl.*Pressure-Volume Area*) představuje celkovou mechanickou energii generovanou srdeční komorou během jednoho stahu. Parametr PVA vykazuje vysokou lineární korelaci se spotřebou kyslíku v myokardu a slouží k výpočtu účinnosti srdeční práce a energetického metabolismu srdečního svalu. Je to oblast ohraničená end-systolickou křivkou, end-diastolickou křivkou a systolickým segmentem PV smyčky [4].

Parametr PVA nelze měřit přímo, výpočet lze matematicky vyjádřit jako:

$$PVA = PE + SW, \tag{1}$$

kde PVA je plocha tlak-objem, PE je elastická potenciální energie srdečního komory a SW je tepová práce.

Pro systolickou funkci komor jsou důležité dva parametry: preload a afterload [4]. Preload (předtížení) je mírou protažení srdečních vláken, která je daná náplní komory na konci diastoly. Preload je určen end-diastolickým objemem, v praxi je častějším determinantem preloadu end-diastolický tlak, který se měří jako tlak v zaklínění v plicnici pomocí Swan-Ganzova katétru. S pojmem preload těsně souvisí Frankův-Starlingův zákon, který říká, že při větším protažení srdečních vláken na konci diastoly dochází k intenzivnějšími srdečnímu stahu [4].

Afterload neboli dotížení lze popsat jako napětí, které musí vyvinout komora, aby účinně pumpovala krev proti odporu v cévním řečišti. Afterload závisí především na tlaku v aortě a její impedanci. V praxi se jako ukazatel afterloadu vyhodnocuje systémová a plicní vaskulární rezistence, která souvisí s PAP [4].

1.3.2 Centrální žilní tlak

Centrální žilní tlak je nejčastěji užívaným markerem preloadu pravé komory při monitorování hemodynamických parametrů. Centrální žilní tlak (CVP, z angl.*Central Venous Pressure*) lze sledovat centrálním žilním katétrem, který je umístěn buď v horní duté žile blízko pravé síně nebo v pravé síni a obvykle se zavádí přes podklíčkovou nebo jugulární žílu. Primární použití CVP v hemodynamickém monitorování

je měření plnících tlaků v pravém srdci. Průběh *CVP* je užitečný při posuzování stavu bilance tekutin a funkce pravého srdce. Často však průběh *CVP* opožděně odrazí změny v levém srdci. Parametr *CVP* je udáván jako střední tlak a jeho normální rozmezí v horní duté žíle je od 0 do 6 mmHg. Při měření v pravé síni je rozsah normálních hodnot 2 až 12 mmHg [18]. Tabulka 1 udává přehled stavů, které mohou ovlivnit hodnotu *CVP*.

Tabulka 1: Stavy ovlivňující hodnoty centrálního žilního tlaku (převzato z [18])

CVP	Stav
Zvýšení	Ventilace pozitivním přetlakem Zvýšená plicní vaskulární rezistence Hypervolemie Pravostranné srdeční selhání Levostranné srdeční selhání (projeví se později)
Sníženi	Absolutní hypovolemie (ztráta krve, dehydratace) Relativní hypovolemie (šokové stavy, vazodilatace)

1.3.3 Tlak v plicnici

Dalším parametrem kardiovaskulárního systému který lze analyzovat je tlak v plicnici (*PAP*, z angl. *Pulmonary Arterial Pressure*). Pro měření tlaku v plicnici se používa Swan-Ganzův katétr, který se obvykle zavádí přes podklíčkovou nebo jugulární žílu. Odtud je vyveden do horní duté žily a pravé síně. Katetr pokračuje do pravé komory a do pulmonální arterie, kde se umístí v její menší větvi [18].

Normální systolický *PAP* je přibližně stejný jako systolický tlak pravé komory a pohybuje se v rozmezí od 15 do 25 mmHg. Normální diastolický rozsah *PAP* je od 6 do 12 mmHg. Plicní hypertenze je definována jako zvýšení systolického tlaku v plicní arterii nad hodnotu 35 mm Hg nebo zvýšení středního tlaku v plicní arterii nad hodnotu 25 mm Hg v klidu nebo 30 mm Hg během zátěže [18].

Výpočet střední hodnoty tlaku v pulmonální arterii (*mPAP*) lze matematicky vyjádřit jako:

$$mPAP = \frac{SPAP + 2 \cdot DPAP}{3}, \tag{2}$$

kde *mPAP* je střední tlak v plicnici, *SPAP* je systolický tlak v plicnici, *DPAP* je

diastolický tlak v plicnici.

Zvýšení plicní cévní rezistence nebo průtokem krve plícemi může vést ke zvýšení *PAP*, protože měření tlaku přímo souvisí s odporem a průtokem krve [18]. Tabulka 2 udává přehled stavů, které ovlivňují hodnotu *PAP*.

Tabulka 2: Stavy ovlivňující hodnoty tlaku v plicnici (převzato a upraveno z [18])

PAP	Stav
Zvýšení	PEEP
	Plicní embolie
	Srdeční tamponáda
	Zvýšená plicní vaskulární rezistence
	Hypervolemie
	Levostranné srdeční selhání
Sníženi	Absolutní hypovolemie (ztráta krve, dehydratace)
	Relativní hypovolemie (šokové stavy, vazodilatace)
	Ventilace pozitivním přetlakem

1.3.4 Parciální tlak kyslíku v arteriální krvi

Parciální tlak kyslíku a oxidu uhličitého ($P_a\mathrm{CO}_2$) v arteriální krvi jsou konečným výsledkem jednotlivých procesů výměny plynů, a proto jsou jejich hodnoty ovlivněny složením inspirovaného vzduchu, alveolární ventilací, alveolo-kapilární difúzí a poměrem ventilace a perfúze. Parametry $P_a\mathrm{O}_2$, $P_a\mathrm{CO}_2$ spolu s pH jsou ukazatele acidobazické rovnováhy organismu. Hodnota $P_a\mathrm{O}_2$ se měří ve vzorcích arteriální krve, které jsou získány anaerobně bez vzniku vzduchových bublin. Měření se provádí přesně kalibrovaným analyzátorem krevních plynů. Parciální tlak kyslíku v arteriální krvi je jedním z parametrů pro vyhodnocení tkáňové oxygenace pacienta. Normální rozsah hodnot je 80 až 100 mmHg [19].

2 Přehled současného stavu

V současné době je stále častěji výzkumnou otázkou vědeckých studií zkoumajících vhodnost použití HFOV u pacientů s ARDS. Dvě velké randomizované kontrolované studie [13, 14] porovnávaly výsledky použití HFOV a konvenční plicní protektivní ventilace u pacientů s ARDS.

Cílem studie [13] bylo určit klinický přínos a nákladovou efektivitu HFOV u pacientů s ARDS v porovnání s konvenční plicní ventilací. Studie zahrnuje data 795 pacientů, kteří byli náhodně rozděleni do dvou skupin, jedna skupina podstoupila terapii HFOV, druhá skupina se podrobila konvenční tlakově řízené plicní ventilaci. Hodnota *CDP* při HFOV byla $(26,9 \pm 6,2)$ cmH_2O, ventilační frekvence byla 10 Hz, iniciační hodnota frakce kyslíku ve vdechovaném vzduchu se rovnala 1,0 a poměr času inspiria/exspiria 1:1. Pro HFOV byl použit vysokofrekvenční oscilační ventilátor Novalung R100 (Metran Co. Ltd, Saitama, Japonsko).

V průběhu studie nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi mortalitou pacientů v jednotlivých skupinách po uplynutí 30 dnů od zahájení terapie (41,7 % ve skupině HFOV oproti 41,1 % v kontrolní skupině, p=0,85). Ze studie vyplývá, že HFOV nevede ke zlepšení ani významnému zhoršení prognózy pacienta s ARDS.

Ke stejné problematice se vyjadřuje studie [12]. Během studie nebyl prokázán statistický významný rozdíl mezi úmrtností pacientů v jednotlivých skupinách po uplynutí 30 dnů od zahájení terapie (37 % ve skupině HFOV oproti 52 % ve skupině konvenční plicní ventilace, p=0,102). Autoři vyzdvihují fakt, že aplikace vyšších hodnot *CDP* (29 ± 6) cmH_2O při vysokofrekvenční oscilační ventilaci vedla k rychlejšímu zlepšení oxygenace.

Multicentrická studie [14] byla provedena na 39 jednotkách intenzivní péče (JIP) v 5 zemích. Pacienti s ARDS byli náhodně rozděleni do dvou skupin, jedna skupina podstoupila terapii HFOV, druhá skupina se podrobila konvenční tlakově řízené plicní ventilaci. Počáteční hodnota *CDP* při HFOV byla 30 cmH_2O a dále byla přizpůsobována oxygenaci pacienta, ventilační frekvence byla 3–12 Hz. Z důvodu minimalizace dechových objemů se používala co nejvyšší dechová frekvence, aby *pH* arteriální krve bylo udržováno nad hodnotou 7,25. Pro HFOV byl použit vysokofrekvenční oscilační ventilátor SensorMedics 3100B (Carefusion, USA). Studie byla dočasně ukončená po vyhodnocení dat 548 pacientů, předem plánovaný počet

probandů byl 1200. Jedním z důvodů pro ukončení studie byla nadměrná mortalita pacientů ve skupině HFOV (47 % oproti 35 % v kontrolní skupině, p=0,005). V průběhu celého experimentu byla hodnota středního tlaku v dýchacích cestách při HFOV (29 ± 6) cmH_2O, respirační frekvence byla $(5,5 \pm 1,0)$ Hz, poměr času inspiria/exspiria 1:2. Ve studii [14] mohla být nadměrná mortalita u pacientů ze skupiny HFOV způsobena použitím vysokých hodnot *CDP* bez vyloučení rizika potenciálního selhání hemodynamiky krevního oběhu. Dalším možným důvodem je použití většího množství sedativních látek a neuromuskulárních blokátorů u pacientů z dané skupiny po delší dobu kvůli potlačení spontánního dýchání pacienta. Autoři si připouštějí fakt, že by použití jiné ventilační strategie pro skupinu HFOV (jiná hodnota *CDP*, dechové frekvence, poměru času inspiria/exspiria) a současné sledování hemodynamických parametrů pacientů mohlo vést k jiným výsledkům celé studie.

Jiný náhled na problematiku udává nedávno publikovaná studie [20]. Prováděním metaanalýzy studií které se zabývají ventilační podporou pacientů s ARDS vzniklo několik předpokladů. Individualizace ventilační strategie včetně přizpůsobení hodnot *CDP* aktuálním hodnotám transpulmonálního tlaku nebo plicní impedance by mohla příznivě ovlivnit prognózu pacienta s ARDS. Trvalé sledování srdeční činnosti (např. pomocí echokargiografie) umožňuje minimalizovat adverzní účinky umělé plicní ventilace na kardiovaskulární systém.

Ve studiích [21, 22] je vysvětlována důležitost trvalého monitorování hemodynamických parametrů a funkce pravé srdeční komory během umělé plicní ventilace u pacientů s ARDS. Dysfunkce pravé srdeční komory zvyšuje mortalitu pacientů s ARDS [23]. Byla provedena celá řada studií, které se zabývají návrhem metod pro nastavení hodnoty středního tlaku v dýchacích cestách u pacientů s ARDS a sledování funkce pravé srdeční komory během HFOV. Publikace [24] se zaměřuje na studii používající protektivní ventilační strategii pro nastavení *CDP* u pacienta s ADRS. Limitní hodnota *CDP* byla 35 cmH_2O. Sledování funkce pravé komory je uskutečněno pomocí pulmonálního katetru pro měření středního tlaku v pulmonální arterii.

V článku [25] je popsané využití parametru *RVEDA/LVEDA* (z angl. *Right over left ventricular end diastolic area*) pro sledování hemodynamiky a optimalizaci nastavení parametrů HFOV. Poměr mezi *RVEDA* a *LVEDA* dobře koreluje s dilatací

pravé komory. V této publikací byly studovány hemodynamické účinky u 24 pacientů po uplynutí 3 hodin od zahájení HFOV. Hodnota *CDP* byla (19 ± 3) cmH_2O. Pro monitoring práce pravé srdeční komory byly použity transtorakální echokardiografie a pulmonální termodiluce. V porovnání s počáteční hodnotou arteriálního krevního tlaku nedošlo k žádné změně, avšak došlo k poklesu srdečního indexu (*CI*, z angl. *Cardiac Index*), který je definován jako minutový objem srdeční vztažený na 1 m^2 tělesného povrchu, o 13 procent. Dále byl zaznamenán nárůst parametru (*RVEDA/LVEDA*) o 14 procent. Rovněž byla pozorována inverzní korelace mezi poměrem *RVEDA/LVEDA* větší než 0,6 a poklesem *CI* o více než 15 procent. Dlouhodobé použití HFOV způsobilo nárůst počtu pacientů s poměrem *RVEDA/LVEDA* vyšším než 0,6 a echokardiografickými příznaky akutního cor pulmonale. To bylo pravděpodobně důsledkem sníženého preloadu a zvýšeného afterloadu pravé srdeční komory. Dané účinky nejsou zřejmé ze změn arteriálního tlaku, ale mohou být předpovězeny poměrem *RVEDA/LVEDA*. Ke stejné problematice se vyjadřuje publikace [5], pro kontrolu funkce pravé komory se využívá transesophageální echokardiografie. Práce [26] se zabývá detekcí selhání pravé srdeční komory pomocí měření celé řády parametrů transtorakální echokardiografií.

Z publikací [5, 15, 21, 26] lze dočíst fakt, že nejlepší metodou pro vyhodnocení funkce pravého srdce je echokardiografie. Různé typy echokardiografie poskytují dobré výsledky, ale její značným omezením je, že takové monitorování srdeční činností není nepřetržité a vyžaduje přítomnost nemocničního personálu.

Na problematiku analýzy PV smyček levé srdeční komory v závislosti na věku měřeného subjektu se zaměřuje publikace [27]. Experiment byl proveden na animálním modelu, v roli animálního modelu byly použity krysy. Data byla získána pomocí PV katétru zavedeného do levé srdeční komory a celá řada hemodynamických parametrů (*SW*, ESPVR, EDPVR, *EDV* a další) byla vypočítána a vyhodnocena.

Doposud ale nebyla zkoumaná možnost využití PV smyček srdeční komory pro sledování stavu měřených subjektů s ARDS a nastavení optimální hodnoty *CDP* během umělé plicní ventilace.

Většina studií analyzuje vliv středního tlaku v dýchacích cestách na parametry pravé srdeční komory. Data, která budou analyzována v praktické části diplomové práce, byla získána v rámci většího víceúčelového experimentu. Vzhledem k geometrii

pravé srdeční komory u některých zvířat (např. prasat) existují omezení při měření přesných hodnot absolutního objemu. Pravá komora nemá elipsoidní tvar oproti levé komoře a měření tlaku a objemu pravé srdeční komory je obtížně realizovatelné. Proto pro další analýzu vlivu *CDP* na hemodynamcký systém budou použité signály z levé srdeční komory.

2.1 Cíle práce

Cílem diplomové práce je experimentálně stanovit, lze-li identifikovat závislost mezi změnou hodnoty *CDP* a tlakem a objemem levé srdeční komory. V případě zjištění existující závislosti je dalším cílem z charakteristik PV smyček levé srdeční komory predikovat mezní hodnotu *CDP*, jejíž překročení vykazuje negativní vliv na kardiovaskulární systém při HFOV. Predikce mezních hodnot bude provedena pro případ zvyšování a snižování středního distenzního tlaku u měřených subjektů.

Dalším cílem práce je predikovat kritické hodnoty *CDP* z hlediska zajištění adekvátní oxygenace měřeného subjektu pomocí analýzy průběhu signálu $P_a\mathrm{O}_2$ a porovnat je s mezními hodnotami *CDP*, získanými při analýze hemodynamiky subjektu.

Dílčím cílem práce je stanovit závislost změny *CDP* na průběh křivek *CVP* a *PAP*, jelikož dané signály jsou často monitorovány v běžné klinické praxi během umělé plicní ventilace.

U dílčích cílů budou porovnány rozdíly mezi jednotlivými pozorovanými skupinami (zdravé subjekty při cíleném zvyšování *CDP*, zdravé subjekty při klesajícím *CDP*, subjekty s ARDS při zvyšování *CDP*, subjekty s ARDS při klesajícím *CDP*). Získané výsledky budou statisticky vyhodnoceny.

3 Metody

Práce využívá data z animálních experimentů, které byly provedeny na Fyziologickém ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze v rámci studie „Vliv vysokofrekvenční oscilační ventilace na hemodynamické a metabolické parametry v podmínkách experimentálního modelu ARDS“ předložené MUDr. Mikulášem Mlčkem. Hlavním cílem studie je zjistit vzájemný vliv respiračního a kardiovaskulárního systému při ARDS, prozkoumat vliv vysokofrekvenční oscilační ventilace na hemodynamické parametry organismu. Experimenty byly prováděny na dospělých prasatech domácích (*Sus scrofa f. domestica*) o průměrné váze 50 kg. Provedení experimentů bylo schváleno Odbornou komisí pro práci s pokusnými zvířaty Univerzity Karlovy v Praze, 1.lékařské fakulty. Souhlas je uveden v Příloze A. Ke dni 25. 2. 2018 byl experiment proveden na 25 subjektech, subjekty byly označeny dvojmístnými čísly, která jim byla přiřazena v rámci experimentu. Stejné označení bylo použito i při zpracování a vyhodnocování dat v dané práci. V rámci diplomové práce bylo zkoumáno 12 prasat před a po plicní laváži fyziologickým roztokem s detergentem. Plicní laváž navozovala stav primární formy syndromu akutní dechové tísně.

3.1 Příprava a průběh animálních experimentů

Animální experimenty byly prováděny vědecko-výzkumným Ventilačním týmem Fakulty biomedicínského inženýrství Českého Vysokého Učení Technického v Praze pod vedením prof. Ing. Karla Roubíka, Ph.D. Lékařský tým pod vedením MUDr. Mikuláše Mlčka, Ph.D. zajišťoval předoperační přípravu prasete pro experiment, zavádění monitorovacích katétrů, premedikaci a dávkovaní anesteziologických látek. Během experimentu bylo monitorováno velké množství různých fyziologických parametrů prostřednictvím nalepení snímacích elektrod nebo zavedení měřicích katétrů žilnímu vstupy. Díky tomu je možné provedení rozšířené analýzy závislosti jednotlivých fyziologických parametrů na středním tlaku v dýchacích cestách.

Po předoperační přípravě a premedikaci prasete následovalo navození stavu celkové anestezie a začátek kontinuálního podávaní anestetik, látek tlumicích bolest a spontánní dechovou aktivitu. Látky byly podávány prostřednictvím centrálního žilního vstupu. Dávkování bylo provedeno tak, aby byl měřený subjekt trvale udr-

žován ve stavu celkové anestézie po celou dobu zákroku. Po uvedení do chirurgické anestézie bylo prase zaintubováno a připojeno ke konvenčnímu plicnímu ventilátoru Hamilton G5 (Hamilton Medical, Bonaduz, Švýcarsko). Následně proběhlo zavedení diagnostických monitorovacích katétrů a nalepení snímacích elektrod na tělo prasete. Byla provedena kalibrace jednotlivých signálů, proběhlo sjednocení času na všech přístrojích s hodinami v experimentální místnosti. Po zavedení katétrů byl zvířeti podán heparin z důvodu zamezení srážlivosti krve. Na Obrázku 2 je znázorněn subjekt měření během experimentu.

Obrázek 2: Subjekt měření během experimentu. Fotografie: autor.

Po uvedení intubovaného prasete do stabilního stavu, ověření funkčnosti všech měřicích přístrojů nasledovalo ukončení konvenční plicní ventilace a přepojení na vysokofrekvenční oscilační ventilátor SensorMedics 3100B (Carefusion, USA). Tím začala experimentální fáze měření.

Parametry ventilace byly nastaveny následovně: frekvence oscilací 5 Hz, poměr času inspiria/exspiria 1:1, průtok ventilačním okruhem 25–40 l/min, frakce kyslíku ve vdechované směsí F_iO_2 byla přizpůsobována tak, aby byla zajištěna normoxémie (P_aO_2 v rozsahu 80–100 mmHg). Iniciační hodnota tlakových oscilací $\triangle P$ byla přizpůsobována aktuální hodnotě P_aCO_2. Iniciační hodnota CDP byla (10 ± 2) cmH_2O, nastavená hodnota byla vždycky závislá na fyziologickém stavu měřeného subjektu. Tabulka 4 udává přehled parametrů sledovaných během experimentu, jejich dovolené

hodnoty a hodnoty po jejichž dosažení byl experiment přerušen nebo ukončen.

Tabulka 3: Parametry sledované během experimentu pro hodnocení fyziologického stavu subjektu

Parametr	Optimální rozmezí	Kritické rozmezí
HR	60 – 100 tep/min	> 140 tep/min
		< 50 tep/min
MAP	60 – 100 mmHg	50 – 60 mmHg
mPAP	9 – 18 mmHg	> 30 mmHg
SpO_2	95 – 100 %	85 – 95 %
CVP	6 – 8 mmHg	> 12 mmHg
		< 2 mmHg
Teplota	38 – 39 °C	42 °C

Na začátku a na konci každé fáze experimentu byl proveden synchronizační pulz v podobě krátkého zastavení oscilací ventilátoru a současného podání 5 ml bikarbonátu do arteriální krve subjektu. Daný manévr napomáhá při analýze a zpracování naměřených dat a umožňuje provést synchronizaci záznamů v čase, jelikož bikarbonatový peak je pozorovatelný v signálů z analyzátoru krevních plynů a zástava oscilací je viditelná v signálech všech přístrojů měřicích tlak v dýchacích cestách. Během experimentu byl střední tlak v dýchacích cestách pravidelně zvyšován každých 10 minut o 2 cmH_2O. Zvyšování tlaku bylo prováděno dokud nebyly zaznamenány významné odchylky hodnot respiračních a hemodynamických parametrů od jejich fyziologického rozmezí. Po dosažení kritických hodnot tlaku v dýchacích cestách nasledoval jeho sestup v pravidelných intervalech každých 10 minut o 2 cmH_2O. Sestup tlaku byl prováděn do počáteční hodnoty *CDP*, pokud to fyziologický stav prasete dovoloval. V opačném případe, pokud nebyla zajištěna dostatečná oxygenace organismu, se sestup tlaku ukončil dříve při vyšších hodnotách *CDP*. Daná fáze experimentu byla ukončena provedením výše uvedeného synchronizačního manévru.

Dalším krokem experimentu bylo modelování stavu akutního plicního poškození a ARDS. Pro daný účel se prováděl výplach plic fyziologickým roztokem s detergentem o celkovém objemu 1,5 l. Mýdlová laváž byla provedena jednou nebo dvakrát v závislosti na fyziologickém stavu prasete. Během laváže zvíře bylo připojeno na

konvenční plicní ventilaci. Následovala cca jednohodinová pauza. Zahájila se další fáze experimentu, která se spočívala ve zvyšování a snižování *CDP* u prasete s navozeným stavem ARDS. Zvíře bylo opětovně připojeno na HFOV, parametry ventilace byly nastaveny následovně: frekvence oscilací 5 Hz, poměr času inspiria/exspiria 1:1, průtok ventilačním okruhem (*bias flow*) 25–40 l/min, frakce kyslíku ve vdechované směsí F_iO_2 se rovnala 0,7 až 0,8. Iniciační hodnota tlakových oscilací $\triangle P$ byla nastavena tak, aby byla zajištěna adekvátní ventilace měřeného subjektu. Iniciační hodnota *CDP* byla (18 ± 2) cmH_2O. Hodnota byla zvolena s ohledem na aktuální zdravotní stav subjektu a hodnoty respiračních, hemodynamických a metabolických parametrů. V desetiminutových intervalech byl *CDP* postupně zvyšován o 2 cmH_2O až do maximálních hodnot (52 cmH_2O), pak následovalo postupné snižování hodnot *CDP* stejným způsobem až do počáteční hodnoty. Celkový postup zvyšování a snižování *CDP* byl proveden jednou nebo dvakrát, pokud to fyziologický stav měřeného subjektu dovoloval.

Po ukončení experimentu prase bylo z etických důvodů usmrceno.

3.2 Technické zajištění experimentu a sběr dat

Během celého animálního experimentu byla monitorována a zaznamenávána celá řada ventilačních a hemodynamických parametrů. V průběhu animálního experimentu byl použit vysokofrekvenční oscilační ventilátor Sensor Medics 3100B (Carefusion, USA), konvenční ventilátor Hamilton G5 (Hamilton Medical AG, Švýcarsko), pacientský monitor Nihon Kohden (Japonsko), kontinuální analyzátor krevních plynů CDI Blood Parameter Monitoring System 500 (Terumo, Japonsko), který v práci je dále označován jako CDI, systém iMon (FBMI ČVUT, Česká republika), software LabChart (ADInstruments) a PV katétr (Transonic Systems Inc., USA). Tabulka 4 udává přehled použitých zařízení a jimi zaznamenaných signálů, které byly použité pro další zpracování dat z experimentu.

Tabulka 4: Přehled použitých zařízení a zaznamenaných signálů včetně jednotek a vzorkovací frekvence f_{vz}

Přístroj	Zaznamenávané signály		
	Veličina	Jednotky	f_{vz} (Hz)
Nihon Kohden	*CVP*	mV	125
	PAP	mV	125
LabChart	Tlak v levé srdeční komoře	mmHg	400
	Objem levé srdeční komory	ml	400
	CDP	mmHg	400
CDI	P_aO_2	mmHg	125
iMon	*CDP*	kPa	125

Následující kapitoly obsahují detailnější popis těch přístrojů a systémů, které bezprostředně poskytují signály pro další zpracovávání a analýzu. Bude uvedeno základní nastavení přístroje a přehled jím měřených biologických signálů. Nastavování a použití přístrojů probíhalo v souladu s manuály a doporučeními výrobce.

3.2.1 Vysokofrekvenční oscilační ventilátor Sensor Medics 3100B

Vysokofrekvenční oscilační ventilátor Sensor Medics 3100B je oscilačním ventilátorem určeným pro ventilační podporu pacientů s akutním respiračním selháním a tělesnou hmotností větší než 35 kg na ARO a JIP. Na Obrázku 3 je ukázka přístroje.

Obrázek 3: Vysokofrekvenční oscilační ventilátor Sensor Medics 3100B (převzato z [28])

Tabulka 5 obsahuje přehled parametrů, které lze nastavit na řídicím panelu vysokofrekvenčního oscilačního ventilátoru Sensor Medics 3100B.

Tabulka 5: Základní parametry vysokofrekvenčního oscilačního ventilátoru Sensor Medics 3100B

Parametr	Rozsah hodnot
Průtok (*bias flow)*	0 – 60 l/min
Střední tlak v dýchacích cestách (CDP)	5–55 cmH_2O
Amplituda oscilací ($\triangle P$)	>90 cmH_2O
Frekvence oscilací f	3–15 Hz
Poměr doby inspiria a exspiria ($I{:}E$)	30–50 %

Vysokofrekvenční oscilační ventilátor Sensor Medics 3100B není vybaven monitorem dodaného dechového objemu a neumožňuje zjistit jeho hodnotu, proto byly průběhy všech parametrů ventilace monitorovány a zaznamenávány pro následující analýzu řadou dalších přístrojů.

3.2.2 Systém iMon

Hardware a software systému iMon byl navržen, vyvinut a otestován na Fakultě biomedicínského inženýrství ČVUT. Primárním účelem systému iMon je monitorování ventilačních parametrů HFOV. Systém iMon dokáže zaznamenávat průtok plynu dýchacím okruhem a následně z něho dopočítat dechové objemy, které byly dodávané v rámci vysokofrekvenční oscilační ventilace.

Systém iMon umožňuje záznam následujících parametrů:

- Průtok plynu dýchacím okruhem q_{AW}
- Esophageální tlak p_{es}
- Tlak v dýchacích cestách p_{AW}

3.2.3 Pacientský monitor Nihon Kohden

Pro sledování vitálních funkcí měřeného subjektu se používal pacientský monitor Nihon Kohden. Pacientský monitor Nihon umožňuje monitorování a záznam následujících parametrů:

- Centrální žilní tlak CVP
- Tlak v plicnici PAP
- EKG (bipolární končetinové svody I, II, III)
- EKG (unipolární končetinové svody aVR, aVL, aVF)
- Saturace periferní tkáně kyslíkem $S_p\mathrm{O}_2$
- Krevní tlak ve femorální tepně p_{ART}

3.2.4 Analyzátor krevních plynů CDI

Kontinuální analyzátor krevních plynů CDI se skládá z monitoru pro zobrazení měřených parametrů, senzoru a kalibrátoru. Během experimentu byl senzor umístěn v mimotělním okruhu v oblasti femorální arterie. Analyzátor krevních plynů CDI umožňuje záznam následujících parametrů:

- Parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi $P_a\mathrm{CO}_2$
- Saturace arteriální krve kyslíkem $S_a\mathrm{O}_2$

- Množství hydrogenuhličitanů v krvi HCO_3^-
- Hladina draslíku v krvi K^+
- Parciální tlak kyslíku v arteriální krvi $P_a\mathrm{O}_2$
- Teplota t

V laboratoři bylo během experimentu k dispozici vyšetření krevních plynů dle Astrupa. Hodnoty poskytované ASTRUPem byly považovány za referenční a sloužily ke kalibraci přístroje CDI na začátku experimentu a v pravidelných časových intervalech v průběhu experimentu.

3.2.5 PV katétr

Měřicí katétr byl během experimentu zaveden do levé srdeční komory pro kontinuální záznam tlaku a objemu. Místem vstupu do krevního oběhu byla arteria carotis. Důležitým krokem bylo správné polohování katétru tak, aby se nedotýkal stěn komory, jinak by došlo ke zkreslení až nepoužitelnosti celého signálu. Pomocí PV katétru byly zaznamenávány signály:

- Tlak v levé srdeční komoře P
- Objem v levé srdeční komoře V

3.2.6 Software pro sběr a analýzu dat LabChart

Software LabChart (ADInstruments) umožňuje připojení a sběr dat ze samostatných měřicích systémů jako Nihon Kohden, PV katétr atd. Software zprostředkovává záznam naměřených signálů a umožňuje jejich následující analýzu. Na Obrázku 4 je ukázka uživatelského rozhraní softwaru LabChart.

Obrázek 4: Software LabChart a jednotlivé průběhy zaznamenaných signálů

LabChart zaznamenává následující signály:

- Tlak v levé srdeční komoře P
- Objem v levé srdeční komoře V
- Centrální venózní tlak CVP
- Arteriální krevní tlak ABP
- Tlak v dýchacích cestách p_{AW}
- Referenční EKG z Nihon (II. končetinový svod bipolárního EKG)
- Průtok krve v a.carotis q_{car}
- Průtok v extrakorporálním krevním oběhu q_{ECMO}
- Tělesná teplota t

3.3 Zpracování dat

V následující kapitole bude názorně předvedeno předzpracování a postupy pro zpracování dat získaných během animálních experimentů. Pro sestrojení a následující analýzu PV smyček byl použit software LabChart 8. Všechny algoritmy byly

implementovány v programovém prostředí MATLAB R2015b s použitím Curve Fitting a Statistics and Machine Learning toolboxů. Zdrojové kódy jsou umístěny na přiloženém CD.

3.3.1 Předzpracování naměřených dat

Pro samotnou analýzu bylo nutné provést předzpracování dat. Byla zjištěna dostupnost signálů z jednotlivých fází experimentu. V první fázi byly vyřazeny experimenty neobsahující cílené zvyšování a snižování hodnot středního tlaku v dýchacích cestách. Následně byly vybrány experimenty, které obsahovaly alespoň jedno zvyšování *CDP* u modelu zdravých plic a zároveň u modelu ARDS. V druhé fázi byla zkontrolována dostupnost signálů pro zpracování v prostředí LabChart a MATLAB. Byly vyřazeny experimenty, během nichž nebyl změřen objem a tlak v levé srdeční komoře a experimenty neobsahující kompletní záznam všech tří parametrů (*CVP*, *PAP*, P_aO_2). Bylo vybráno 12 z původních 25 provedených animálních experimentů, jejichž data se použila pro analýzu vlivu *CDP* na vybrané hemodynamické parametry.

Pro zpracování signálů v prostředí MATLAB byly všechny signály převzorkovány a synchronizovány v čase. Výsledná vzorkovací frekvence signálů je 125 Hz. Jednotky některých zaznamenaných signálů bylo nutné převést na jednotky, které se běžně používají v klinické praxi. Pacientský monitor Nihon zaznamenává hodnoty *CDP* v kPa. Běžnou jednotkou tlaku používanou v respirační péči je cmH_2O, proto pro lepší porozumění dat a možnost porovnání s hodnotami z literatury byl proveden převod jednotek podle vzorce:

$$p\ (\mathrm{cmH_2O}) = p\ (\mathrm{kPa}) \cdot 10,1972. \tag{3}$$

V případě, kdy nebyl k dispozici signál *CDP* z Nihonu, používal se signál středního tlaku v dýchacích cestách, který poskytoval LabChart, signál měl jednotky mmHg. Jednotky byly převedeny podle vzorce:

$$p\ (\mathrm{cmH_2O}) = p\ (\mathrm{mmHg}) \cdot 1,36. \tag{4}$$

Při zpracování průběhu tlaků *CVP* a *PAP* hodnoty napětí byly převedeny na skutečné hodnoty tlaků *CVP* a *PAP* v mmHg.

3.3.2 Analýza PV smyček v prostředí LabChart

LabChart poskytuje možnost vytváření PV smyček ze signálů tlaku a objemu a jejích následující analýzu. Pro každou hodnotu *CDP* byl z příslušných přibližně desetiminutových záznamů tlaku a objemu levé srdeční komory vybrán úsek o takové délce, aby vzniklo deset PV smyček. Vybraný úsek se vždycky nacházel cca uprostřed desetiminutového intervalu, aby hodnota *CDP* v daném časovém okamžiku byla stabilní a došlo k ustálení signálů tlaku a objemu po pravidelném zvyšování a snižování *CDP*. Časový segment byl vybrán tak, aby byl pravidelný a neobsahoval žádné výpadky signálu a výrazné artefakty.

LabChart umožňuje výpočet 29 hemodynamických parametrů z PV smyčky. Pro další analýzu bylo vybráno 11 parametrů, které nejlépe odrážejí stav kardiovaskulárního systému a mohly by být měřeny v běžné klinické praxi. Hemodynamické parametry, které byly vypočítány z PV smyček jsou uvedeny v Tabulce 6.

Tabulka 6: Hemodynamické parametry vypočtené z PV smyček

Parametr	Jednotky	Vysvětlení
SW	mmHg·ml	Tepová práce
CO	ml/min	Srdeční výdej
SV	ml	Tepový objem
V_{min}	ml	Minimální objem komory během PV smyčky
ESV	ml	Objem komory na konci systoly
EDV	ml	Objem komory na konci diastoly
p_{max}	mmHg	Maximální tlak v komoře během PV smyčky
p_{mean}	mmHg	Střední tlak v komoře během PV smyčky
ESP	mmHg	Tlak v komoře na konci systoly
EDP	mmHg	Tlak v komoře na konci diastoly
HR	tep/min	Tepová frekvence

V softwaru LabChart jsou již založeny algoritmy pro výpočet hemodynamických parametrů, které nemohou být přímo změřeny.

Tepová práce (SW, z angl. *Stroke Work*) je plocha uzavřené PV smyčky. Hodnota SW se počítá podle Greenovy věty jako integrál přes oblast ohraničenou křivkou.

V softwaru LabChart se tepová práce numericky vypočítá podle vzorce:

$$SW = \sum_{i=a}^{b} (v_i p_{i+1} - v_{i+1} p_i), \tag{5}$$

kde a a b jsou počáteční a koncová poloha smyčky. Smyčka se uzavře nastavením v_{i+1} a p_{i+1} na v_a a p_a, když $i = b$.

Srdeční výdej (CO) se vypočítá podle vztahu:

$$CO = HR \cdot SV, \tag{6}$$

kde HR je tepová frekvence, SV je tepový objem.

Výpočet tepového objemu (SV) matematicky lze vyjádřit následujícím způsobem:

$$SV = EDV - ESV, \tag{7}$$

kde EDV je end-diastolický objem levé srdeční komory, ESV je end-systolický objem.

Výpočet tepové frekvence (HR) pro n smyčku v softwaru LabChart lze matematicky vyjádřit jako:

$$HR = \frac{60}{t_{n+1} - t_n}, \tag{8}$$

kde t_n a t_{n+1} jsou časové okamžiky, které odpovídají EDP_n a EDP_{n+1}.

Konec systoly je v softwaru LabChart definován jako bod s maximálním poměrem objemu a tlaku pro danou smyčku.

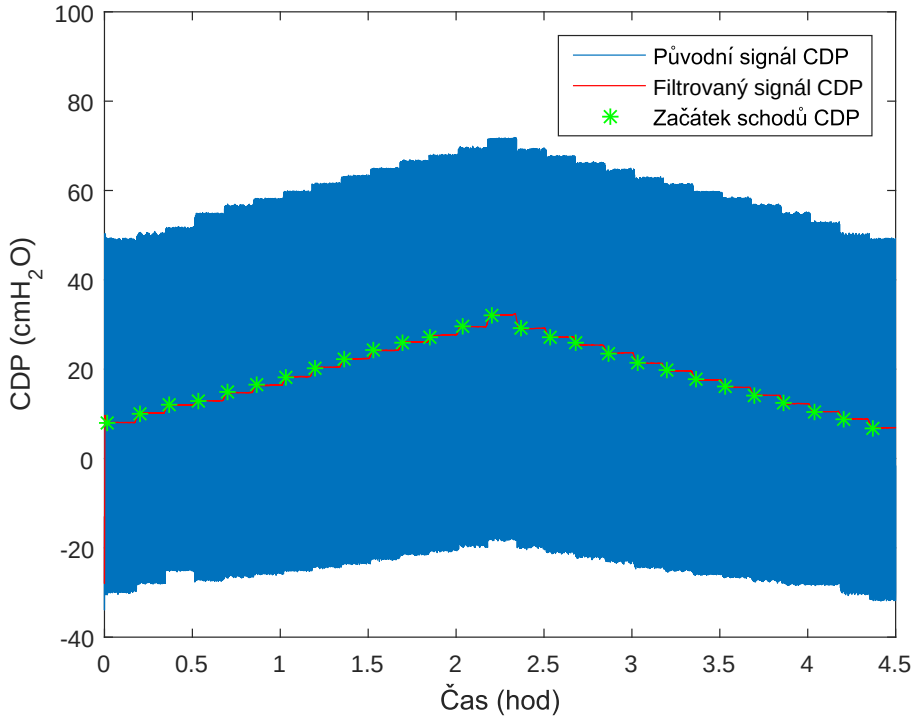
Pro každou hodnotu CDP byly výsledky získány jako mediány parametrů popsaných v Tabulce 6. Výpočet mediánů byl použit z důvodu eliminaci případných odlehlých hodnot. Vypočtené hodnoty mediánů byly použity v dalších fázích analýzy stavu hemodynamického systému probandů v závislosti na změně středního tlaku v dýchacích cestách.

3.3.3 Filtrace signálů

Pro snadnou práci se signálem CDP bylo nutné odstranit oscilace způsobované plicním ventilátorem a tím získat střední hodnotu tlaku, na níž byly oscilace superponovány. K tomuto účelu byl použit klouzavý průměr o délce okna 7501 vzorků, což odpovídá přibližně jedné minutě záznamu. Filtrace byla implementována pomocí

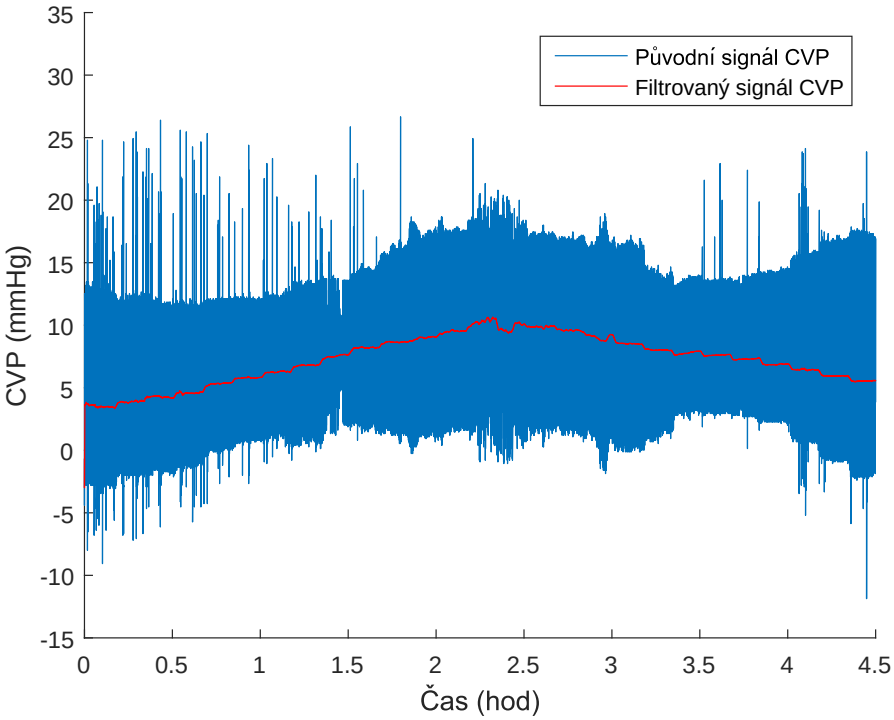
funkce *smooth*, jejíž vstupem je měřený signál a velikost okna, výstupem je filtrovaný signál. Velikost okna musí být lichým číslem.

Pro další analýzu bylo potřeba určit začátek a hodnotu jednotlivých schodů *CDP*, proto dalším krokem byla detekce schodovitých změn signálu *CDP*. Byl vytvořen algoritmus, který procházel signál oknem o velikosti 7501 vzorků a označoval úseky, kde změna signálu nepřesahovala určitou hranici tolerance, jako jednotlivé konstantní schody. Hranice tolerance byla nastavena ručně podle měřeného signálu, ale pro většinu signálů za konstantní schody se považovaly úseky, kde absolutní změna signálu nepřesahovala 0,015 cmH_2O. Pak byl označen jenom začátek jednotlivých schodů jako místo, kde se signál náhle změnil o hodnotu větší než určitá mez tolerance, která byla manuálně nastavená pro jednotlivé signály. Ve většině případů za začátek schodu se považovalo místo, kde je změna signálu větší než 0,8 cmH_2O. Na Obrázku 5 je ukázka detekce schodovitých změn signálu středního tlaku v dýchacích cestách.



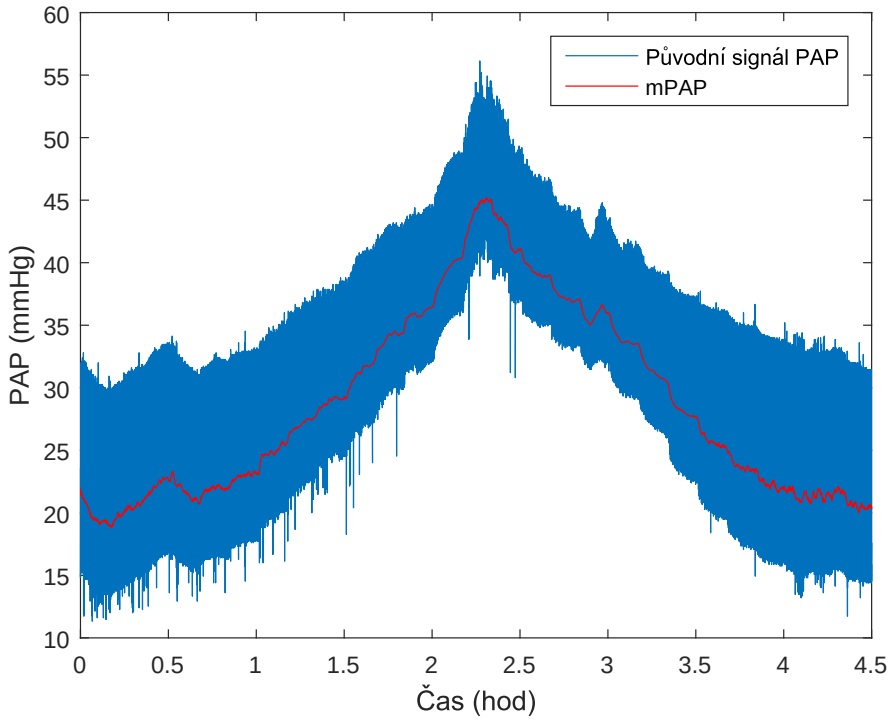
Obrázek 5: Detekce schodovitých změn *CDP*

Pro zvýraznění trendu signálu *CVP* byla provedena jeho filtrace klouzavým průměrem s velikostí okna 7501 vzorků. Na Obrázku 6 je ukázka filtrace signálu *CVP*.



Obrázek 6: Filtrace signálu *CVP*

Ze signálu *PAP* bylo nutné získat průběh středního tlaku v plicnici, jednak z důvodů přehlednosti trendu signálu, jednak z důvodu možného porovnání s hodnotami z literatury. Byl vytvořen algoritmus, který procházel signál oknem o velikosti 625 vzorků, což odpovídá 5 vteřinám záznamu, zjišťoval hodnotu *SPAP* jako maximální hodnotu tlaku a *DPAP* jako minimální hodnotu tlaku v plicnici. Následně byla vypočítána hodnota středního tlaku v plicnici podle vzorce 2 a signál byl filtrován klouzavým průměrem o délce okna 7501 vzorků. Na Obrázku 7 je ukázka filtrace signálu *PAP*.

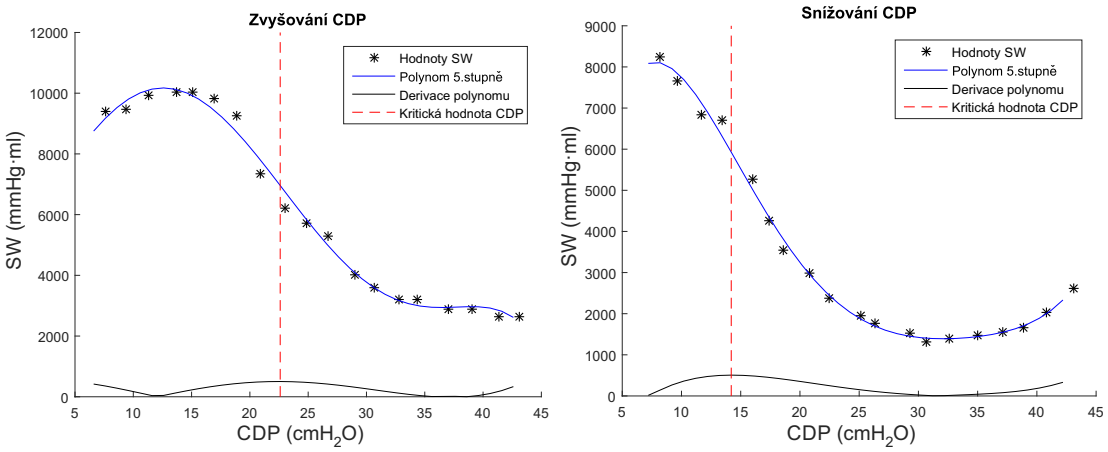


Obrázek 7: Filtrace signálu *PAP*

3.3.4 Detekce zlomové hodnoty *CDP*

Po výpočtu průběhu mediánů vybraných hemodynamických parametrů v závislosti na změně středního tlaku v dýchacích cestách bylo nutné navrhnout metodu stanovení mezní hodnoty *CDP*. Mezní hodnotou *CDP* byla taková hodnota středního tlaku v dýchacích cestách, která způsobila výraznou změnu měřených parametrů. Mezní hodnota se stanovovala jak pro případ cíleného postupného zvyšování *CDP*, tak i pro případ cíleného snižování *CDP*. Jelikož měřené průběhy byly tvořeny diskrétními body, bylo nutné zjistit trend dat v závislosti na hodnotě *CDP*. Jednotlivé průběhy byly aproximovány polynomem nejvýše 5.stupně. K tomuto účelu byla použita funkce *polyfit* v MATLABu, vstupem funkce jsou data a požadovaný stupeň polynomu, výstupem jsou koeficienty aproximačního polynomu. Následně pomocí funkce *polyval* byl vypočítán průběh polynomu pro dané hodnoty *CDP*.

Pro zjištění bodu největšího poklesu byla do grafu zaznamenána i první derivace polynomu. Maximální hodnota první derivace polynomu časově odpovídala mezní hodnotě *CDP*. Na Obrázku 8 je znázorněna ukázka detekce mezních hodnot *CDP* z parametru *SW* při zvyšování a snižování tlaku v dýchacích cestách.



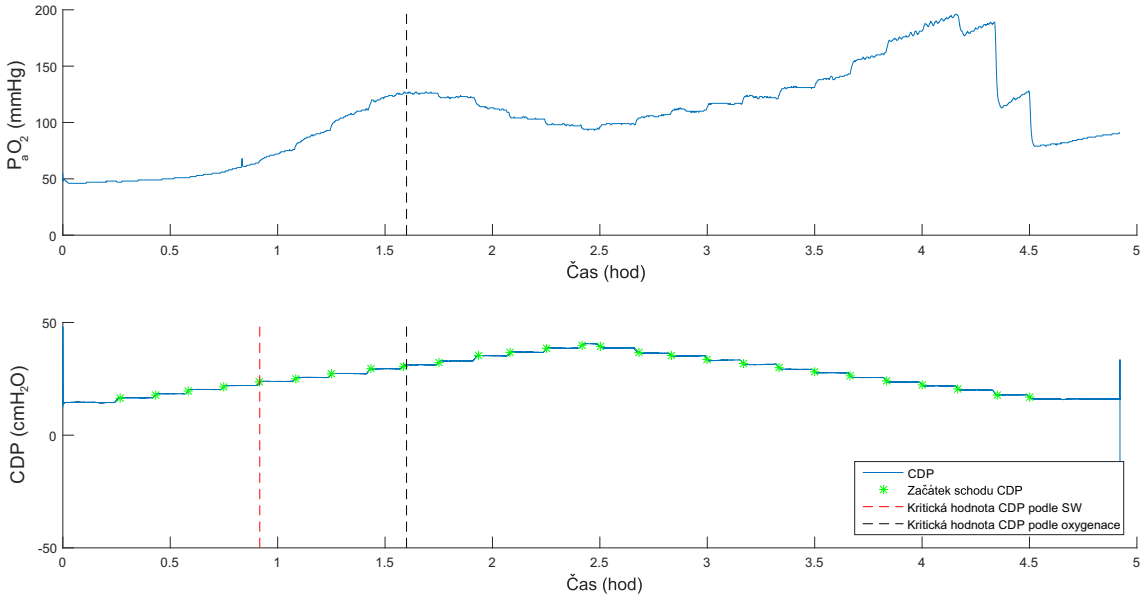
Obrázek 8: Detekce zlomové hodnoty CDP z parametru SW (Prase č. 26, zdravé)

Z průběhu každého hemodynamického parametrů byla určena mezní hodnota CDP, která způsobovala jeho výraznou změnu, ale v rámci další analýzy byly použity jenom hodnoty středního tlaku v dýchacích cestách určené z parametru SW a označované jako CDP_{SW}.

Zároveň proběhla detekce mezních hodnot CDP z průběhu signálu $P_a\mathrm{O}_2$, takové hodnoty jsou dále v práci označovány jako $CDP_{p_aO_2}$. Mezní hodnotou $CDP_{p_aO_2}$ byla taková hodnota středního tlaku v dýchacích cestách, jejíž nastavení již nevedlo ke zlepšení oxygenace měřeného subjektu. Po překročení mezní hodnoty CDP oxygenace měřeného subjektu byla buď dlouho neměnná nebo dokonce docházelo k poklesu $P_a\mathrm{O}_2$.

Během snižování CDP u subjektů s ARDS docházelo k značnému derecruitmentu plic a zkolabování plicních jednotek, což znemožňovalo jednoznačné stanovení mezní hodnoty CDP. Proto pro další zpracování a analýzu průběhu $P_a\mathrm{O}_2$ bylo rozhodnuto používat jenom vzestupné změny CDP.

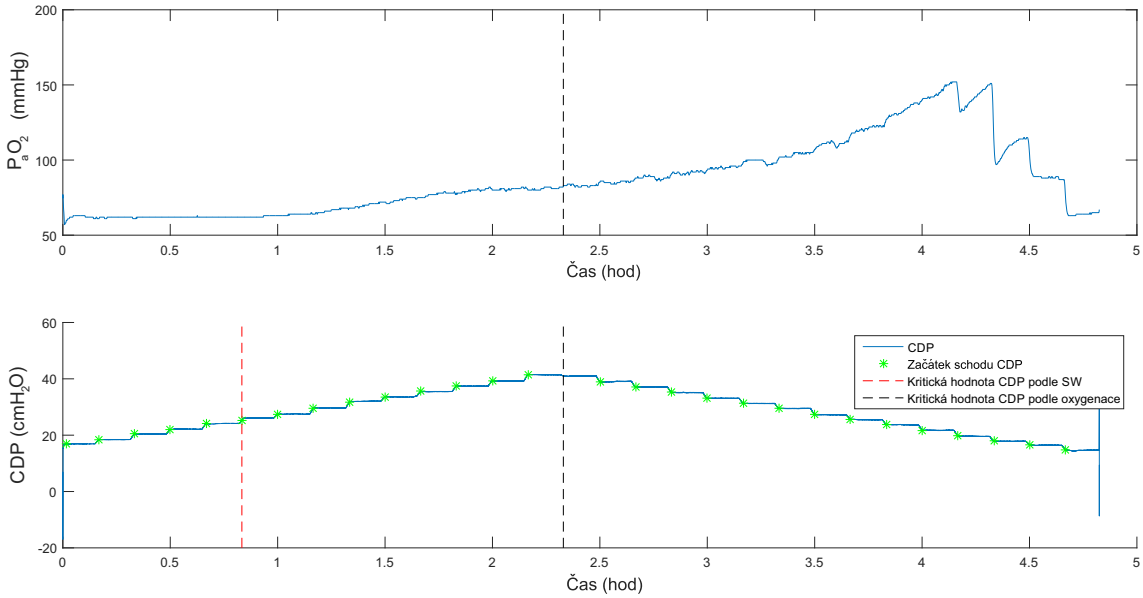
Z grafu na Obrázku 9 je vidět příklad detekce mezní hodnoty CDP z průběhu $P_a\mathrm{O}_2$, pro lepší vizualizaci jsou v grafech na Obrazcích 9 a 10 zobrazeny i odpovídající schodovité průběhy CDP a vertikální přerušovanou čárou označeny mezní hodnoty CDP.



Obrázek 9: Detekce mezní hodnoty *CDP* z průběhu $P_a\mathrm{O}_2$ (Prase č. 26, model plic s ARDS, schody č. 1)

Optimální hodnotou *CDP* v grafu na Obrázku 9 byla zvolena taková hodnota středního tlaku v dýchacích cestách, která zajišťovala maximální oxygenaci měřeného subjektu a její překročení způsobilo následný významný pokles $P_a\mathrm{O}_2$.

V některých případech během postupného zvyšování tlaku nebyl dosažen stav optimální oxygenace subjektu, hodnota $P_a\mathrm{O}_2$ se neustále zvyšovala. Na Obrázku 10 je příklad grafického určení mezní hodnoty *CDP* z průběhu $P_a\mathrm{O}_2$, mezní hodnotou *CDP* byla označena maximálně dosažená hodnota středního distenzního tlaku.



Obrázek 10: Detekce mezní hodnoty *CDP* z průběhu P_aO_2 (Prase č. 26, model plic s ARDS, schody č. 2)

3.3.5 Vyhodnocení dat

Proběhlo vyhodnocení vzájemné korelace mezi signály *CVP*, *mPAP* a průběhem *CDP*. Míra korelace byla stanovena pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. Neparametrický Spearmanův korelační koeficient byl zvolen z důvodu jeho schopnosti zachycovat i nelineární závislosti mezi průběhy hodnot. Dalším důvodem byla jeho nenáchylnost na odlehlé hodnoty, protože i po provedení filtrace v některých případech signály *CVP* a *mPAP* obsahovaly výkyvy. Výpočet Spearmanova korelačního koeficientu byl proveden pomocí funkce *corr*.

Byla vypočítána relativní procentuální změna jednotlivých parametrů v bodě kritického *CDP*. Za maximální hodnotu, která odpovídala 100 %, byla u všech parametrů považována jeho počáteční hodnota před začátkem dané fáze experimentu.

Pro grafickou vizualizaci získaných mezních hodnot *CDP* byly použity krabicové grafy. Krabicový graf znázorňuje medián, 1. a 3. kvartily, celkovou variabilitu dat a odlehlé hodnoty. První kvartil odpovídá hodnotě s kumulovanou relativní četností 0,25 a třetí kvartil je určený hodnotou s relativní četností 0,75.

Výsledky získané v praktické části práce byly následně posouzeny z hlediska statistické významnosti. Bylo nutné zjistit, zda získané hodnoty splňují kriteria pro

použití parametrických či neparametrických testů, ověřit normální rozdělení dat v souborech. Pro testování normality dat byl zvolen Kolmogorovův-Smirnovův test normality provedený pomocí funkce *kstest*. Všechna data nevykazovala normální rozložení, proto byl následně použit neparametrický jednostranný Wilcoxonův párový test, který byl vypočítán pomocí funkce *signrank*. Hladina významnosti testu α byla nastavena na hodnotu 0,05 (5 %). Nulová hypotéza H_0 byla obecně formulována následovně: mezi testovanými soubory dat není statisticky významný rozdíl. Alternativní hypotéza H_1 zněla následovně: medián hodnot jednoho testovaného soubor dat je statisticky významně vyšší, než medián hodnot druhého testovaného souboru.

4 Výsledky

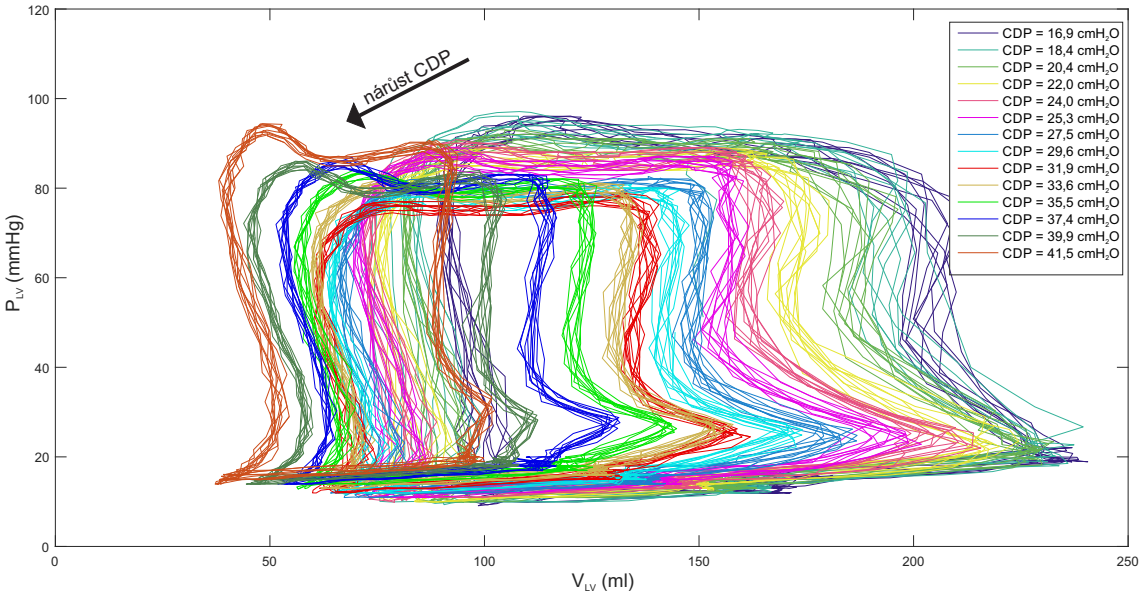
Následující podkapitoly shrnují výsledky získané v praktické části diplomové práce. Celkem byla do analýzy vlivu středního tlaku vysokofrekvenční oscilační ventilace na tlak a objem levé srdeční komory zahrnuta data 12 měřených subjektů.

4.1 Analýza PV smyček

Po provedení základní analýzy PV smyček levé srdeční komory měřených subjektů lze tvrdit, že změna *CDP* má vliv na jednotlivé hemodynamické parametry a tlak a objem levé srdeční komory.

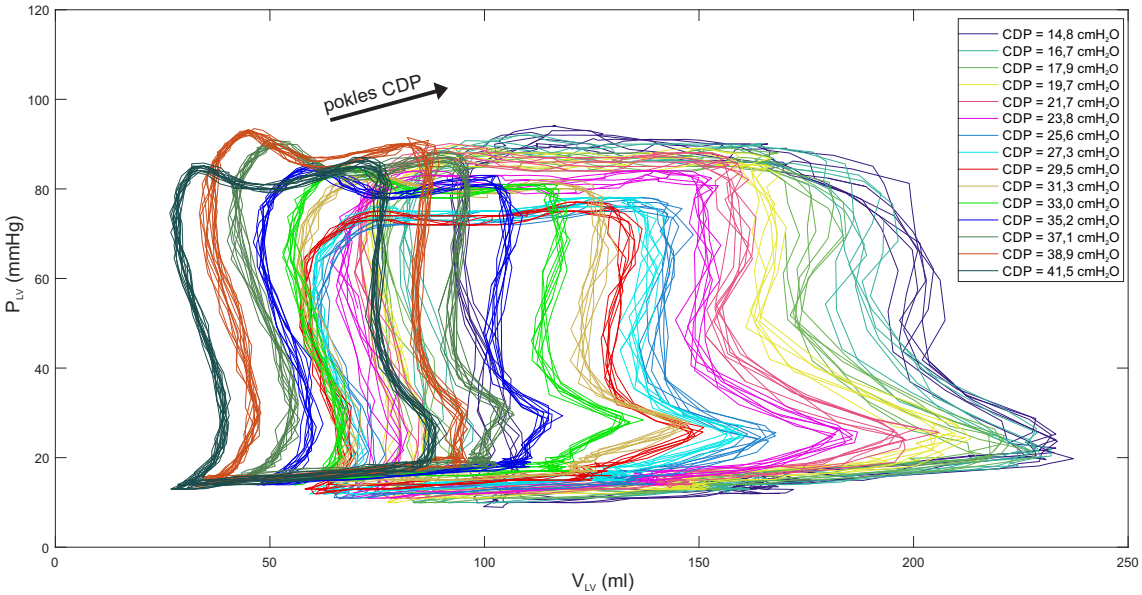
Příklad změny PV smyček v závislosti na nastavené hodnotě *CDP* pro model plic s ARDS je ukázán na Obrazcích 11 a 12. Ukázka změny křivek tlak-objem v závislosti na změně *CDP* pro model zdravých plic je z důvodu přehlednosti umístěna v Příloze B.

Na Obrázku 11 je zobrazeno deset vybraných PV smyček pro každou hodnotu *CDP* během postupného zvyšování středního tlaku v dýchacích cestách.



Obrázek 11: Změna PV smyček levé srdeční komory v závislosti na zvyšování *CDP* (prase č. 26, stav ARDS)

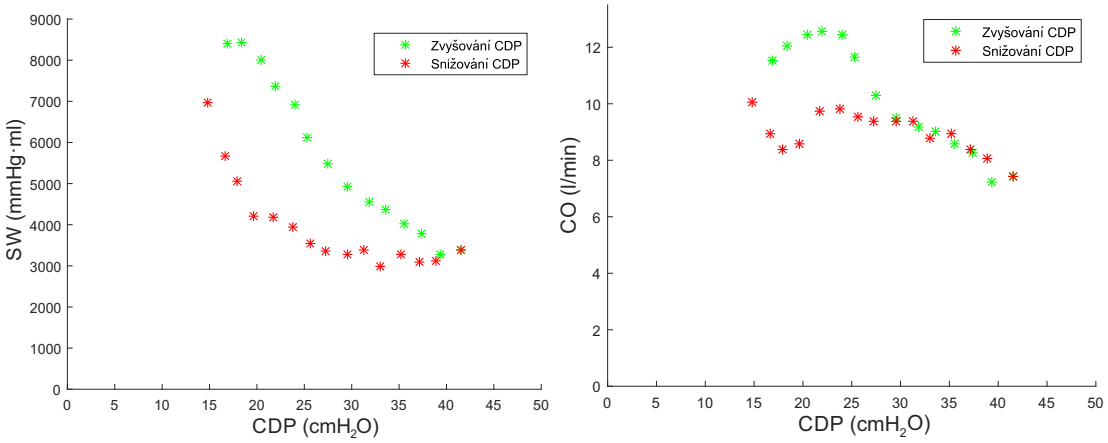
Na Obrázku 12 je zobrazeno deset vybraných PV smyček pro každou hodnotu *CDP* během postupného snižování středního tlaku v dýchacích cestách.



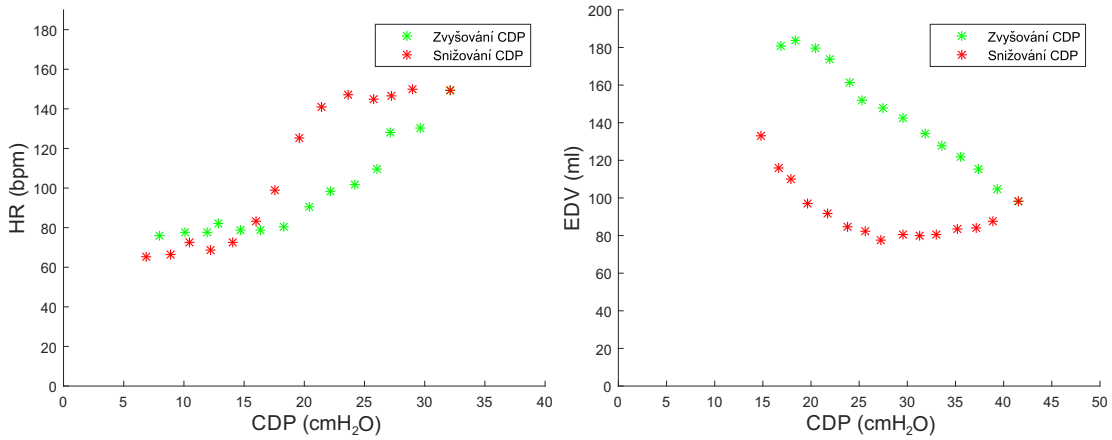
Obrázek 12: Změna PV smyček levé srdeční komory v závislosti na snižování *CDP* (prase č. 26, stav ARDS)

Nejvýznamnějšími změnami parametrů PV smyček, které byly způsobeny změnou středního tlaku v dýchacích cestách, jsou změna plochy ohraničené PV smyčkou a změna tepového objemu. V případě modelu zdravých plic kromě toho docházelo k výrazné změně maximálního tlaku v komoře p_{max}.

Na Obrázcích 13 a 14 je ukázka závislosti jednotlivých henodynamických parametrů na hodnotě *CDP* jak při cíleném zvyšování, tak i při cíleném snižování tlaku. Vybrané hemodynamické parametry vykazovaly největší citlivost na změnu středního tlaku v dýchacích cestách. Grafy obsahují zavilosti pro jedno prase po provedení plicní laváže, ukázka grafů pro případ modelu zdravých plic je uvedena v Příloze B.



Obrázek 13: Závislost parametrů *SW* a *CO* na změně *CDP* (prase č. 26, stav ARDS)



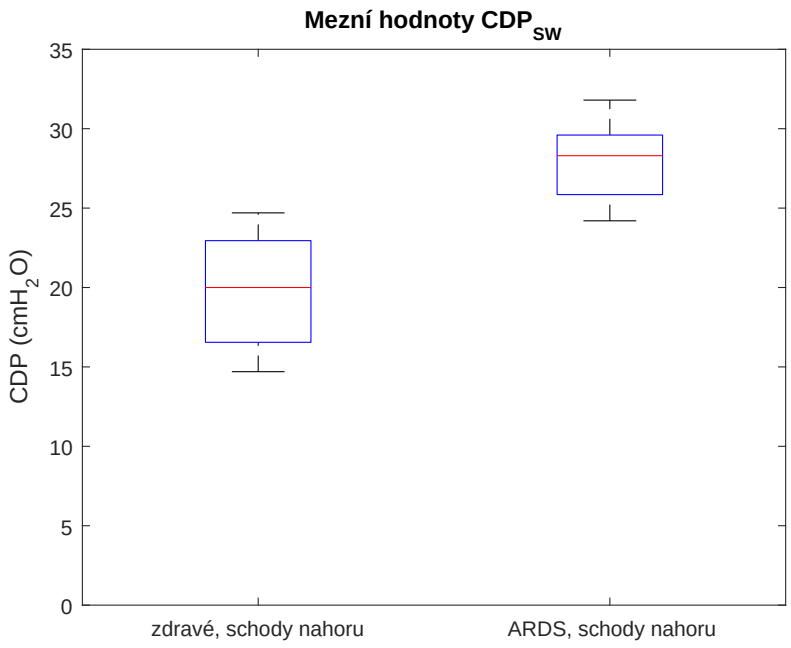
Obrázek 14: Závislost parametrů *HR* a *EDV* na změně *CDP* (prase č. 26, stav ARDS)

4.2 Mezní hodnoty *CDP*, zjištěné z průběhu parametru *SW*

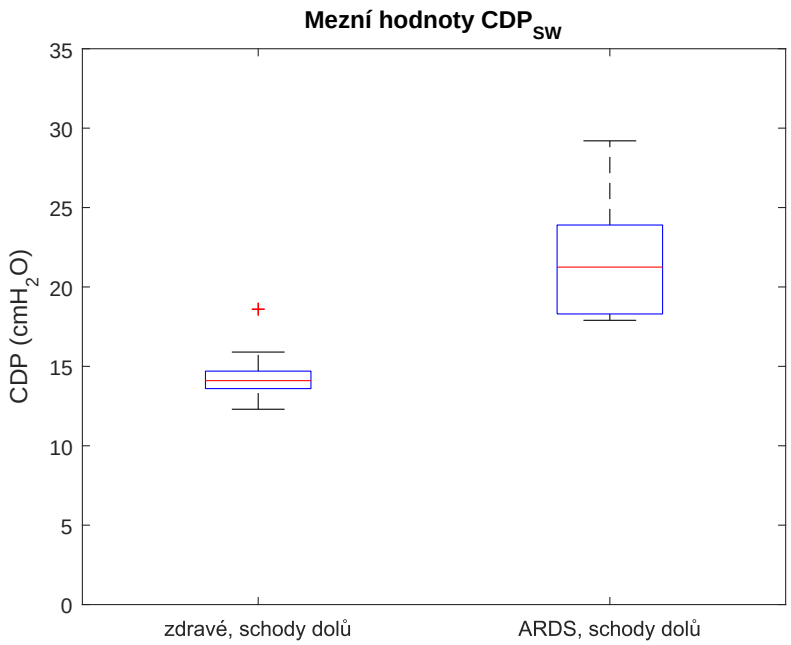
Následující analýza je provedena pro porovnání mezních hodnoty *CDP*, zjištěných z průběhu parametru *SW* pro případ modelu zdravých plic a plic s ARDS. Grafická vizualizace získaných hodnot pomocí krabicových grafů umožňuje určit polohu mediánu, který je vyznačen červenou vodorovnou čárou. Dolní a horní hrána boxu odpovídá 1. a 3. kvartilu, černě je vyznačena variabilita dat, odlehlé hodnoty jsou označeny červeným křížkem.

Na Obrázku 15 je grafické znázornění jednotlivých hodnot CDP_{SW} pro model zdravých plíc a model ARDS při zvyšování *CDP* (test 1., Tabulka 9). Jednostranný Wilcoxonův párový test potvrdil hypotézu, že medián hodnot CDP_{SW}, zjištěných při stoupajícím *CDP* je vyšší u modelu plic s ARDS ($p < 0.001$).

Na Obrázku 16 je uvedeno porovnání mezních hodnot CDP_{SW} pro zdravé subjekty a subjekty s ARDS pro klesající *CDP* (test 2., Tabulka 9). Jednostranný test prokázal, že medián hodnot CDP_{SW} v případě plic postižených ARDS je viditelně vyšší, než v případě modelu zdravých plic ($p < 0.001$).

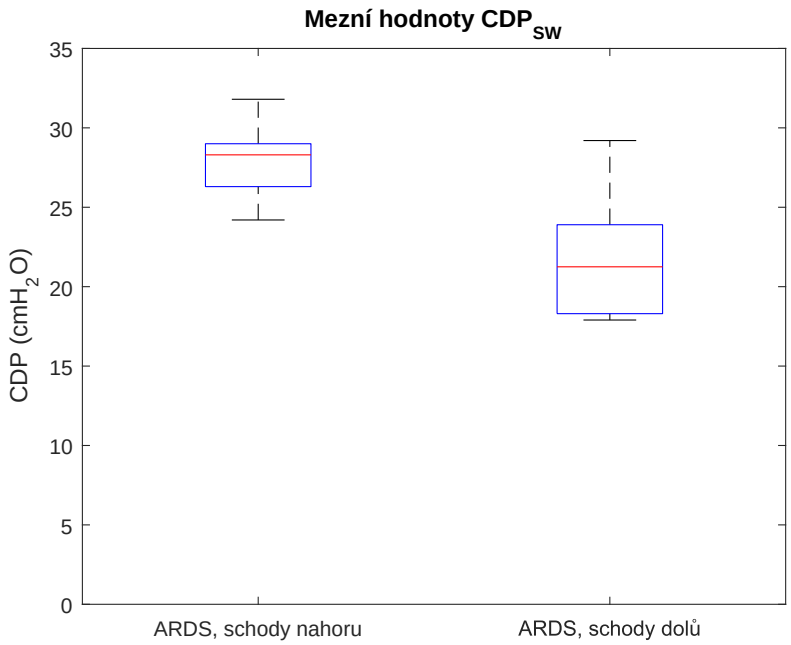


Obrázek 15: Krabicový graf pro mezní hodnoty CDP_{SW} u zdravých subjektů a subjektů s ARDS při stoupajícím CDP



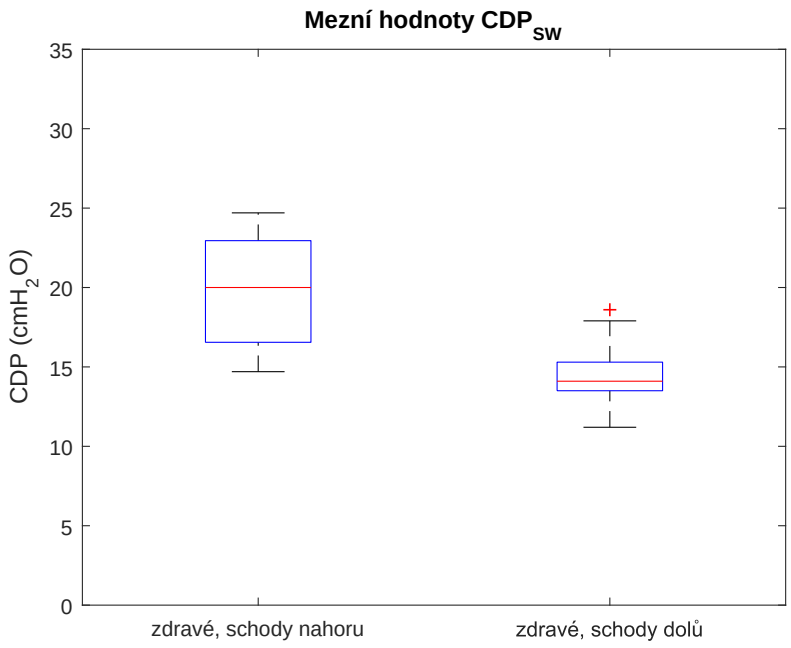
Obrázek 16: Krabicový graf pro mezní hodnoty CDP_{SW} u zdravých subjektů a subjektů s ARDS při klesajícím CDP

Obrázek 17 graficky znázorňuje viditelně nižší mezní hodnoty CDP_{SW} při klesajícím tlaku v dýchacích cestách u modelu plic s ARDS (test 3., Tabulka 9). Na hladině významnosti $\alpha = 0{,}05$ byl pomocí jednostranného Wilcoxonova párového testu zjištěn statisticky významný rozdíl ($p = 0{,}002$).



Obrázek 17: Krabicový graf pro mezní hodnoty CDP_{SW} pro subjekty s ARDS při stoupajícím a klesajícím CDP

Krabicový graf na Obrázku 18 ukazuje porovnání mezních hodnot CDP_{SW} při stoupajícím CDP u zdravých prasat (test 4., Tabulka 9). Je patrné, že při následném snižování hodnot CDP adverzní účinky na kardiovaskulární systém odezní při nižších hodnotách středního distenzního tlaku. Z grafu jsou viditelné statisticky významně nižší mezní hodnoty středního distenzního tlaku při klesajícím CDP ($p = 0{,}007$).



Obrázek 18: Krabicový graf pro mezní hodnoty CDP_{SW} u zdravých subjektů při stoupajícím a klesajícím CDP

Tabulka 7 shrnuje získané mediány a 1. a 3. kvartily mezních hodnoty CDP_{SW}, zjištěných pro model zdravých plic a plic s ARDS během stoupajícího a klesajícího CDP. Z tabulky jsou patrné celkově větší mezní hodnoty CDP_{SW} u prasat s ARDS.

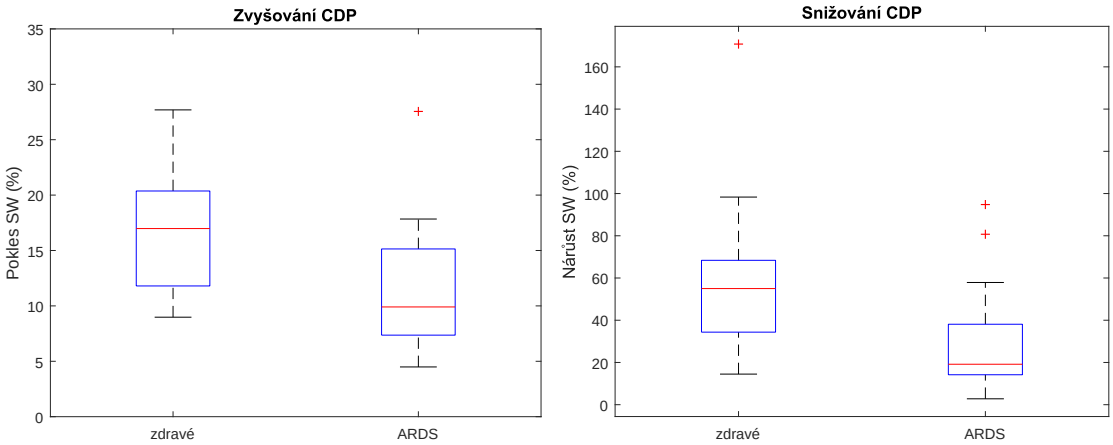
Tabulka 7: Kritické hodnoty CDP_{SW} (cmH$_2$O) pro model zdravých plic a model plic s ARDS

	Model zdravých plic		Model plic s ARDS	
	Schody nahoru	Schody dolů	Schody nahoru	Schody dolů
Medián	20,0	14,1	28,3	21,3
1. kvartil	17,0	13,6	26,1	18,7
3. kvartil	22,9	14,6	29,3	23,5

4.3 Procentuální změna parametru *SW* v bodě mezního *CDP*

Cílené zvyšování CDP způsobovalo pokles parametru SW, při klesajícím CDP docházelo k nárůstu parametru. Z grafů na Obrázku 19 je vidět, že u modelu zdravých plic dochází k významnější procentuální změně sledovaného parametru SW

v bodě mezního *CDP*, než u modelu ARDS, a to při stoupajícím a klesajícím *CDP* (test 5. a 6, Tabulka 9). Při cíleném snižování *CDP* je procentuální změna *SW* obecně větší, něž při stoupajícím *CDP*. Statisticky významný rozdíl byl prokázán jak u zdravých prasat ($p = 0{,}015$), tak i u prasat s ARDS ($p = 0{,}029$).



Obrázek 19: Procentuální změna hodnot *SW* z původní hodnoty před experimentem na hodnotu daného parametru v bodě mezního *CDP*

Tabulka 8 shrnuje hodnoty mediánů procentuálních změn parametru *SW* v bodě mezního *CDP*. U zdravých subjektů v bodě mezního *CDP* klesá parametr *SW* o 7 % více než u subjektů s ARDS při stoupajícím *CDP*. V případě postupného snižování tlaku parametr *SW* se zvýšil o více než 35 % u zdravých subjektů oproti modelu plic s ARDS v okamžiku dosažení mezního *CDP*.

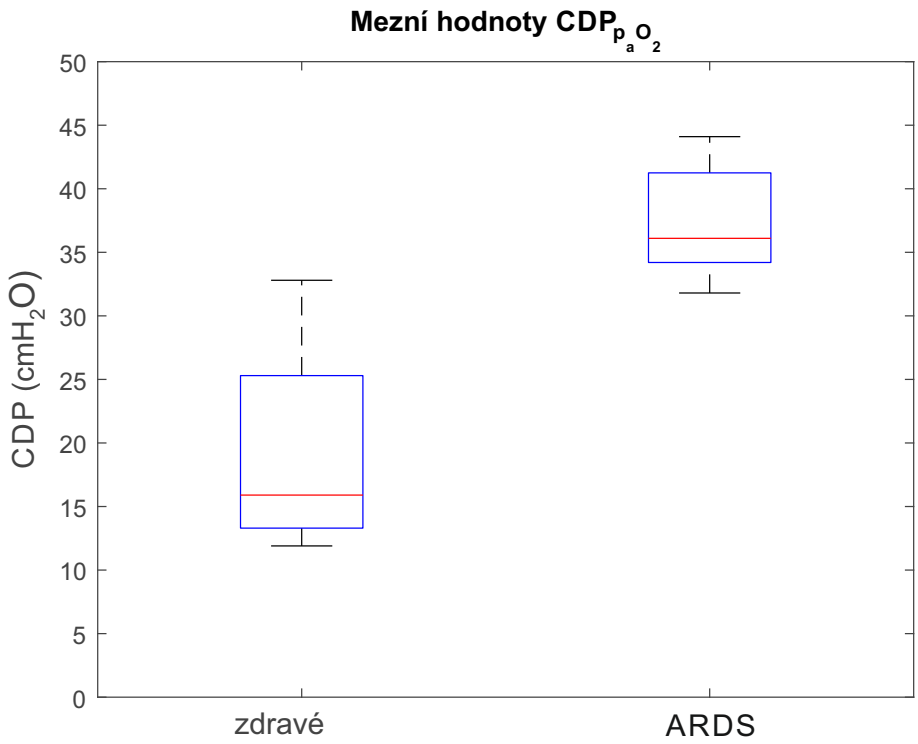
Tabulka 8: Mediány procentuálních změn *SW* (%) pro model zdravých plic a model plic s ARDS v bodě mezního *CDP*

	Model zdravých plic		Model plic s ARDS	
	Schody nahoru	Schody dolů	Schody nahoru	Schody dolů
Medián	17,0	55,0	9,9	19,2

4.4 Mezní hodnoty *CDP*, zjištěné z průběhu parametru $P_a\mathrm{O}_2$

Další analýza je založena na hodnotách *CDP*, získaných z průběhu signálu $P_a\mathrm{O}_2$ a porovnání hodnot CDP_{SW} a $CDP_{p_aO_2}$. Analýza vždycky byla provedena pouze pro případ zvyšování *CDP* u zdravých prasat a prasat s ARDS.

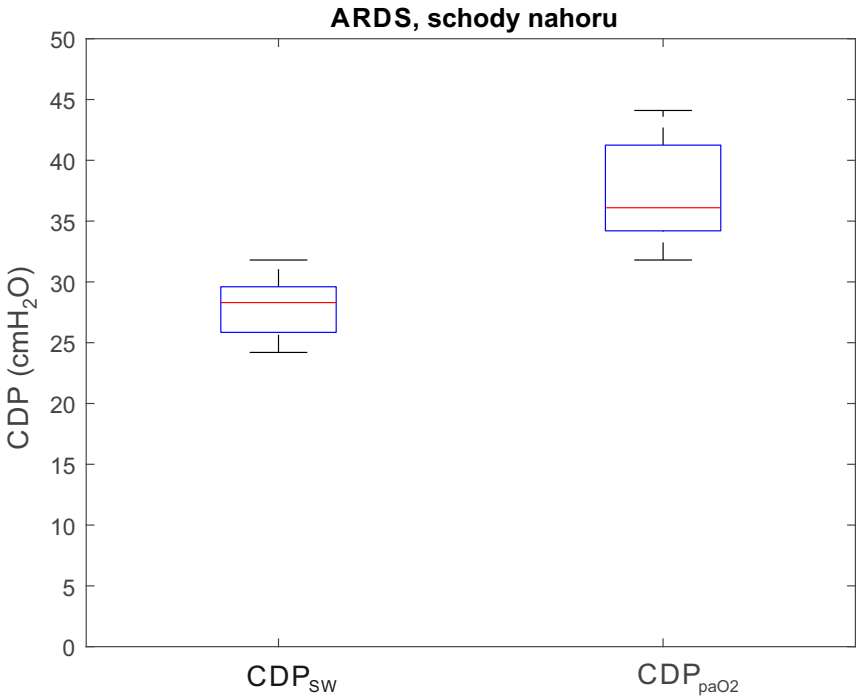
Na následujícím Obrázku 20 je krabicový graf srovnávající mezní hodnoty $CDP_{p_aO_2}$, získané u zdravých subjektů a subjektů s ARDS (test 7., Tabulka 9). Jednostranný Wilcoxonův párový test potvrdil hypotézu, že mediány mezních hodnot $CDP_{p_aO_2}$ jsou statisticky významně vyšší v případě modelu plic postižených ARDS ($p <$ 0,001).



Obrázek 20: Krabicový graf pro mezní hodnoty $CDP_{p_aO_2}$ u zdravých subjektů a subjektů s ARDS

Obrázek 21 zobrazuje v krabicových grafech mezní hodnoty $CDP_{p_aO_2}$ a CDP_{SW} pro subjekty s ARDS (test 8., Tabulka 9). Jednostranný Wilcoxonův test potvrdil hypotézu, že hodnoty CDP, které zajišťují optimální oxygenaci měřeného subjektu s ARDS, jsou významně vyšší, než mezní hodnoty CDP, jejichž překročení má negativní vliv na kardiovaskulární systém ($p <$ 0,001).

Obrázek 22 obsahuje grafické porovnání mezních hodnot CDP, získaných z parametrů SW a P_aO_2 pro zdravé subjekty měření (test 9., Tabulka 9). Graf poukazuje na vyšší medián hodnot CDP_{SW} oproti hodnotám $CDP_{p_aO_2}$, ale statisticky významný rozdíl nebyl prokázán ($p =$ 0,350).



Obrázek 21: Krabicový graf pro mezní hodnoty CDP_{SW} a $CDP_{p_aO_2}$ u subjektů s ARDS

Obrázek 22: Krabicový graf pro mezní hodnoty CDP_{SW} a $CDP_{p_aO_2}$ u zdravých subjektů

Tabulka 9 shrnuje všechny provedené statistické testy pro všechny datové soubory. Pro statistické vyhodnocení byl použit jednostranný Wilcoxonův neparametrický párový test. Hladina významnosti byla nastavena na hodnotu $\alpha = 0{,}05$.

Tabulka 9: Souhrn statistických testů (hladina významnosti $\alpha = 0{,}05$)

	Skupiny pro srovnání	Soubor	p	Hypotéza
1.test	zdravé vs. ARDS	CDP_{SW}, schody nahoru	$< 0{,}001$	H_1
2.test	zdravé vs. ARDS	CDP_{SW}, schody dolu	$< 0{,}001$	H_1
3.test	schody nahoru vs. dolu	CDP_{SW}, ARDS	0,002	H_1
4.test	schody nahoru vs. schody dolu	CDP_{SW}, zdrave	0,007	H_1
5.test	zdravé vs. ARDS	% pokles *SW*, schody nahoru	0,015	H_1
6.test	zdravé vs. ARDS	% nárůst *SW*, schody dolu	0,029	H_1
7.test	zdrave vs. ARDS	$CDP_{p_aO_2}$, schody nahoru	$< 0{,}001$	H_1
8.test	CDP_{SW} vs. $CDP_{p_aO_2}$	ARDS, schody nahoru	$< 0{,}001$	H_1
9.test	CDP_{SW} vs. $CDP_{p_aO_2}$	zdravé, schody nahoru	0,350	H_0

4.5 Závislost *CVP*, *mPAP* na změně *CDP*

Byla zjišťována vzájemná korelace signálů *CVP*, *mPAP* a *CDP* pro jednotlivé subjekty měření, jak u modelu zdravých plic, tak i u modelu plic s ARDS. Tabulka 10 udává přehled vypočítaných mediánů korelačních koeficientů pro signály *CVP*, *mPAP* a *CDP*.

Tabulka 10: Mediány korelačních koeficientů signálů *CVP*, *mPAP* a *CDP*

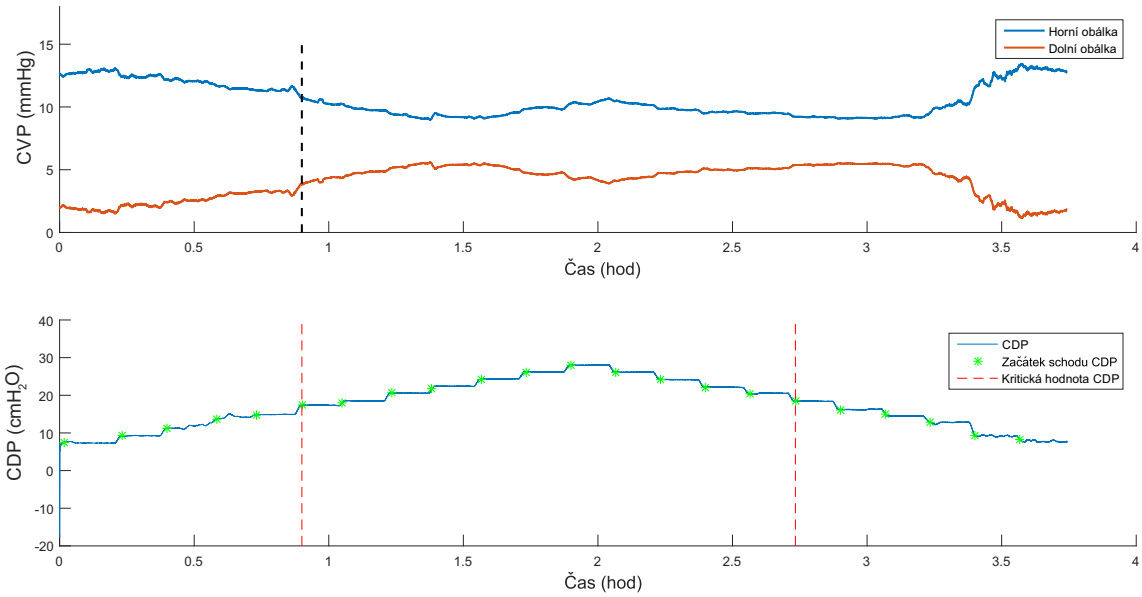
	Zdravé plíce	Plíce s ARDS
Korelace *CVP* a *CDP*	0,84	0,80
Korelace *mPAP* a *CDP*	0,92	0,71

Z Tabulky 10 je patrná vysoká míra vzájemné korelace signálů *CVP*, *mPAP* a *CDP* pro rostoucí a klesající *CDP* u zdravých subjektů a subjektů s ARDS.

V rámci analýzy získaných dat byla stanovena hypotéza, že z průběhu signálů *CVP* a *mPAP* lze stanovit určitý okamžik, který by odpovídal kritické hodnotě *CDP*, jejíž překročení by způsobilo výskyt adverzních účinků na kardiovaskulární

systém. Z průběhu signálů bylo patrné, že trend signálů není značně ovlivněn zvyšováním a snižováním *CDP*, z jeho průběhu nelze stanovit mezní hodnotu středního distenzního tlaku, která by způsobila významnou změnu směrnice trendu signálů.

Na Obrázku 23 je znázorněna horní a dolní obálka signálu *CVP* v závislosti na změně *CDP*. Z grafu je vidět, že při zvyšování a snižování *CDP* nedochází k výrazné změně trendu signálu, ale mění se jeho amplituda. Svislou přerušovanou černou čárou je označeno místo, kde se začíná zmenšovat rozkmit signálu *CVP*.



Obrázek 23: Změna rozkmitu signálu *CVP* v závislosti na změně *CDP* (prase č. 32, zdravé)

5 Diskuse

Hlavním zjištěním diplomové práce je, že střední distenzní tlak vysokofrekvenční oscilační ventilace má vliv na činnost levé srdeční komory a jeho vysoké hodnoty negativně ovlivňují vybrané hemodynamické parametry jak zdravých subjektů, tak i subjektů s ARDS.

5.1 Analýza PV smyček

Při analýze PV smyček bylo prvním krokem vizuálně vyhodnotit jejich závislost na změně středního distenzního tlaku. Bylo viditelné zmenšení plochy, ohraničené PV smyčkou při zvyšujícím se *CDP*. Důvodem k tomu je zvýšení nitrohrudního tlaku měřeného subjektu a mechanické stlačování kardiovaskulárního systému roztaženými plícemi. U všech měřených subjektů bylo následně pozorováno zvětšení plochy PV smyček při snižování středního tlaku v dýchacích cestách. U prasat s ARDS se výrazně měnil pouze tepový objem srdeční komory. Zajímavostí byla pozorovatelná významná změna maximálního tlaku srdeční komory (p_{max}) v případě zdravých plic, zatímco u modelu ARDS byl daný parametr skoro neměnný.

Pro sestrojení a analýzu PV smyček byly vybírány úseky signálu uprostřed schodu *CDP*. Hodnoty *CDP* byly nastavovány na vysokofrekvenčním oscilačním ventilátoru manuálně, občas nebyla požadováná hodnota *CDP* udržována v dýchacím systému a docházelo ke kolísání hodnot. Z toho důvodu nebyly signály tlaku a objemu levé srdeční komory analyzovány kontinuálně během celého experimentu, ale pouze v diskrétních krátkých úsecích. Proto byla snaha vybrat úseky signálů, kde lze hodnotu *CDP* považovat za konstantní a hemodynamický systém by byl v ustáleném stavu po poslední změně hodnoty *CDP*.

V rámci analýzy byly sestrojeny grafy jednotlivých hemodynamických parametrů v závislosti na cíleném zvyšování a snižování *CDP*. U všech sledovaných parametrů byla pozorována společná závislost. Během zvyšování a snižování *CDP* hemodynamické parametry nenabývaly stejných hodnot, při snižování *CDP* nebyla skoro nikdy dosažena původní hodnota měřeného parametru ze začátku experimentu. K obnovení a návratu hemodynamických parametrů do rozmezí fyziologických hodnot docházelo pomalu. To může svědčit o tom, že po překročení nějaké mezní hodnoty *CDP* kar-

diovaskulární systém určitou dobu přetrvává v „utlačeném“ stavu bez ohledu na následující snižování středního tlaku v dýchacích cestách.

5.2 Mezní hodnoty *CDP*, zjištěné z průběhu parametru *SW*

Ve fázi detekci zlomové hodnoty *CDP* proběhlo nalezení mezní hodnoty středního distenzního tlaku z průběhu všech 11 analyzovaných hemodynamických parametrů. Signály tlaku na konci systoly *ESP*, tlaku na konci diastoly *EDP*, středního tlaku p_{mean} se nejevily jako vhodné signály pro stanovení mezní hodnoty *CDP* z důvodu jejich nepatrné změny v závislosti na změně *CDP* při ARDS. Naopak vhodnými pro stanovení mezní hodnoty středního distenzního tlaku byly signály srdečního výdeje *CO*, srdeční frekvence *HR*, end-diastolického objemu *EDV* a tepové práce *SW*, v daných signálech byl pozorovatelný určitý trend v závislosti na změně *CDP*. Plocha PV smyček (*SW*) se jeví jako potenciálně efektivní parametr pro hodnocení funkce levé srdeční komory, protože odráží změny tlaku i objemu komory, dalším důvodem je vysoká citlivost parametru na změnu středního tlaku v dýchacích cestách, proto pro následující analýzu byly použity pouze mezní hodnoty *CDP* určené z průběhu parametru *SW*.

V části vyhodnocení dat byly porovnány hodnoty *CDP*, získané z průběhu parametru *SW*, u zdravých subjektů měření a subjektů s ARDS, a to zvlášť pro zvyšování a snižování *CDP*. Statistický významný rozdíl nalezených CDP_{SW} byl prokázán u všech měřených skupin ($\alpha = 0{,}05$). Obecně lze říct, že plíce postižené syndromem ARDS tolerují nastavení vyšších hodnot středního tlaku v dýchacích cestách.

Při porovnání hodnot CDP_{SW} pro stoupající *CDP* byly zjištěny vyšší hodnoty u subjektů s ARDS a zároveň menší mezikvartilové rozpětí (3,2 cmH_2O oproti 5,9 cmH_2O u zdravých subjektů). Rozdíl mezikvartilových rozpětí mohl být způsoben tím, že iniciační hodnota *CDP* u zdravých subjektů a subjektů s ARDS nebyla stejná.

Při porovnání hodnot CDP_{SW} pro klesající *CDP* byly zjištěny nižší hodnoty u zdravých subjektů a zároveň malá variabilita získaných hodnot. Mezikvartilové rozpětí hodnot u subjektů s ARDS se pohybovalo od 18 do 29 cmH_2O. Daný rozdíl mohl být částečně způsoben tím, že maximální hodnoty *CDP*, dosažené při zvyšování tlaku, nebyly stejné u všech měřených subjektů a míra nežádoucích účinků na

kardiovaskulární systém byla rozdílná.

Při porovnání hodnot CDP_{SW} pro stoupající a klesající CDP u obou skupin lze pozorovat statisticky významně nižší mezní hodnoty středního tlaku, jejichž překročení způsobovalo výraznou změnu parametru SW. Danou závislost lze objasnit tak, že po provedení postupného zvyšování středního tlaku a aplikaci příliš vysokých hodnot středního tlaku plíce zůstávají hodně recruitované. Přetrvává zvýšení nitrohrudního tlaku a hemodynamické změny odezní až při nižších hodnotách středního distenzního tlaku oproti hodnotám, které způsobily dané adverzní účinky.

Medián mezní hodnoty CDP zjištěné z průběhu SW pro zdravé subjekty je 20,0 cmH_2O, pro subjekty s ARDS se medián rovná 28,3 cmH_2O. Zjištěné mezní hodnoty CDP byly porovnány s dřívější publikovanou studií [15], která udává kritické hodnoty CDP pro pacienty s ARDS v rozsahu 26 až 28 cmH_2O.

5.3 Procentuální změna parametru *SW* v bodě mezního *CDP*

Během zpracování a analýzy dat byly hodnoceny i relativní procentuální změny parametru SW v okamžiku dosažení mezní hodnoty středního distenzního tlaku. Grafické znázornění a statistické vyhodnocení ukázalo, že u zdravých subjektů byla pozorována větší procentuální změna sledovaného parametru oproti měřeným subjektům s ARDS. Překročení mezních hodnot CDP při zvyšování tlaku způsobilo pokles parametru SW, vypočtený medián poklesu je 17,0 % u zdravých subjektů a 9,9 % u měřených subjektů s ARDS. Krabicové grafy poukázaly na několikanásobně větší procentuální změnu parametru SW způsobenou překročením mezních hodnot CDP při snižování středního distenzního tlaku. Vypočtený medián nárůstu je 55,0 % u zdravých subjektů a 19,2 % u subjektů s ARDS. Daný jev by mohl být způsoben tím, že plíce u subjektů s ARDS mají sníženou poddajnost, aplikace stejného středního distenzního tlaku způsobí menší změnu objemu plic oproti modelu zdravých plic a kardiovaskulární systém je méně „utlačený “ plícemi.

5.4 Mezní hodnoty *CDP*, zjištěné z průběhu parametru $P_a\mathrm{O}_2$

Saturace periferních tkání kyslíkem a parciální tlak kyslíku v arteriální krvi jsou parametry poskytující informaci o oxygenaci organismu pacienta. Dané parametry jsou běžně užívané v klinické praxi pro nastavení hodnot *CDP* při vysokofrekvenční oscilační ventilaci. Proto byla u všech subjektů měření zjištěna mezní hodnota $CDP_{p_aO_2}$, která odpovídala stavu optimální oxygenace organismu. Při porovnání hodnot $CDP_{p_aO_2}$ u zdravých subjektů a subjektů s ARDS lze pozorovat výrazně větší hodnoty pro model plic s ARDS. To potvrzuje hypotézu, že kvůli snížené poddajnosti plic a prodloužení difuzní dráhy pro krevní plyny u subjektů s ARDS je vyžadována aplikace vyšších hodnot středního distenzního tlaku pro zajištění adekvátní oxygenace organismu.

Hypotéza o vyšších hodnotách $CDP_{p_aO_2}$ u modelů plic postižených ARDS oproti hodnotám CDP_{SW} byla statisticky prokázána. Dané výsledky poukazují na to, že nastavování hodnot středního distenzního tlaku vysokofrekvenční oscilační ventilace pouze podle míry oxygenace organismu může vést k aplikaci příliš vysokých hodnot *CDP*, které již nepříznivě ovlivňují kardiovaskulární systém. Proto je důležitý monitoring srdeční činnosti pro zvolení kompromisní hodnoty středního distenzního tlaku.

Při porovnání hodnot $CDP_{p_aO_2}$ a CDP_{SW} u zdravých subjektů mezní hodnoty *CDP*, zjištěné z průběhu parametru byly nepatrně vyšší. Dané zjištění lze interpretovat tak, že u zdravých subjektů adverzní účinky na hemodynamický systém mohou nastat až při nastavení vyšších hodnot *CDP* oproti hodnotám *CDP*, které jsou již schopné zajistit dostatečnou oxygenaci organismu. Statistickým vyhodnocením nebyl ale daný jev prokázán ($\alpha = 0{,}05$).

5.5 Závislost *CVP*, *mPAP* na změně *CDP*

Dalšími signály pro analýzu kardiovaskulárního systému byly zvoleny signály centrálního žilního tlaku (*CVP*) a středního tlaku v plicnici (*mPAP*). V rámci analýzy byla vyslovena hypotéza, že z průběhu daných signálů lze určit časový okamžik, odpovídající mezní hodhotě *CDP*, jejíž překročení má adverzní účinky na kardiovaskulární systém. Vyslovená domněnka se nepotvrdila. Byla zjištěna silná korelace signálu *mPAP* se signálem *CDP*, medián Spearmanova korelačního koeficientu pro

všechny zdravé subjekty měření se rovnal 0,92. U prasat s ARDS byla zaznamenána nižší hodnota mediánu korelačního koeficientu, která se rovnala 0,71.

Signál *CVP* vykazoval nepatrně nižší, ale stálé významnou korelační závislost se signálem *CDP*, medián Spearmanova korelačního koeficientu se rovnal 0,84 pro model zdravých plic a 0,80 pro model plic s ARDS. Obecně lze říct, že korelace signálů *CVP* a *CDP*, *mPAP* a *CDP* lze považovat za statisticky významnou závislost ($p < 0{,}001$), která se více projevuje u zdravých subjektů.

Z důvodu silné vzájemné korelace signálů při rostoucím a klesajícím *CDP* nebyl detekovatelný specifický vliv změny středního tlaku v dýchacích cestách na průběh *CVP* a *mPAP*. Zajímavostí bylo ovlivnění rozkmitu signálů, nikoliv směrnice trendu. Amplituda signálu CVP může záležet na celé řadě dílčích faktorů, např. míra zavodnění plic, tekutinová bilance organismu, proto by mohla sloužit pro budoucí složitější analýzu.

Hlavní limitace dané studie je to, že subjekty experimentu nebyli pacienti s ARDS, ale animální model s ARDS způsobeným plicní laváží. Příčinou vzniku ARDS u pacientů je málokdy pouze zničení nebo nedostatek surfaktantu. Velké množství faktorů je zodpovědné za vznik pulmonální nebo extrapulmonální formy ARDS. Ve výsledku může být skutečná reakce plic postižených ARDS na respirační terapii velmi odlišná od reakce plic po provedení plicní laváže fyziologickým roztokem s detergentem.

Z hlediska statistického vyhodnocení získaných dat významnou limitací byl malý počet analyzovaných subjektů. Z 25 subjektů, jejichž data byly k dispozici pro analýzu, bylo vybráno jenom 12 z důvodu kompletnosti záznamu všech potřebných signálů. Vetší množství vyhodnocených subjektů by mohlo ovlivnit normalitu rozložení získaných hodnot a tím by umožnilo použití parametrických statistických testů a potvrzení neprokázané hypotézy.

Další limitací studie bylo použití invazivního PV katétru. Katétr byl náchylný na dotyk stěny srdeční komory, což často způsobovalo významné artefakty v měřených signálech. Nejvíc ovlivňovaným signálem byl signál objemu, proto bylo použito jenom omezené množství parametrů souvisejících s absolutními hodnotami objemu srdeční komory, které lze vypočítat z PV smyček v softwaru LabChart. Obecně by bylo vhodné pro optimalizaci strategie nastavení hodnoty *CDP* a monitoring hemodynamického stavu použit co nejméně invazivní nástroj, jehož využití by bylo

jednoduché a efektivní v klinické praxi.

Další možností výzkumu by bylo nalezení dalších hemodynamických parametrů, z nichž lze určit mezní hodnotu středního distenzního tlaku, a podrobnější analýza závislosti změny CDP na průběhy CVP a $mPAP$ pro větší počet měřených subjektů.

Závěr

Diplomová práce se zabývá analýzou vlivu středního tlaku vysokofrekvenční oscilační ventilace na tlak a objem levé srdeční komory. Cílem diplomové práce bylo ověřit hypotézu, zda lze ze signálů tlaku a objemu levé srdeční komory určit optimální hodnotu *CDP* nastavovanou u HFOV.

V praktické části byla analyzována data, získaná v rámci animálních experimentů. Celkem bylo do studie zahrnuto 12 měřených subjektů. Byla provedena analýza závislosti PV smyček levé srdeční komory na změně *CDP*. Byla navržena metoda určení mezní hodnoty středního distenzního tlaku v dýchacích cestách z parametru *SW*, což je plocha ohraničena PV smyčkou, a z průběhu signálu parciálního tlaku kyslíku v ateriální krvi.

V rámci diplomové práce bylo potvrzeno, že změna hodnot *CDP* má vliv na činnost levé srdeční komory. Bylo zjištěno, že model plic s ARDS obecně toleruje aplikaci vyšších hodnot CDP. Výsledky ukazují, že při zvyšování středního tlaku v dýchacích cestách dochází k poklesu parametru *SW*. Byly porovnávány mezní hodnoty *CDP*, které by byly optimální z hlediska hemodynamické stability subjektu, s hodnotami *CDP*, nastavenými podle oxygenace organismu. Bylo prokázáno, že u subjektů s ARDS by mohlo při nastavování hodnot *CDP* podle stavu oxygenace dojít k významnému překročení rozsahu hodnot *CDP*, které jsou bezpečné z hlediska vlivu na kardiovaskulární systém. Byla nalezena vysoká míra korelační závislosti signálů centrálního žilního tlaku a středního tlaku v plicnici a průběhu *CDP*.

Výsledky a zjištění dané diplomové práce by mohly být přínosné pro další studie, zabývající se analýzou vlivu středního distenzního tlaku vysokofrekvenční oscilační ventilace na stav kardiovaskulárního systému subjektu a optimalizací nastavení hodnot *CDP* při HFOV.

Literatura

[1] BERTOLINI, Guido, Klaus LEWANDOWSKI, Julian BION, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. *Intensive Care Medicine* [online]. 2004, **30**(1), 51-61 [cit. 2018-03-05]. DOI: 10.1007/s00134-003-2022-6. ISSN 0342-4642. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/s00134-003-2022-6

[2] RUBENFELD, Gordon D., Ellen CALDWELL, Eve PEABODY, Jim WEAVER, Diane P. MARTIN a Margaret NEFF. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *New England Journal of Medicine* [online]. 2005, **353**(16), 1685-1693 [cit. 2018-03-05]. DOI: 10.1056/NEJMoa050333. ISSN 0028-4793. Dostupné z: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa050333

[3] CHIUMELLO, Davide, ed. Acute Respiratory Distress Syndrome [online]. *Cham: Springer International Publishing*, 2017 [cit. 2018-03-05]. ISBN 978-3-319-41850-6.

[4] ŠTEJFA, Miloš. *Kardiologie*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2007. ISBN 8024713853.

[5] GUERVILLY, Christophe, Jean-Marie FOREL, Sami HRAIECH, et al. Right ventricular function during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine* [online]. 2012, **40**(5), 1539-1545 [cit. 2017-08-11]. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182451b4a. ISSN 00903493. Dostupné z : https://www.academia.edu/13458746/Right_ventricular_function_during_high-frequency_oscillatory_ventilation_in_adults_with_acute_respiratory_distress_syndrome

[6] Acute Respiratory Distress Syndrome: the Berlin definition. *JAMA* [online]. 2012, **307**(23) [cit. 2018-03-09]. DOI: 10.1001/jama.2012.5669. ISSN 0098-7484. Dostupné z : http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.5669

[7] MACA, J., O. JOR, M. HOLUB a P. SKLIENKA. Past and Present ARDS Mortality Rates: A Systematic Review. *Respiratory Care* [online]. 2016, **62**(1), 113-122 [cit. 2018-04-29]. DOI: 10.4187/respcare.04716. ISSN 0020-1324. Dostupné z: http://rc.rcjournal.com/cgi/doi/10.4187/respcare.04716

[8] MATTHAY, Michael A., Lorraine B. WARE a Guy A. ZIMMERMAN. The acute respiratory distress syndrome. *Journal of Clinical Investigation* [online]. 2012, **122**(8), 2731-2740 [cit. 2018-03-05]. DOI: 10.1172/JCI60331. ISSN 0021-9738. Dostupné z: http://www.jci.org/articles/view/60331

[9] CALFEE, Carolyn S., Michael A. MATTHAY, Mark D. EISNER, Neal BENOWITZ a Mitchell J. COHEN. Active and Passive Cigarette Smoking and Acute Lung Injury after Severe Blunt Trauma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2011, **183**(12), 1660-1665 [cit. 2018-03-05]. DOI: 10.1164/rccm.201011-1802OC. ISSN 1073-449X. Dostupné z: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201011-1802OC

[10] HESS, D., N. MACINTYRE, W. GALVIN a S. MISHOE. *Respiratory Care: Principles and Practice*. 3rd Ed. Jones & Bartlett Learning, 2015. ISBN 978-1-284-05000-4.

[11] PREM, Puri. *Newborn surgery*. 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2011. ISBN 9781444102833.

[12] 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* [online]. 2002, **166**(6), 801-808 [cit. 2018-03-05]. DOI: 10.1164/rccm.2108052. ISSN 1073-449X. Dostupné z: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.2108052

[13] YOUNG, Duncan, Sarah E. LAMB, Sanjoy SHAH, Iain MACKENZIE, Kathy ROWAN a Brian H. CUTHBERTSON. High-Frequency Oscillation for Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine* [online]. 2013, **368**(9), 806-813 [cit. 2017-12-03]. DOI: 10.1056/NEJMoa1215716. ISSN 0028-4793. Dostupné z: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1215716

[14] 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* [online]. 2013, **368**(9), 795-805 [cit. 2017-12-03]. DOI: 10.1056/NEJMoa1215554. ISSN 0028-4793. Dostupné z: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1215554

[15] JARDIN, François a Antoine VIEILLARD-BARON. Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. *Intensive Care Medicine* [online]. 2007, **33**(3), 444-447 [cit. 2017-08-11]. DOI: 10.1007/s00134-007-0552-z. ISSN 03424642. Dostupné z : http://link.springer.com/10.1007/s00134-007-0552-z

[16] VAN GENDERINGEN, Huibert R., Adrianus J. VAN VUGHT, Elisabeth L.I.M. DUVAL, Dick G. MARKHORST a Jos R.C. JANSEN. Attenuation of pressure swings along the endotracheal tube is indicative of optimal distending pressure during high-frequency oscillatory ventilation in a model of acute lung injury. *Pediatric Pulmonology* [online]. 2002, **33**(6), 429-436 [cit. 2018-04-29]. DOI: 10.1002/ppul.10103. ISSN 8755-6863. Dostupné z: http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.10103

[17] ZANNIN, Emanuela, Maria Luisa VENTURA, Raffaele L. DELLACÀ, et al. Optimal mean airway pressure during high-frequency oscillatory ventilation determined by measurement of respiratory system reactance. *Pediatric Research* [online]. 2014, **75**(4), 493-499 [cit. 2018-04-29]. DOI: 10.1038/pr.2013.251. ISSN 0031-3998. Dostupné z: http://www.nature.com/articles/pr2013251

[18] W. CHANG., David. *Clinical application of mechanical ventilation.* 4th ed. Clifton Park: Delmar, 2014. ISBN 9781111539580.

[19] GEORGE, Ronald B. *Chest medicine: essentials of pulmonary and critical care medicine.* 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, © 2005. ISBN 978-0-7817-5273-2.

[20] NG, Jensen a Niall D. FERGUSON. High-frequency oscillatory ventilation: still a role? *Current Opinion in Critical Care* [online]. 2017, **23**(2), 175-179 [cit. 2017-12-03]. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000387. ISSN 1070-5295. Dostupné z: http://Insights.ovid.com/crossref?an=00075198-201704000-00017

[21] VIEILLARD-BARON, Antoine. Is right ventricular function the one that matters in ARDS patients? Definitely yes. *Intensive Care Medicine* [online]. 2009, **35**(1), 4-6 [cit. 2017-08-11]. DOI: 10.1007/s00134-008-1308-0. ISSN 03424642. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/s00134-008-1308-0

[22] SKLAR, Michael C., Eddy FAN a Ewan C. GOLIGHER. High-Frequency Oscillatory Ventilation in Adults With ARDS. *Chest* [online]. 2017, **152**(6), 1306-1317 [cit. 2018-04-30]. DOI: 10.1016/j.chest.2017.06.025. ISSN 00123692. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369217311856

[23] SHAH, Trushil G., Subeer K. WADIA, Julie KOVACH, Louis FOGG a Rajive TANDON. Echocardiographic Parameters of Right Ventricular Function Predict Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot Study. *Pulmonary Circulation* [online]. 2016, **6**(2), 155-160 [cit. 2017-08-11]. DOI: 10.1086/685549. ISSN 20458932. Dostupné z: http://journals.sagepub.com/doi/10.1086/685549

[24] OSMAN, David, Xavier MONNET, Vincent CASTELAIN, Nadia ANGUEL, Josiane WARSZAWSKI, Jean-Louis TEBOUL a Christian RICHARD. Incidence and prognostic value of right ventricular failure in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine* [online]. 2009, **35**(1), 69-76 [cit. 2017-08-11]. DOI: 10.1007/s00134-008-1307-1. ISSN 03424642. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/s00134-008-1307-1

[25] URSULET, Lionel, Arnaud ROUSSIAUX, Dominique BELCOUR, Cyril FERDYNUS, Bernard-Alex GAUZERE, David VANDROUX a Julien JABOT. Right over left ventricular end-diastolic area relevance to predict hemodynamic intolerance of high-frequency oscillatory ventilation in patients with severe ARDS. *Annals of Intensive Care* [online]. 2015, **5**(1) [cit. 2017-08-11]. DOI: 10.1186/s13613-015-0068-6. ISSN 21105820. Dostupné z : http://www.annalsofintensivecare.com/content/5/1/25

[26] WADIA, Subeer Kanwar, Trushil G. SHAH, Grady HEDSTROM, Julie A. KOVACH a Rajive TANDON. Early detection of right ventricular dysfunction using transthoracic echocardiography in ARDS: a more objective approach. *Echocardiography* [online]. 2016, **33**(12), 1874-1879 [cit. 2017-08-11]. DOI: 10.1111/echo.13350. ISSN 07422822. Dostupné z: http://doi.wiley.com/10.1111/echo.13350

[27] PACHER, Pál, Jon G. MABLEY, Lucas LIAUDET, Oleg V. EVGENOV, Anita MARTON, György HASKÓ, Márk KOLLAI a Csaba SZABÓ. Left ventricular pressure-volume relationship in a rat model of advan-

ced aging-associated heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* [online]. 2004, **287**(5), H2132-H2137 [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.1152/ajpheart.00405.2004. ISSN 0363-6135. Dostupné z: http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00405.2004

[28] SENSORMEDICS 3100B HIGH-FREQUENCY OSCILLATORY VENTILATOR (ADULT/CHILD). In: *US Med-Equip* [online]. [cit. 2018-04-29]. Dostupné z: http://www.usmed-equip.com/products/sensormedics-3100b-high-frequency-oscillatory-ventilator-adult-child.html

Seznam obrázků

1 Schematický nákres křivky tlak-objem srdeční komory 7
2 Subjekt měření během experimentu. Fotografie: autor. 16
3 Vysokofrekvenční oscilační ventilátor Sensor Medics 3100B 20
4 Software LabChart a jednotlivé průběhy zaznamenaných signálů . . . 23
5 Detekce schodovitých změn *CDP* 27
6 Filtrace signálu *CVP* 28
7 Filtrace signálu *PAP* 29
8 Detekce zlomové hodnoty *CDP* z parametru *SW* 30
9 Detekce mezní hodnoty *CDP* z průběhu $P_a\mathrm{O}_2$ (Prase č. 26, model plic s ARDS, schody č. 1) 31
10 Detekce mezní hodnoty *CDP* z průběhu $P_a\mathrm{O}_2$ (Prase č. 26, model plic s ARDS, schody č. 2) 32
11 Změna PV smyček levé srdeční komory v závislosti na zvyšování *CDP* (prase č. 26, stav ARDS) 34
12 Změna PV smyček levé srdeční komory v závislosti na snižování *CDP* (prase č. 26, stav ARDS) 35
13 Závislost parametrů *SW* a *CO* na změně *CDP* (prase č. 26, stav ARDS) 35
14 Závislost parametrů *HR* a *EDV* na změně *CDP* (prase č. 26, stav ARDS) 36
15 Krabicový graf pro mezní hodnoty CDP_{SW} u zdravých subjektů a subjektů s ARDS při stoupajícím *CDP* 37
16 Krabicový graf pro mezní hodnoty CDP_{SW} u zdravých subjektů a subjektů s ARDS při klesajícím *CDP* 37
17 Krabicový graf pro mezní hodnoty CDP_{SW} pro subjekty s ARDS při stoupajícím a klesajícím *CDP* 38
18 Krabicový graf pro mezní hodnoty CDP_{SW} u zdravých subjektů při stoupajícím a klesajícím *CDP* 39
19 Procentuální změna hodnot *SW* z původní hodnoty před experimentem na hodnotu daného parametru v bodě mezního *CDP* 40
20 Krabicový graf pro mezní hodnoty $CDP_{p_aO_2}$ u zdravých subjektů a subjektů s ARDS 41

21 Krabicový graf pro mezní hodnoty CDP_{SW} a $CDP_{p_aO_2}$ u subjektů s ARDS 42
22 Krabicový graf pro mezní hodnoty CDP_{SW} a $CDP_{p_aO_2}$ u zdravých subjektů 42
23 Změna rozkmitu signálu CVP v závislosti na změně CDP (prase č. 32, zdravé) 44
24 Změna PV smyček levé srdeční komory v závislosti na zvyšování CDP (prase č. 26, zdravé) 62
25 Změna PV smyček levé srdeční komory v závislosti na snižování CDP (prase č. 26, zdravé) 62
26 Závislost parametrů SW a CO na změně CDP (prase č. 26, zdravé) . 63
27 Závislost parametrů HR a EDV na změně CDP (prase č. 26, zdravé) 63

Seznam tabulek

1 Stavy ovlivňující hodnoty centrálního žilního tlaku (převzato z [18]) . 9

2 Stavy ovlivňující hodnoty tlaku v plicnici (převzato a upraveno z [18]) 10

3 Parametry sledované během experimentu pro hodnocení fyziologického stavu subjektu 17

4 Přehled použitých zařízení a zaznamenaných signálů včetně jednotek a vzorkovácí frekvence f_{vz} 19

5 Základní parametry vysokofrekvenčního oscilačního ventilátoru Sensor Medics 3100B 20

6 Hemodynamické parametry vypočtené z PV smyček 25

7 Kritické hodnoty CDP_{SW} (cmH_2O) pro model zdravých plic a model plic s ARDS 39

8 Mediány procentuálních změn SW (%) pro model zdravých plic a model plic s ARDS v bodě mezního CDP 40

9 Souhrn statistických testů (hladina významnosti $\alpha = 0{,}05$) 43

10 Mediány korelačních koeficientů signálů CVP, $mPAP$ a CDP 43

Seznam příloh

Příloha A Vyjádření odborné komise pro práci s pokusnými zvířaty

Příloha B Závislost hemodynamických parametrů na změně CDP - zdravé subjekty

Příloha C Obsah CD

Příloha A : Vyjádření odborné komise pro práci s pokusnými zvířaty

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, l. 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.

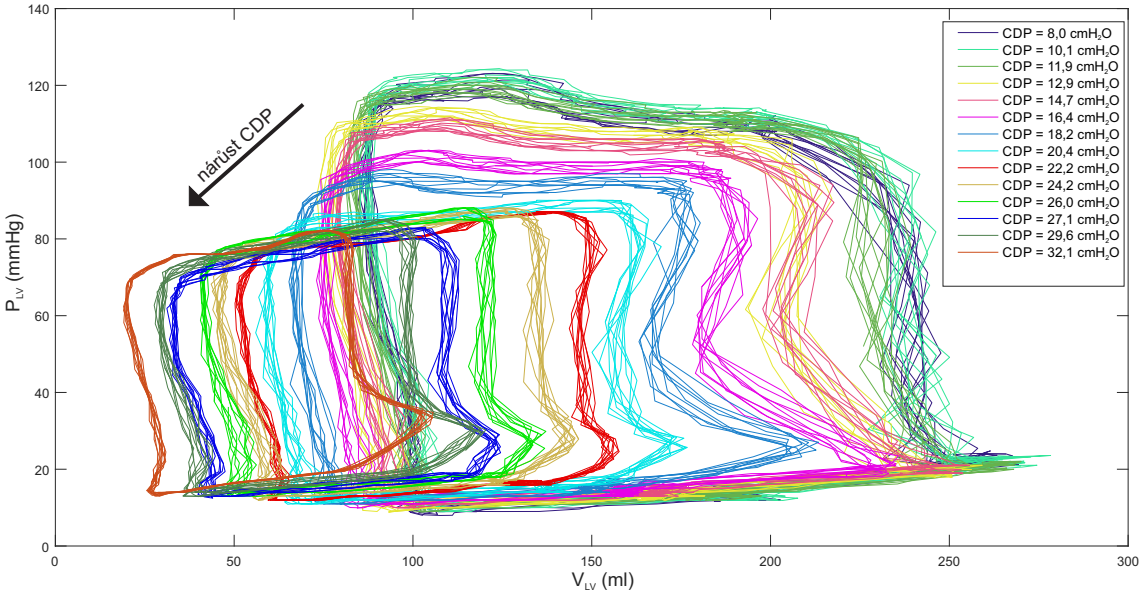
Doc. MUDr. Drahomíra Křenová, CSc.
předsedkyně odborné komise

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta
Děkanát
Kateřinská 32, 121 08 Praha 2
IČ: 00216208 DIČ: CZ00216208
35

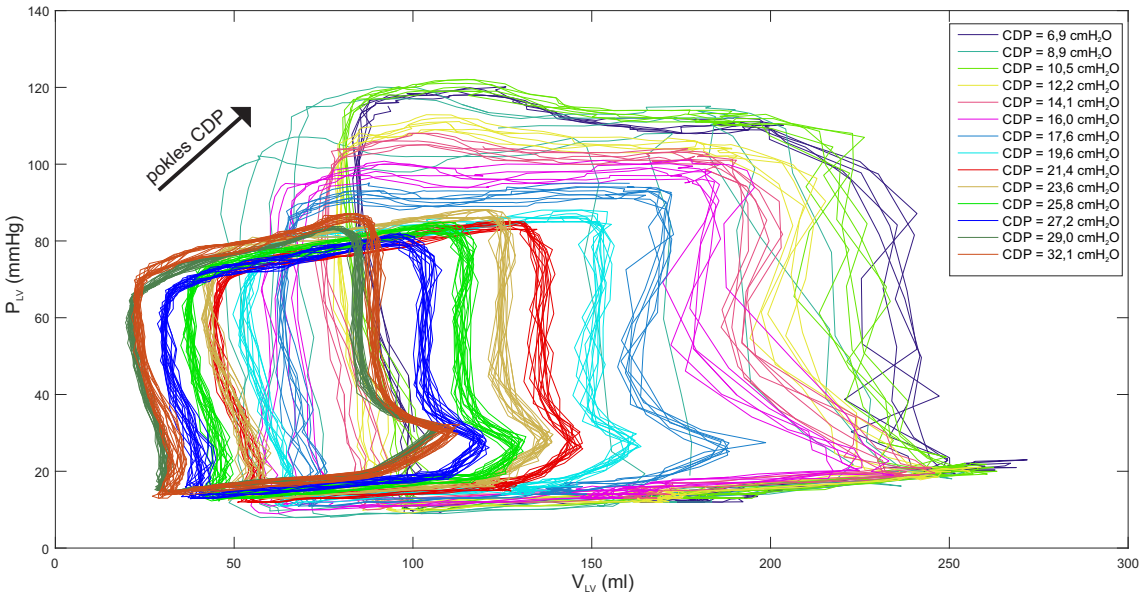
V Praze : 27. března 2013

TELEFON	IČ	DIČ	E-MAIL
224 968 147	00216208	CZ00216208	drahomira.krenova@lf1.cuni.cz

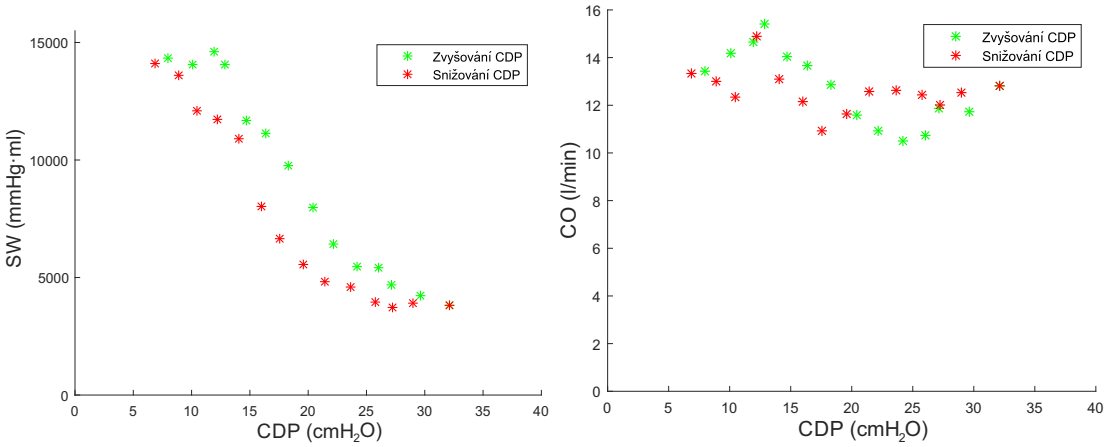
Příloha B : Závislost hemodynamických parametrů na změně CDP - zdravé subjekty



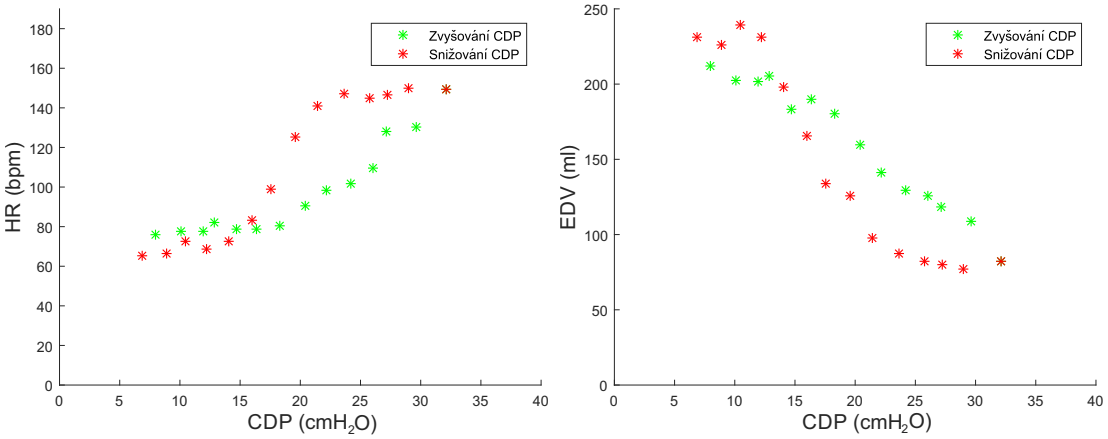
Obrázek 24: Změna PV smyček levé srdeční komory v závislosti na zvyšování *CDP* (prase č. 26, zdravé)



Obrázek 25: Změna PV smyček levé srdeční komory v závislosti na snižování *CDP* (prase č. 26, zdravé)



Obrázek 26: Závislost parametrů *SW* a *CO* na změně *CDP* (prase č. 26, zdravé)



Obrázek 27: Závislost parametrů *HR* a *EDV* na změně *CDP* (prase č. 26, zdravé)

Příloha C : Obsah CD

- klíčová slova.pdf
- abstrakt (česky).pdf
- abstrakt (anglicky).pdf
- zadání.pdf
- diplomová práce.pdf
- zdrojové kódy