



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**

---

**FAKULTA ELEKTROTECHNICKÁ**

**Katedra teorie obvodů**

**Simulační model extrakorporální oxygenace (ECMO)**

**Simulation model of extracorporeal membrane oxygenation  
(ECMO)**

Diplomová práce

Diploma Thesis

Studijní program: Lékařská elektronika a bioinformatika  
Studijní obor: Lékařská technika

Vedoucí práce: doc. MUDr. Jiří Kofránek, CSc.

Vedoucí práce: Ing. Jan Havlík, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Marek Mateják, Ph.D.

**Bc. Jan Ferkl**

---

**Praha, srpen 2021**

## I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Ferkl** Jméno: **Jan** Osobní číslo: **456961**  
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**  
Zadávající katedra/ústav: **Katedra teorie obvodů**  
Studijní program: **Lékařská elektronika a bioinformatika**  
Specializace: **Lékařská technika**

## II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

**Simulační model extrakorporální oxygenace (ECMO)**

Název diplomové práce anglicky:

**Simulation Model of Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)**

Pokyny pro vypracování:

Vytvořte model extrakorporální membránové oxygenace (ECMO) v jazyce Modelica s využitím knihoven Chemical a Physiobrary (<https://modelica.org/libraries>). Model by měl zahrnovat model vlastního přístroje ECMO a model připojeného pacienta. Měl by zahrnovat jak subsystém hemodynamiky, tak i subsystém přenosu krevních plynů a acidobazické rovnováhy. Měl by umožňovat namodelovat různé přístupy zapojení přístroje ECMO, tak i vybrané patofyziologické stavy, při kterých se ECMO bude využívat (akutní kardiální selhání, akutní selhání respirace). Model by měl sloužit jako podklad pro vytvoření lékařského výukového тренаžeru pro ECMO.

Vytvořte vizualizaci tohoto modelu s využitím technologie bodylight.js (<https://bodylight.physiome.cz/>)

Konzultantem této diplomové práce bude Mgr. Marek Mateják, Ph.D. z firmy Creative Connection s.r.o.

Seznam doporučené literatury:

[1] Feher, J. : Quantitative Human Physiology, Second Edition, Elsevier, 2018

[2] Johnston L.C., Lillian Su: Comprehensive Healthcare Simulation: ECMO Simulation Lindsay C. Johnston Lillian Su Editors A Theoretical and Practical Guide, Moremedia, Springer 2021

[3] Zandela A., Slaerno, O et al. A mathematical model of oxygenation during venovenous extracorporeal membrane oxygenation support, J Crit Care 2016 Dec;36:178-186. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.07.008.

[4] Doležalová A., Mathematical model for optimizing ecmo settings in case of respiratory failure, diploma thesis, Aalborg University 2016

Další literaturu dodá školitel.

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) diplomové práce:

**doc. MUDr. Jiří Kofránek, CSc., Ústav patologické fyziologie, 1. LF UK**

Jméno a pracoviště druhé(ho) vedoucí(ho) nebo konzultanta(ky) diplomové práce:

**Ing. Jan Havlík, Ph.D., katedra teorie obvodů FEL**

Datum zadání diplomové práce: **07.01.2021**

Termín odevzdání diplomové práce: **13.08.2021**

Platnost zadání diplomové práce: **30.09.2022**

doc. MUDr. Jiří Kofránek, CSc.  
podpis vedoucí(ho) práce

doc. Ing. Radoslav Bortel, Ph.D.  
podpis vedoucí(ho) ústavu/katedry

prof. Mgr. Petr Páta, Ph.D.  
podpis děkana(ky)

### III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

Diplomant bere na vědomí, že je povinen vypracovat diplomovou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací. Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v diplomové práci.

\_\_\_\_\_  
Datum převzetí zadání

\_\_\_\_\_  
Podpis studenta

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracoval samostatně a že jsem uvedl veškeré použité informační zdroje v souladu s Metodickým pokynem o dodržování etických principů při přípravě vysokoškolských závěrečných prací.

V Praze dne 13. 8. 2021

.....

Bc. Jan Ferkl

## **PODĚKOVÁNÍ**

Rád bych zde poděkoval vedoucímu své práce doc. MUDr. Jiřímu Kofránkovi, CSc. a také svému konzultantovi Mgr. Markovi Matejákovi, Ph.D., který mi při konzultacích věnoval spoustu času a rad, jež mi k dokončení práce pomohly.

## **ABSTRAKT**

### **Simulační model extrakorporální oxygenace (ECMO)**

Tato práce se zabývá simulačním modelem pro mimotělní podporu života ECMO. Cílem práce je sestavit simulační model v akauzálním jazyce Modelica, který bude obsahovat model pacienta a model ECMO. K sestavení modelu byly využity knihovny Physiobrary a Chemical. Na modelu pacienta je možné simulovat poruchy respirace i patologie srdce. Vliv těchto patologií je v modelu možné kompenzovat pomocí připojení pacienta na ECMO. Samotný model ECMO umožňuje venoarteriální i venovenózní zapojení. Model celkově simuluje výměnu krevních plynů, hemodynamiku i acidobazickou rovnováhu.

### **Klíčová slova**

ECMO, Modelica, modelování, simulace

## **ABSTRACT**

### **Simulation Model of Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)**

This paper deals with a simulation model for ECMO extracorporeal life support. The aim of the work is to build a simulation model with the Modelica acausal language, which will include a patient model and an ECMO model. Physiobrary and Chemical libraries were used to build the model. The patient model can be used to simulate respiratory disorders and cardiac pathologies. The effect of these pathologies can be compensated in the model by connecting the patient to ECMO. The ECMO model itself allows both venoarterial and venovenous connections. Overall, the model simulates blood gas exchange, hemodynamics and acid-base balance.

### **Keywords**

ECMO, Modelica, modeling, simulation

# Obsah

<b>Seznam symbolů a zkratk</b> .....	<b>10</b>
<b>Seznam obrázků</b> .....	<b>11</b>
<b>Seznam tabulek</b> .....	<b>15</b>
<b>1 Úvod</b> .....	<b>16</b>
<b>2 Teoretická část</b> .....	<b>17</b>
2.1 Kardiovaskulární systém člověka.....	17
2.2 Krev .....	18
2.3 Acidobazická rovnováha .....	20
2.4 Respirační systém člověka .....	22
2.5 Extrakorporální membránová oxygenace.....	23
2.5.1 Součásti ECMO okruhu.....	23
2.5.2 Venovenózní ECMO .....	23
2.5.3 Venoarteriální ECMO .....	24
2.5.4 Monitorované parametry životních funkcí .....	25
2.5.5 Komplikace léčby ECMO .....	26
<b>3 Metody</b> .....	<b>27</b>
3.1 Prostředí pro tvorbu modelu.....	27
3.1.1 Jazyk Modelica .....	27
3.1.2 Modelica knihovny .....	28
3.2 Functional Mock-Up Interface .....	28
3.3 Webové technologie .....	29
3.3.1 HTML.....	29
3.3.2 JavaScript .....	29
3.3.3 WebAssembly.....	29
3.4 BodyLight Composer .....	30
<b>4 Praktická část</b> .....	<b>31</b>
4.1 Model krevního oběhu .....	31
4.2 Model respirace .....	32
4.3 Regulace respirace.....	33
4.4 Model ECMO.....	36



4.5	Parametry .....	38
<b>5</b>	<b>Výsledky.....</b>	<b>41</b>
5.1	Fyziologický stav .....	41
5.1.1	Fyziologický stav - model bez regulace dýchání .....	41
5.1.2	Fyziologický stav – model s regulací dýchání .....	45
5.2	Respirační selhání – mrtvý prostor.....	50
5.2.1	Respirační selhání – mrtvý prostor: model s regulací dýchání.....	50
5.2.2	Respirační selhání – mrtvý prostor: model bez regulace dýchání.....	56
5.3	Respirační selhání – pravolevý zkrat .....	61
5.3.1	Respirační selhání – pravolevý zkrat: Model bez regulace dýchání .....	61
5.3.2	Respirační selhání – pravolevý zkrat: Model s regulací dýchání.....	65
5.4	Srdeční selhání .....	68
5.5	Shrnutí výsledků.....	74
5.6	Porovnání výsledků simulací .....	76
5.7	Vizualizace modelu .....	77
<b>6</b>	<b>Diskuse.....</b>	<b>79</b>
<b>7</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>81</b>
	<b>Seznam použité literatury .....</b>	<b>82</b>
	<b>Příloha A.....</b>	<b>86</b>

# Seznam symbolů a zkratk

## Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
BMI	$\text{Kg} \cdot \text{m}^{-2}$	Index tělesné hmotnosti (Body mass index)
BMR	$\text{Kcal} \cdot \text{den}^{-1}$	Bazální metabolický výdej (Basal metabolic rate)
$pH$	-	Záporně vzatý logaritmus aktivity oxoniových kationtů
$sO_2$	%	Saturace hemoglobinu kyslíkem
$pO_2$	mmHg	Parciální tlak kyslíku v krvi
$pCO_2$	mmHg	Parciální tlak oxidu uhličitého v krvi
$Q$	$\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$	Průtok
$P$	mmHg	Tlak
$R$	$\text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{l}^{-1}$	Mechanický odpor
$G$	$\text{l} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Mechanická vodivost
$C$	$\text{ml} \cdot \text{mmHg}^{-1}$	Poddajnost
$V$	l	Objem
$CO$	$\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$	Srdeční výdej – objem přečerpané krve za jednu minutu
$SV$	ml	Tepový objem - objem přečerpané krve při jednom srdečním stahu
$HR$	$\text{min}^{-1}$	Srdeční frekvence – počet stahů srdce za jednu minutu
$TV$	ml	Dechový objem – objem jednoho nádechu
$DV$	ml	Objem mrtvého prostoru – objem, ve kterém nedochází k výměně krevních plynů.
$RR$	$\text{min}^{-1}$	Dechová frekvence – počet nádechů za jednu minutu
$MV$	$\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$	Minutová ventilace – objem přečerpávaného vzduchu plicemi za jednu minutu
$AV$	$\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$	Alveolární ventilace – objem, který projde alveoly za jednu minutu

## Seznam zkratk

Zkratka	Význam
ECMO	Extrakorporální membránová oxygenace (Extracorporeal membrane oxygenation)
VA-ECMO	Venoarteriální ECMO
VV-ECMO	Venovenózní ECMO

## Seznam obrázků

Obrázek 1: Disociační křivka vazby kyslíku na hemoglobin (TOMÍŠKOVÁ, 2011).....	19
Obrázek 2: Nomogram pro stanovení acidobazického stavu v krvi při 37 °C (SIGGAARD-ANDERSEN, 1963) .....	21
Obrázek 3: Závislost minutové ventilace na parciálním tlaku CO <sub>2</sub> [mmHg] v arteriích (Yartsev, 2015) .....	34
Obrázek 4: Vliv parciálního tlaku O <sub>2</sub> na závislost mezi minutovou ventilací a parciálním tlaku CO <sub>2</sub> (Yartsev, 2015).....	34
Obrázek 5: Lineární závislost minutové ventilace na dechovém objemu se znázorněním vlivu dýchací frekvence (Watson, 1974) .....	35
Obrázek 6: Závislost průtoku na otáčkách pumpy včetně rovnice trendu .....	37
Obrázek 7: Náhled parametrů modelu v Dymole .....	40
Obrázek 8: Nastavení fyziologických parametrů pro model bez regulace dýchání .....	42
Obrázek 9: Průtokové veličiny modelu bez regulace .....	42
Obrázek 10: Střední tlak v arteriích a vénách modelu bez regulace.....	43
Obrázek 11: Parciální tlaky krevních plynů v arteriích a vénách modelu bez regulace .....	43
Obrázek 12: Nasycení hemoglobinu kyslíkem v arteriální a venózní krvi modelu bez regulace .....	44
Obrázek 13: Celková koncentrace O <sub>2</sub> a CO <sub>2</sub> v arteriální a venózní krvi modelu bez regulace .....	44
Obrázek 14: Hodnoty bikarbonátů v arteriální a venózní krvi modelu bez regulace .....	45
Obrázek 15: Hodnoty pH v arteriální a venózní krvi modelu bez regulace .....	45
Obrázek 16: Nastavení fyziologických parametrů pro model s regulací dýchání .....	46
Obrázek 17: Průtokové veličiny modelu s regulací .....	46
Obrázek 18: Ventilační objemy a dechová frekvence modelu s regulací.....	47
Obrázek 19: Parciální tlaky krevních plynů v arteriích a vénách modelu s regulací.....	47
Obrázek 20: Hodnoty pH krve u modelu s regulací .....	48
Obrázek 21: Parciální tlaky a minutová ventilace při zvýšeném BMR u modelu s regulací.....	48
Obrázek 22: Parciální tlaky a minutová ventilace při sníženém BMR u modelu s regulací.....	49

Obrázek 23: parciální tlaky při zvýšeném BMR u modelu bez regulace .....	49
Obrázek 24: Parciální tlaky při sníženém BMR u modelu bez regulace .....	50
Obrázek 25: Dechové parametry modelu s regulací při patologii mrtvého prostoru.....	51
Obrázek 26: Minutové ventilace modelu s regulací při patologii mrtvého prostoru .....	51
Obrázek 27: Parciální tlaky krevních plynů u modelu s regulací při patologii mrtvého prostoru .....	52
Obrázek 28: Celkové koncentrace krevních plynů v cévách u modelu s regulací při patologii mrtvého prostoru .....	52
Obrázek 29: Saturace hemoglobinu kyslíkem u modelu s regulací při patologii mrtvého prostoru .....	53
Obrázek 30: Koncentrace bikarbonátů u modelu s regulací při patologii mrtvého prostoru .....	53
Obrázek 31: Hodnoty pH u modelu s regulací při patologii mrtvého prostoru .....	53
Obrázek 32: Nastavení parametrů ECMO pro kompenzaci patologie mrtvého prostoru....	54
Obrázek 33: Průtoky krve a oxygenačního plynu u modelu s regulací při připojení ECMO.....	54
Obrázek 34: Parciální tlaky krevních plynů u modelu s regulací při připojení ECMO...	55
Obrázek 35: Saturace hemoglobinu kyslíkem u modelu s regulací při připojení ECMO ...	55
Obrázek 36: Koncentrace bikarbonátů u modelu s regulací při připojení ECMO.....	55
Obrázek 37: Hodnoty pH u modelu s regulací po připojení ECMO .....	56
Obrázek 38: Dechové parametry u modelu s regulací po připojení ECMO .....	56
Obrázek 39: Parametry modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru.....	57
Obrázek 40: Parciální tlaky u modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru .....	57
Obrázek 41: Saturace hemoglobinu kyslíkem u modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru.....	58
Obrázek 42: Koncentrace bikarbonátů u modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru .....	58
Obrázek 43: Hodnoty pH u modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru .....	58
Obrázek 44: Parametry ECMO u modelu bez regulace pro kompenzaci patologie mrtvého prostoru.....	59
Obrázek 45: Parciální tlaky u modelu bez regulace po připojení ECMO .....	59
Obrázek 46: Korekce parametrů ECMO pro kompenzaci patologie mrtvého prostoru .....	59
Obrázek 47: Parciální tlaky po korekci nastavení ECMO u modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru .....	60

Obrázek 48: Saturace hemoglobinu kyslíkem po připojení ECMO u modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru .....	60
Obrázek 49: Koncentrace bikarbonátů po připojení ECMO u modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru .....	61
Obrázek 50: Hodnoty pH u modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru .....	61
Obrázek 51: Parciální tlaky u modelu bez regulace při patologii cévních zkratů .....	62
Obrázek 52: Saturace hemoglobinu kyslíkem u modelu bez regulace při patologii cévních zkratů .....	62
Obrázek 53: Koncentrace bikarbonátů u modelu bez regulace při patologii cévních zkratů .....	63
Obrázek 54: Hodnoty pH u modelu bez regulace při patologii cévních zkratů.....	63
Obrázek 55: Parametry ECMO u modelu bez regulace pro kompenzaci patologie cévních zkratů .....	64
Obrázek 56: Parciální tlaky po připojení ECMO u modelu bez regulace při patologii cévních zkratů .....	64
Obrázek 57: Saturace hemoglobinu kyslíkem po připojení ECMO u modelu bez regulace při kompenzaci cévních zkratů .....	64
Obrázek 58: Koncentrace bikarbonátů po připojení ECMO u modelu bez regulace při kompenzaci cévních zkratů .....	65
Obrázek 59: Hodnoty pH po připojení ECMO u modelu bez regulaci při kompenzaci cévních zkratů .....	65
Obrázek 60: Průtokové veličiny u modelu s regulací při patologii cévních zkratů .....	66
Obrázek 61: Parciální tlaky u modelu s regulací při patologii cévních zkratů .....	66
Obrázek 62: Saturace hemoglobinu kyslíkem u modelu s regulací při patologii cévních zkratů .....	66
Obrázek 63: Koncentrace bikarbonátů u modelu s regulací při patologii cévních zkratů ...	67
Obrázek 64: Hodnoty pH u modelu s regulací při patologii cévních zkratů .....	67
Obrázek 65: Hodnoty pH po připojení ECMO u modelu s regulací při patologii cévních zkratů .....	68
Obrázek 66: Průtokové veličiny u modelu s regulací při patologii srdečního selhání.....	68
Obrázek 67: Dechové parametry u modelu s regulací při patologii srdečního selhání .....	69
Obrázek 68: Krevní tlaky u modelu s regulací při patologii srdečního selhání.....	69
Obrázek 69: Parciální tlaky u modelu s regulací při patologii srdečního selhání.....	70
Obrázek 70: Saturace hemoglobinu kyslíkem při patologii srdečního selhání.....	70

Obrázek 71: Hodnoty pH u modelu s regulací při patologii srdečního selhání.....	71
Obrázek 72: Koncentrace bikarbonátů u modelu s regulací při patologii srdečního selhání.....	71
Obrázek 73: Parametry ECMO u modelu s regulací pro kompenzaci srdečního selhání....	71
Obrázek 74: Průtokové veličiny po připojení ECMO u modelu s regulací při patologii srdečního selhání.....	72
Obrázek 75: Parciální tlaky po připojení ECMO u modelu s regulací při patologii srdečního selhání.....	72
Obrázek 76: Saturace hemoglobinu kyslíkem po připojení ECMO u modelu s regulací při patologii srdečního selhání.....	73
Obrázek 77: Koncentrace bikarbonátů po připojení ECMO u modelu s regulací při patologii srdečního selhání.....	73
Obrázek 78: Hodnoty pH po připojení ECMO u modelu s regulací při patologii srdečního selhání.....	73
Obrázek 79: Krevní tlaky po připojení ECMO u modelu s regulací při patologii srdečního selhání.....	74
Obrázek 80: Ukázka vizualizace modelu v prostředí webové aplikace.....	78

## Seznam tabulek

Tabulka 1: Odpovídající hodnoty průtoku vzhledem k otáčkám pumpy.....	36
Tabulka 2: Spočtené hodnoty bazálního metabolismu pro různé mužské tělesné konstitute .....	39
Tabulka 3: Vypočtené hodnoty bazálního metabolismu pro různé ženské tělesné konstitute .....	39
Tabulka 4: Orientační fyziologické hodnoty některých sledovaných parametrů (Sacks, 2004) .....	41
Tabulka 5: Shrnutí stavu acidobazické rovnováhy při simulovaných experimentech na modelu bez regulace .....	75
Tabulka 6: Porovnání výstupů modelu s online simulátorem Harvi.online bez patologie a při podobně nastavené alveolární ventilaci (Burkhoff et al.).....	76
Tabulka 7: Výstupy simulace z Harvi.online při patologii pravolevých zkratů 50 % (Burkhoff et al.) .....	76
Tabulka 8: Výstupy simulace vytvořeného modelu při patologii pravolevých zkratů 50 % .....	77

# 1 Úvod

Extrakorporální membránová oxygenace je velmi specializovaná léčebná modalita, která je určena pro kriticky nemocné pacienty s vážnou poruchou respirace a srdečním selháním (Johnston, 2021). Při podpoře plic se používá zapojení VV-ECMO, které odčerpává i vrací krev do vén. Pro podporu cirkulace se používá zapojení VA-ECMO, které odčerpává krev také ve vénách, ale vrací ji do arterií. Obecně lze o ECMO říci, že jde o modalitu s vysokým rizikem, s velkou mírou komplexity a s poměrně malou frekvencí použití (Allan a Zalieckas, 2021). Tyto faktory dělají použití této modality poměrně náročnou i pro zdravotnický personál. K tomu, aby personál získal potřebné dovednosti a minimalizovala se mortalita pacientů při použití ECMO, slouží robustní vzdělávací program (Johnston, 2021). Součástí takového programu by mohla být i simulace, např. pomocí virtuální reality, kde by se zdravotníci, prostřednictvím vizuálního vjemu, připravili na stresovou situaci. V pozadí takové simulace by existoval i model, který by simuloval reakci systému na změněné parametry a umožnil tak předpovídat reakci lidského organismu v reálných situacích. Právě pro účely vzdělávání v této oblasti by bylo žádoucí vyvinout model, který by zahrnoval kompletní lidskou fyziologii připojeného pacienta na ECMO (Antonius, 2021). Díky takovému modelu by bylo možné názorně ukázat a zároveň pochopit patologie vyžadující mimotělní podporu života a zároveň sledovat vliv této léčby na různé aspekty organismu pacienta.

Cílem této práce je právě vytvoření modelu fyziologie pacienta připojeného na ECMO. Tento model by měl být schopný simulovat hemodynamiku pacienta, přenos krevních plynů a s nimi se pojící acidobazickou rovnováhu. Pro tvorbu samotného modelu je použit akauzální, objektově orientovaný jazyk Modelica, s využitím knihoven Physiobrary a Chemical. V teoretické části práce jsou popsány fyziologické aspekty důležité pro tvorbu modelu a dále se věnuje přiblížení problematiky mimotělní podpory života ECMO. V praktické části je pak popsán postup při tvorbě modelu a následně prezentovány výsledky simulací. Nakonec je shrnut postup, jakým způsobem byl model převeden do webové aplikace, díky kterému model dostal uživatelské prostředí.



## 2 Teoretická část

Tato kapitola popisuje základní fyziologii kardiovaskulárního a respiračního systému člověka. Popisuje také zvláště transportní medium - krev a systém acidobazické rovnováhy. Dále se věnuje popisu extrakorporální membránové oxygenace, jejím možnostem použití a komplikacím, které můžou nastat.

### 2.1 Kardiovaskulární systém člověka

Kardiovaskulární systém člověka slouží k transportu krve skrze cévy do celého těla. Pohonná jednotka kardiovaskulárního systému je srdce. To lze chápat jako pumpu, která se rytmicky stahuje a tím zajišťuje oběh krve v systému krevních cév. Vnitřek srdce se skládá ze 4 hlavních dutin. Při rozdělení srdce na pravou a levou část lze v každé z nich najít jednu síň a jednu komoru. V pravé části srdce protéká krev žilní a v levé tepenná. Samotné čerpání krve zajišťuje srdeční stah (systola) a ochabnutí (diastola). Při systole teče krev ze srdce ven a při diastole se srdce plní. Z levé komory je krev pumpována do aorty a z ní je potom vedena do velkého krevního oběhu. Z důvodu většího odporu velkého oběhu je svalovina levé komory až 5x silnější než pravá. Z pravé komory teče krev do malého plicního oběhu, kde je i menší odpor. Na výstupu každé dutiny se nachází chlopeň, která brání zpětnému toku. Na rozhraní síní a komor jsou tzv. cípaté chlopně. V pravé části srdce je to trojcípá chlopeň a v levé dvojcípá (mitrální). Na výstupu komor se nacházejí poloměsíčitě chlopně. V pravé části srdce se jí říká chlopeň plicnice a v levé je to chlopeň aortální (Pospíšilová a Procházková, 2010).

Jak již bylo zmíněno, tak krevní oběh člověka lze rozdělit na velký systémový oběh a malý plicní oběh. Malý oběh začíná v pravé komoře srdce, ze které vystupuje plicnice. Skrze ni proudí neokysličená krev do kapilár alveol, kde dochází k výměně krevních plynů a okysličení krve. Skrze plicní žíly se dostává okysličená krev zpátky do srdce, konkrétně do levé síně, kde malý oběh končí. Jeho funkcí tedy je zajistit výměnu krevních plynů mezi vzduchem v alveolech a krví v kapilárách. Kvalitu výměny plynů popisuje poměr alveolární ventilace a perfuze. Tento poměr je v klidném stavu asi 0,85. Velký oběh začíná v levé komoře, ze které vystupuje skrze aortu. Následuje větvení, díky kterému se dostane krev ke všem orgánům. Do pravé síně se krev vrací přes dutou žílu. Funkcí tohoto oběhu je tedy transport všech živin, vitamínů a chemických sloučenin do organismu. V arteriích lze při této činnosti měřit pulzní tlak, který je za fyziologických podmínek roven hodnotě 120/80 mmHg. Z něho lze spočítat střední arteriální tlak, který odpovídá hodnotě 93 mmHg. Pulzní tlak mizí na úrovni arteriol a v kapilárách lze naměřit tlak v hodnotách 15 až 30 mmHg. V kapilárách dochází k mikrocirkulaci, která zahrnuje filtraci, permeaci a difuzi (Mourek, 2005).

S oběhovým systémem se váže i hemodynamika, která popisuje způsob pohybu krve v cévách. Mezi nejdůležitější faktory, které ovlivňují pohyb krve v cévách, patří odpor jejich stěn kladený při průtoku a tlaková diference. Vztah mezi nimi popisuje Ohmův zákon. Je zde tedy analogie z nauky o elektřině. V případě mechaniky vypadá vztah následovně:

$$Q = \frac{\Delta P}{R} [l \cdot \text{min}^{-1}],$$

kde  $Q$  je průtok,  $\Delta P$  je rozdíl tlaků na koncích cév a  $R$  je odpor stěn. Jedna ze zásadních hodnot hemodynamiky je průtok, který se označuje jako srdeční výdej ( $CO$ ). Jde o hodnotu, která říká, kolik krve přepumpuje srdce za jednu minutu. Spočítá se jako součin tepového objemu ( $SV$ ) a srdeční frekvence ( $HR$ ) dle následujícího vztahu:

$$CO = SV \cdot HR [l \cdot \text{min}^{-1}].$$

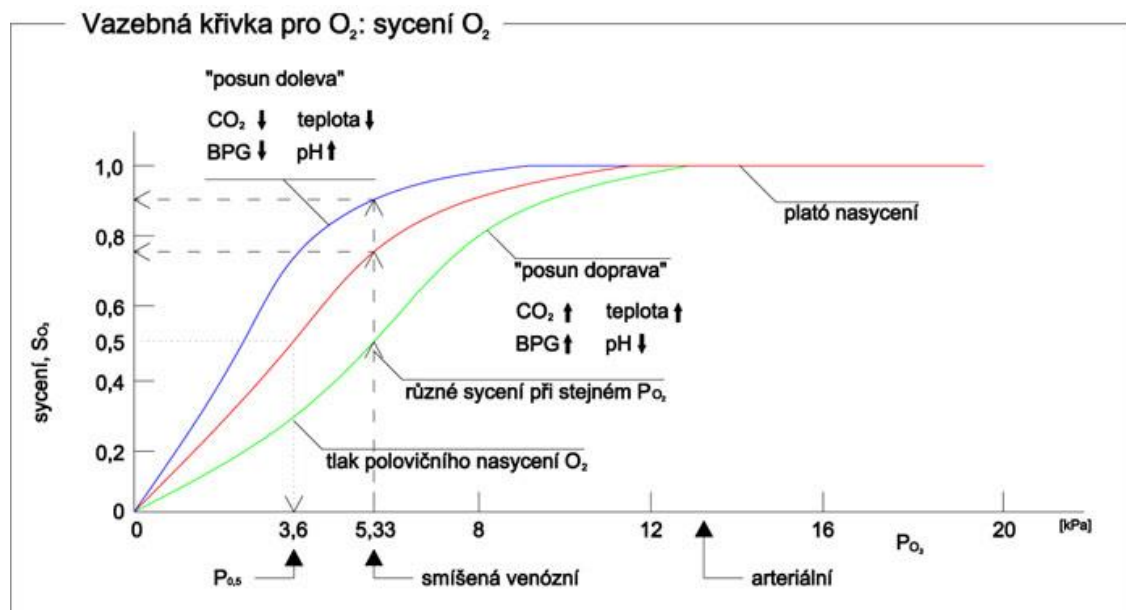
Srdeční frekvence je také často sledovaným parametrem, který přináší informaci o práci srdce a jeho stavu (Mourek, 2005).

## 2.2 Krev

Krev je tělní tekutina, která slouží jako pohyblivé medium pro udržení homeostázy v organismu. V lidském těle protéká 4,5 – 6 litrů krve. To představuje 7 – 10 % hmotnosti člověka. Jde o suspenzi buněčných elementů v krevní plazmě. Buněčnými elementy se myslí erytrocyty, leukocyty a trombocyty (Trojan, 2003). Erytrocyty tvoří 45 – 55 % objemu krve. Tato hodnota se označuje také jako hematokrit. Podobný podíl 45 – 55 % má také krevní plazma, což je tekutá část krve. Zbytek jsou zmiňované leukocyty a trombocyty. Jak již bylo řečeno, tak plazma je tekutou složkou krve. Tomu odpovídá i její složení, které je z 93 % voda. V té jsou rozpuštěné organické (6 %) a anorganické (1 %) látky. Anorganické látky jsou zejména ionty. Mezi nejvýznamnější kationty patří sodný ion, draselný ion a vápenatý ion. Mezi anionty zase chloridový a bikarbonátový ion. Organické složky jsou proteiny, sacharidy a lipidy. Proteiny se nejčastěji dělí na albuminy, globuliny a fibrinogen (Kittnar, 2011).

Pro účely této práce jsou významným elementem erytrocyty – červené krvinky. Jejich hlavní funkcí je totiž transport dýchacích plynů. Jejich počet vykazuje pohlavní dimorfismus. U mužů jich je více:  $4,3 - 5,3 \cdot 10^{12}$  erytrocytů/l a u žen méně:  $3,8 - 4,8 \cdot 10^{12}$  erytrocytů/l krve. Jejich počet je velmi stabilní. Podnětem pro zvýšení jejich počtu je snížení parciálního tlaku kyslíku v arteriích. Nejvýznamnější složkou erytrocytů je krevní barvivo hemoglobin. Díky němu vnímáme krev jako červenou, ale jeho hlavní funkcí je vázat a uvolňovat kyslík. Účastní se i transportu oxidu uhličitého. Hemoglobin je konjugovaná bílkovina, která je složená ze čtyř subjednotek. Taková bílkovina se nazývá tetrametr. Subjednotky tvoří polypeptidový řetězec s navázanou skupinou hem, což je komplexní sloučenina složená z tetrapyrrolového kruhu s dvojmocným atomem železa uprostřed. Zmiňované čtyři polypeptidy vytváří

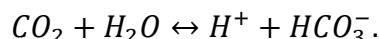
bílkovinu globin. Tetrametr je tvořen ze dvou dvojic různých polypeptidů (Trojan, 2003). Podle toho, které polypeptidy hemoglobin obsahuje, se dělí na adultní, fetální a také embryonální. Tyto hemoglobiny se liší ve své afinitě k molekulám kyslíku. Po narození se téměř výhradně vyskytuje pouze fetální hemoglobin. Hemoglobin ale může vázat i jiné molekuly než kyslík. Podle toho, které naváže, se dělí na deriváty. S navázaným kyslíkem je označován jako oxyhemoglobin, bez navázaného kyslíku, jako deoxyhemoglobin a s navázaným oxidem uhelnatým, jako karboxyhemoglobin. Zde je zajímavé zmínit, že oxid uhelnatý má až 200krát větší afinitu k hemoglobinu než kyslík. V případě, že dvojmocné železo zoxiduje na trojmocné, tak ztrácí schopnost vázat a uvolňovat molekuly a je označován jako methemoglobin. Na jeden gram hemoglobinu se může navázat 1,34 ml kyslíku. Koncentrace hemoglobinu v krvi je 150 g/l. Vynásobením těchto dvou hodnot se dosáhne maximální teoretické kapacity pro přenos kyslíku – cca 201 ml O<sub>2</sub>/l krve. Při toku krve 5 l/min lze tedy přenášet kyslík tokem 1 l/min. To jsou ale jen teoretické hodnoty a poměr mezi nimi a skutečnými určí saturaci hemoglobinu kyslíkem. Závislost oxyhemoglobinu na parciálním tlaku lze pozorovat na disociační křivce. Její sigmoideální tvar říká, že s vyšším parciálním tlakem kyslíku se kyslík váže snadněji. To potvrzuje jev interakce hem-hem, který říká, že navázání první molekuly kyslíku je relativně těžké, nicméně díky tomu je pak navázání dalších molekul snazší (Kittnar, 2011).



Obrázek 1: Disociační křivka vazby kyslíku na hemoglobin (TOMÍŠKOVÁ, 2011)

Pokud se disociační křivka posouvá doleva, tak to znamená, že se afinita kyslíku k hemoglobinu zvyšuje. Při posunu doprava je tomu naopak. Jednou skupinou faktorů, které afinitu ovlivňují, jsou zejména teplota, arteriální pH a parciální tlak CO<sub>2</sub>. Pokud pCO<sub>2</sub> a teplota vzroste a pH naopak klesne, tak se afinita snižuje. Vliv CO<sub>2</sub> a H<sup>+</sup> na afinitu hemoglobinu k O<sub>2</sub> popsal Christian Bohr, podle kterého se tomuto jevu říká

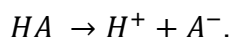
Bohrův efekt. Dá se říci, že popisuje reakci organismu na proměnné požadavky tkání na kyslík. Váže se k němu následující chemická rovnice:



Další faktor, který ovlivňuje afinitu je 2,3-difosfoglycerát. Ten klade odpor při vázání kyslíku na hemoglobin a tím podporuje jeho uvolňování. Důležité je, že pro transport kyslíku není nejdůležitější  $pO_2$  ani  $SpO_2$ , ale celkový obsah Oxid uhličitý se transportuje ve více formách. Může se vyskytovat jako bikarbonátový ion v krevní plazmě a erythrocytech (60 %), může být také rozpuštěn v plazmě (10 %), anebo navázaný na hemoglobin (30 %) (Kittnar, 2011).

### 2.3 Acidobazická rovnováha

Každá tělesná tekutina obsahuje vodu. Ta ale není pouze rozpouštědlem, ale sama se účastní chemických reakcí. Molekuly vody mají tendenci disociovat na vodíkové a hydroxylové ionty. Pokud převažují vodíkové ionty, tak jde o kyselý roztok a donor protonů. V případě, že převažují hydroxylové ionty, tak se jedná o zásaditý roztok a akceptor protonů. Síla roztoku přímo závisí na počtu molekul, které disociují. To se také nazývá stupně disociace. Koncentrace iontů se často označuje jako pH. Jde o záporně vzatý dekadický logaritmus koncentrace vodíkových iontů. To znamená, že při změně o jednotku pH dojde k desetinásobné změně koncentrace. V tělních tekutinách se výkyvy z rovnovážné hladiny pH vyrovnávají pufry. Jedná se o pufrující kyseliny (HA) a pufrující báze ( $A^-$ ). Základní chemická rovnice pro disociaci slabé kyseliny vypadá následovně:



Pufr je potom tvořen podle rovnice níže, kde K představuje disociační konstantu.

$$\frac{[H^+].[A^-]}{[HA]} = K \rightarrow [H^+] = K \frac{[H^+]}{[A^-]}$$

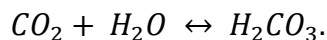
Pro výpočet pH se pak používá Hendersonova-Hasselbachova rovnice:

$$pH = pK + \log \frac{[A^-]}{[HA]},$$

kde pK značí záporně vzatý logaritmus K (Trojan, 2003).

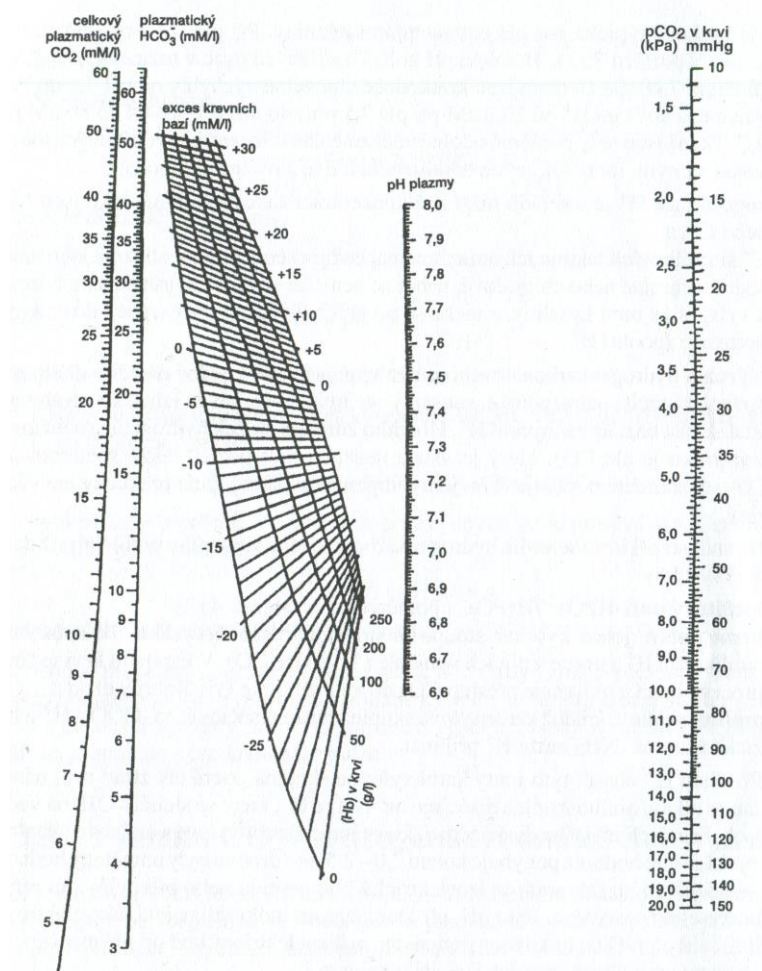
Nejdůležitějším pufrem je  $CO_2$ -hydrogenkarbonátový systém.  $CO_2$  rozpuštěné ve vodě funguje totiž jako kyselina, ale i jako konjugovaná báze ve formě hydrogenkarbonátu. Rovnováha je dosažena enzymem karbonátdehydratázy a tím, že kyselina uhličitá odpovídá parciálnímu tlaku  $CO_2$  a je v rovnováze s oxidem uhličitým. Při dosazení do Hendersonovy-Hasselbachovy rovnice zjistíme, že při teplotě 37 °C je pH této soustavy 7,4. To odpovídá průměru rozmezí, ve kterém se pH zdravého člověka pohybuje, tj. 7,35 – 7,45. Další důležitý fakt je nevyčerpatelnost tohoto pufru. To je

dáno tím, že jeho hlavní složkou je právě  $\text{CO}_2$ . Spotřebovaná  $\text{H}_2\text{CO}_3$  je tedy pořád doplňována dle této rovnice:



Další nárazníkové systémy jsou: fosfátový pufr, hemoglobin a aminokyseliny. U hemoglobinu platí, že s rostoucí nasyceností kyslíkem, stoupá i pH. Uvolňují se tedy  $\text{H}^+$  ionty a v plicích se vylučuje více  $\text{CO}_2$ . V kapilárách je tento jev obrácený a ovlivňuje, jak přestupuje  $\text{CO}_2$  do krve ve vénách (Trojan, 2003).

Prakticky lze acidobazickou rovnováhu vyhodnotit z pH krve a obsahu  $\text{HCO}_3^-$  v arteriích. Acidobazickou hodnotu lze určit přímo měřením pH-metrem. Bikarbonát se dá zase spočítat z  $\text{pCO}_2$  a zmiňovaného pH krve. Pro vyhodnocení acidobazické situace lze použít Siggaardův-Andersenův nomogram. To se provede přiložením pravítka na známé hodnoty pH a  $\text{pCO}_2$  vpravo a následně lze odečíst množství složek, které jsou zobrazeny vlevo.



Obrázek 2: Nomogram pro stanovení acidobazického stavu v krvi při 37 °C (SIGGAARD-ANDERSEN, 1963)

Acidobazická nerovnováha může být respiračního, nebo metabolického původu. Respirační původ je způsoben abnormálním obsahem  $\text{CO}_2$ . Úpravou ventilace lze tuto

nerovnováhu kompenzovat. Metabolický původ je způsoben nadbytkem kyselin, nebo alkalií v organismu. Ty jsou kompenzovány renální exkrecí (Trojan, 2003).

## 2.4 Respirační systém člověka

Dýchací soustava člověka se dělí na horní cesty dýchací, dolní cesty dýchací a plíce. Součástí horních cest dýchacích je zevní nos, dutina nosní, vedlejší dutiny nosní a horní polovinu hltanu. K dolním cestám se řadí hrtan, trachea a bronchy. V plicích se pak bronchy dělí na malé bronchioly, které jsou zakončeny alveoly. V alveolech dochází k výměně plynů s plicními kapiláry. Právě proto, že k výměně dochází jen v alveolech, tak je zbytek prostoru pro výměnu plynů nefunkční a říká se mu mrtvý dýchací prostor (*DV*). Fyziologický vliv ale má. Jeho hodnota je za fyziologické situace asi 150 ml. Celkový dechový objem (*TV*) má asi 500 ml. Při vynásobení této hodnoty dechovou frekvencí (*RR*), která je při klidovém stavu 12 až 15 dechů/min, se vypočítá minutová ventilace. Pro čistě alveolární ventilaci je potřeba ještě odečíst mrtvý prostor:

$$AV = RR \cdot (TV - DV) [l \cdot \text{min}^{-1}].$$

V zásadě lze prohlásit, že dýchání znamená výměnu krevních plynů. Mezi ty řadíme především kyslík a oxid uhličitý. Kyslík je důležitý pro vznik biologicky využitelné energie ATP. Ta se uvolňuje spolu s teplem, když se na kyslík váže odštěpený vodík z živin a vznikne voda. Jako produkt metabolismu vzniká oxid uhličitý, který je následně vylučován při výdechu. Dýchání lze rozdělit na ventilaci a respiraci. Ventilace představuje výměnu plynů mezi vnějším prostředím a plícemi. Respirace je potom výměna plynů mezi alveoly a krví, následně i tkáněmi. Výměnu plynů popisuje difuze, která závisí na tlakovém gradientu na membráně, ploše membrány, tloušťce membrány a na difuzní konstantě pro danou látku. Difuzní konstanta pro kyslík je zhruba dvacetkrát menší než pro oxid uhličitý. To je důvod, proč CO<sub>2</sub> difunduje lépe při nižších tlacích. Parciální tlak kyslíku je v alveolech i arteriích za normálních podmínek kolem 100 mmHg. Parciální tlak oxidu uhličitého je v těchto místech kolem 40 mmHg. Ve vénách pO<sub>2</sub> výrazně klesá na hodnoty kolem 40 mmHg a pCO<sub>2</sub> mírně roste k hodnotě 46 mmHg. Zvýšený metabolismus zvyšuje spotřebu kyslíku a produkci oxidu uhličitého. V případě většího množství oxidu uhličitého v krvi jde o hyperkapnii. V opačném případě se jedná o hypokapnii. U kyslíku se obdobné situace nazývají hyperoxie a hypoxie. Samotné vázání plynů bylo popsáno detailněji v kapitole výše. Na základě parciálních tlaků, které odpovídají koncentracím plynů v krvi je dýchání i regulováno. Koncentraci snímají chemoreceptory v oblouku aorty a krkavicích. Ty jsou citlivé především na hypoxii. Další jsou v dýchacím centru v mozku a ty reagují na hyperkapnii (Mourek, 2005)

## 2.5 Extrakorporální membránová oxygenace

Extrakorporální membránová oxygenace, zkráceně také ECMO, je modalitou pro dočasnou mimotělní podporu životních funkcí pacienta. Tato modalita se aplikuje v případě srdečního selhání, plicního selhání, nebo obojího zároveň. Z toho plyne, že základním účelem této modalita je přečerpávání krve a její okysličení. Existují dvě základní konfigurace mimotělní podpory. Jedná se o venovenózní (VV-ECMO) a venoarteriální (VA-ECMO) zapojení (Chaves et al., 2019).

### 2.5.1 Součásti ECMO okruhu

ECMO se skládá z krevní pumpy, oxygenátoru, výměníku tepla, směšovače plynů, propojovací hadice, nasávací a výpustní kanyly dále také ze senzorů tlaku a průtoku. Hlavní funkcí krevní pumpy je zajistit krevní proudění v systému, především skrze oxygenátor. Nejčastěji je umístěna mezi pacientem a oxygenátorem, ale může být i za ním. Používají se dva typy krevních pump – centrifugální a peristaltická. Centrifugální pumpa se používá častěji. Její výhodou proti peristaltické je především to, že nepoškozuje krevní elementy. Pumpa vytváří nepulzatilní proudění a průtok se ovlivňuje rychlostí otáček (Chaves et al., 2019).

Další klíčovou součástí okruhu je oxygenátor, který je rozdělen na dvě komory. Skrze jednu protéká krev pacienta a skrze druhou okysličující plynová směs. Mezi komorami je umístěna semipermeabilní membrána, přes kterou dochází k výměně krevních plynů, především tedy kyslíku a oxidu uhličitého, vlivem fyzikálního jevu – difuze. Důležitým parametrem plynové směsi je  $FiO_2$ , který vyjadřuje poměr kyslíku v této směsi. Parciální tlak kyslíku ( $pO_2$ ) v této směsi je totiž přímo úměrný  $pO_2$  v krvi hned za oxygenátorem. Zvýšením  $FiO_2$  lze tedy zvýšit  $pO_2$  v krvi. Koncentrace  $CO_2$  v krvi je zase dána spíše průtokem plynu v oxygenátoru. Zvýšením průtoku se tedy docílí zvýšeného vylučování  $CO_2$  z krve (Chaves et al., 2019). Složení plynové směsi se ovlivňuje ve směšovači. Tato součást ovlivňuje i výsledný průtok. Některé okruhy jsou vybaveny tepelným výměníkem, kterým lze regulovat teplotu pacienta např. při hypotermii způsobenou srdeční zástavou (Ošťádal et al., 2018).

Kanyly, které jsou také nedílnou součástí mimotělního oběhu, se liší především průměrem. Pro nasávání se používají kanyly s průměrem 20 – 28 F (cca 6,7 – 9,3 mm). Výpustní kanyly bývají užší a to s průměrem 15 – 23 F (cca 5 – 7,7 mm). Tyto průměry kanyl umožňují průtok v mimotělním oběhu přes 5 l/min. Menší kanyly jsou šetrnější k cévám a předcházejí jejím poškození. Větší kanyly zase neničí krevní elementy. K zavedení kanyl se používají dilatátory (Ošťádal et al., 2018).

### 2.5.2 Venovenózní ECMO

Tato ECMO konfigurace se používá při selhání plic se zachovalou srdeční činností. Krev pacienta se nasává z horní, nebo dolní duté žíly. Je možné použít buď samostatnou

nasávací kanylu, nebo tzv. „double-lumen“. Po okysličení krve v oxygenátoru se vrací zpátky do těla pacienta v pravé síni srdce. Dochází tedy ke kompenzaci výměny krevních plynů v plicích ještě než projde krev srdcem. Konkrétní indikací pro tuto konfiguraci může být těžký průběh syndromu akutní dechové tísně (ARDS), těžká pneumonie, nebo barotrauma (Ošťádal et al., 2018).

Výměna plynů v mimotělním oběhu závisí na poměru extrakorporálního průtoku krve a samotného srdečního výdeje, na průtoku plynu oxygenátorem a také na koncentraci jednotlivých složek v plynové směsi. Lze říci, že u extrakorporálního průtoku krve nad 1000 ml/min se stává odstraňování CO<sub>2</sub> účinnější, než přivádění O<sub>2</sub> do krve. Pokud množství krve protékající extrakorporálně odpovídá 2/3 srdečního výdeje a průtok plynů standardním oxygenátorem je dvakrát větší než průtok krve, tak se z krve začne vylučovat téměř všechno vyprodukované CO<sub>2</sub>. Pro zlepšení oxygenace tedy funguje navýšení poměru O<sub>2</sub> v plynové směsi, zvýšení extrakorporálního průtoku krve i plynu. Platí ale, že tyto parametry zvyšují výměnu CO<sub>2</sub>. Pro upravení poměru extrakorporálního oběhu a srdečního výdeje se používají i farmaka. U VV-ECMO nehrozí poškození arterií a embolizace systémového oběhu. Naopak ale hrozí embolizace plicního oběhu. Toto riziko se zvyšuje s dobou použití mimotělního oběhu a vážností stavu pacienta. VV-ECMO lze použít na delší dobu než VA-ECMO, protože pracuje s nižším napětím v okruhu (Ošťádal et al., 2018).

Při odpojování VV-ECMO se jednak snižuje celkový průtok plynů v oxygenátoru a také poměr O<sub>2</sub> v plynové směsi. V této fázi se průtok krve pohybuje na hodnotách 2-3 l/min, což zabraňuje její srážení v okruhu. Pokud při těchto parametrech probíhá dostatečná výměna plynů, tak se přechází k finální fázi. V oxygenátoru teď proudí jen vzduch a to průtokem 0,5 l/min. Také je možné průtok plynů zcela zavřít. Pokud jsou v období následujících 6 hodin hodnoty pO<sub>2</sub> a pCO<sub>2</sub> v normě, tak je možné provést dekanylaci. Ta probíhá při snížených otáčkách mimotělního oběhu krve na hodnotu 1000 za minutu. Následně se zasvorkuje nejprve výpustní kanyla a poté nasávací kanyla (Ošťádal et al., 2018).

### **2.5.3 Venoarteriální ECMO**

VA-ECMO zastupuje výměnu plynů v plicích, ale může nahradit i čerpací funkci srdce. Tato konfigurace nasává krev z pravé síně a potom, co proběhne ECMO okruhem, tak se vrací do těla pacienta v místech velkých arterií. Nejčastějšími indikacemi pro tento typ zapojení je např. refrakterní kardiogenní šok, refrakterní srdeční zástava, refrakterní arytmiická bouře. Využívá se ale i po kardiochirurgických zákrocích, kdy pacient nemá dostatečný vlastní srdeční výdej, nebo i pro umožnění ablace na srdci za účelem odstranění tachykardie. Existují i další indikace, které zde zmíněné nejsou (Ošťádal et al., 2018).



VA-ECMO lze podle zapojení kanyl dělit dále na centrální a periferní. Centrální zapojení se využívá při kardiochirurgických zákrocích, kdy je otevřen hrudník pacienta. To umožňuje nasávací kanylu vložit i mimo pravostranný oddíl srdce – do levé síně, nebo do hrotu levé komory. Díky tomu je možné, při zachování funkce pravé komory, vyřazení oxygenátoru a použití VA-ECMO pouze jako pumpy. Kanyla pro návrat krve ústí do aorty, nebo jiných velkých arterií. U periferního zapojení se krev dle názvu odebírá z periferních vén a arterií. Vrací se pak nejčastěji skrze arterii femoralis. VA-ECMO je invazivnější formou, a proto se k němu přistupuje jen v případech, kdy jsou těžce poškozeny srdeční funkce. Je při něm zvýšený srdeční afterload a naopak snížený preload. Konfigurace lze měnit podle změn stavu pacienta (Ošťádal et al., 2018).

Při odpojování VA-ECMO se nejprve snižuje extrakorporální průtok krve na hodnotu 1-1,5 l/min. Průtok plynné složky oxygenátoru se také snižuje. Nesmí se ale zastavit úplně, to by vedlo ke zkratu. V tuto chvíli je důležité sledovat několik parametrů. Jsou jimi především krevní tlak, orgánová perfuze a echokardiografický parametr, který popisuje velikost průměru výtokového traktu levé komory. V další fázi je snížen extrakorporální krevní průtok na 0,5-1 l/min a průtok plynů na 1-2 l. K odpojení kanyl lze přistoupit v případě, že jsou všechny parametry stabilní,  $FiO_2$  je menší než 60 % a to ideálně po dobu 6 hodin. Dekanylace potom probíhá obdobně jako u VV-ECMO (Ošťádal et al., 2018).

#### **2.5.4 Monitorované parametry životních funkcí**

Mezi základní pozorované parametry v průběhu léčby ECMO patří krevní tlak. Tlak se sleduje nejčastěji invazivně na pravé ruce, protože u VA-ECMO mizí pulzatilní charakter toku a nebylo by možné měření pomocí manžety. Dále je také nutné sledovat krevní plyny. U mimotělního oběhu se sledují parciální tlaky mezi oxygenátorem a výstupní kanylou. U vlastního oběhu je potřeba měřit v místech, která jsou zásobena z odstupů aorty, co nejbližší postavených k aortální chlopni. Tím se minimalizuje pravděpodobnost, že je toto místo zásobeno také mimotělním oběhem. Monitoruje se také vydechovaná směs plynu, ve které se sleduje  $CO_2$  ( $ETCO_2$  – end-tidal  $CO_2$ ). Ukazuje to ale pouze část vyloučeného  $CO_2$ , protože dále se vylučuje v oxygenátoru. U léčby ECMO se využívá také oxymetrie, která měří saturaci hemoglobinu kyslíkem. Pokud je zachován pulzatilní tok, tak je možné využít pulzní oxymetrii. V případě nepulzatilního toku se používá cerebrální a periferní oxymetrie, které měří saturaci v tkáních. Sleduje se také smíšená žilní saturace ( $SvO_2$ ) a laktát. Dalším důležitým parametrem je srdeční výdej. Ten lze sledovat několika způsoby. Nej přesněji ale Swann-Ganzovým plicním katetrem. Další relativně přesná metoda je echokardiografie, která umožňuje sledovat i krevní tlaky (Ošťádal et al., 2018).

## 2.5.5 Komplikace léčby ECMO

Jednou z nejčastějších komplikací léčby s použitím ECMO je krvácení. Je to důsledkem mechanického poškození cév v oblasti vstupu kanyl, nebo jejich dalším průběhu. Tato komplikace může být umocněna vlivem antikoagulační léčby, která je při použití ECMO běžná. K prevenci poškození cév se používají dostatečně velké dilatátory. Další pomůckou k předejití této komplikace je zavedení kanyl za použití skiaskopie. Často také nastává krvácení do zažívacího traktu a to vlivem antikoagulační léčby. V tomto případě se musí antikoagulační léčba zastavit, což nese zase další rizika. Musí se také hlídat počet trombocytů, které se mohou hromadit v oxygenátoru, především tedy na konci jeho životnosti. To také způsobí horší průchodnost oxygenátorem a zvýší se transmembránový tlak. Tedy rozdíl tlaků před oxygenátorem a za ním. Další příčinou jejich úbytku může být vlivem heparinu, který se používá jako lék proti srážlivosti (Ošťádal et al., 2018).

Další častou komplikací je ischemie. Až ve 20 % jde o ischemii dolních končetin, která je vyvolaná obstrukcí arterie femoralis výstupní kanylou. Tuto komplikaci lze snadno odhalit periferní oxymetrií. Reakcí na toto zjištění by mělo být zvýšení mimotělního průtoku a následná distální perfuze (Ošťádal et al., 2018).

Mezi ne tak častou komplikací se řadí trombóza ECMO okruhu. Její riziko ale stoupá s dobou použití mimotělního oběhu a při vysazení antikoagulační léčby. Jako prevence je dobré udržovat dostatečně velký krevní průtok. Pokud se krevní sraženina objeví, tak je potřeba danou část okruhu vyměnit, aby se zamezilo embolii. Obzvláště u VA-ECMO by mohlo dojít k vážným následkům (Ošťádal et al., 2018).

Komplikace, která může nastat při VA-ECMO je také hypoxie mozku. Při vyrovnaném mimotělním a systémovém průtoku zásobuje horní část těla vlastní oběh pacienta a dolní část těla mimotělní oběh. To znamená, že ve chvíli, kdy vlastní oběh produkuje hyposaturovanou krev kyslíkem, tak dochází k hypoxii příslušných tkání horní poloviny těla. Hypoxie nastává nejprve u samotného myokardu a následně, dle odstupů z aorty, u pravé horní končetiny, pravé hemisféry, levé hemisféry a nakonec u levé končetiny. Vlivem popsané hypoxie může nastat stav, kdy horní polovina pacienta zmodrá a dolní zůstane zarůžovělá - tomu se říká „harlekýnský syndrom“. Aby se tomuto stavu předešlo, tak se monitoruje saturace kyslíku na pravé končetině, nebo pravém ušním boltci. Existuje i cerebrální oxymetrie, která monitoruje saturaci kontinuálně, bez ohledu na pulzabilitu krevního toku. Hypoxii myokardu lze zachytit na EKG. Komplikaci lze řešit několika způsoby. Nejjednodušším z nich je zvýšení ventilační podpory. Dalším řešením, pokud je funkce srdce dostatečná, může být přepojení z VA-ECMO na VV-ECMO. Existuje i konfigurace veno-arterio-venózní, kterou lze komplikaci velmi dobře řešit. Zahrnuje to zavedení další kanyly pomocí Y-spojky zapojené do výpustní části VA-ECMO. Žilní konce kanyl jsou umístěné stejně jako u VV-ECMO (Ošťádal et al., 2018).

## 3 Metody

Tato kapitola se věnuje technologii BodyLight.js, která představuje celkový koncept pro vytvoření webových simulátorů. Byla vytvořena týmem na Ústavu patologické fyziologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Tato technologie umožňuje kombinovat akauzální modelovací jazyk Modelica, webové technologie: JavaScript, HTML5, WebAssembly, dále také standardizované rozhraní pro simulační modely a grafické animace z Adobe Animate. Platforma webu byla zvolena kvůli její univerzálnosti napříč všemi operačními systémy a výpočetními zařízeními (Polák et al., 2019).

### 3.1 Prostředí pro tvorbu modelu

Pro vytváření modelů existují dva základní přístupy – kauzální a akauzální. Kauzální modelování využívá bloky, které reprezentují matematické operace. Mezi pospojovanými bloky se předávají hodnoty z výstupu jednoho bloku ke vstupu toho následujícího. Tento typ modelování tedy reprezentuje algoritmus výpočtu a při složitějších modelech se stává z pohledu fyzikální reality nepřehledným. Typickým zástupcem kauzálního typu modelování je Simulink od společnosti Mathworks. Nicméně i pro Simulink byla vytvořena akauzální knihovna Simscape (Kofránek et al., 2008). Akauzální, nebo také deklarativní modelování využívá pro svůj zápis pouze rovnice a ne algoritmus jejich řešení. V modelu se potom propojují komponenty, ve kterých jsou rovnice definovány. Nejsou v nich tedy definované proměnné s přiřazeným výsledkem výpočtu, ale vztahy mezi proměnnými. Pokud se tedy vytváří model a komponenty se propojují, tak vytvářejí soustavy rovnic. Zástupcem akauzálního modelování je objektově orientovaný programovací jazyk Modelica (Kofránek et al., 2009). Modelica je dostupná v komerčním (Dymola a MathModelica), ale i open-source (OpenModelica) prostředí (Kofránek et al., 2008).

#### 3.1.1 Jazyk Modelica

Jak již bylo zmíněno dříve, Modelica je objektově orientovaný jazyk založený na rovnicích. Je určený především pro simulování komplexních fyzikálních systémů (Šilar et al., 2019). Modelica vznikla na přelomu tisíciletí, jako projekt na akademické půdě ve spolupráci se soukromým sektorem. Šlo o univerzity v Lundu a Linköpingu. Na začátku se používala zejména pro modelování systému v leteckém a automobilovém průmyslu a tím získala podporu soukromého sektoru (Polák et al., 2019). Rovnice lze zapisovat v algebro-diferenciálním a diskrétním tvaru. Naopak ale zatím nelze psát parciální diferenciální rovnice. Základní modely, které v rozsáhlejších modelech mohou sloužit, jako jejich komponenty, se implementují v textové části pomocí zmiňovaných

rovníc. Ty komplexnější modely se pak lépe implementují v grafické části pomocí vytvořených komponent, které se spojují skrze konektory. Ty mohou obsahovat potencionální a tokové proměnné. V Modelice lze také využít dědičnost. To znamená, že ve chvíli, kdy má několik komponent společné rovnice, tak lze vytvořit zvláštní komponentu s těmito rovnicemi a ve specifických komponentech pak už jen vlastnosti dědit. Modelica disponuje svou základní knihovnou, ze které pak často vycházejí další. Jde o knihovnu Modelica Standard Library, která umožňuje modelování mechanických, magnetických, elektrických, ale i fluidních a termálních systémů (Šilar et al. 2019).

### **3.1.2 Modelica knihovny**

#### **Physiolibrary**

Physiolibrary je open-source knihovna pro jazyk Modelica. Tato knihovna byla vytvořena pro účely vytváření modelů lidské fyziologie. Zahrnuje základní fyzikální zákony potřebné pro modelování lidské fyziologie. Lze ji použít pro modelování kardiovaskulární cirkulace, metabolických procesů, distribuci živin, termoregulaci, transport plynů, regulaci elektrolytů, distribuci vody, hormonální regulaci a farmakologickou regulaci (Mateják et al., 2014).

Hydraulická doména Physiolibrary je dobře využitelná pro modelování kardiovaskulárního systému. Obsahuje bloky, které reprezentují veličiny, jako je hydraulická rezistence a konduktance, hydrostatický tlak, volumetrický tok, setrvačnost a také blok umožňující akumulaci krve v elastických cévách (Mateják et al., 2014).

Další doménou Physiolibrary je termální doména. Pro lidský organismus je velmi důležité udržovat teplotu v rozsahu 35 – 39 °C. Pokud je teplota větší než 41 °C po delší dobu, tak dochází k poškození mozku. Pokud teplota těla klesne pod 10 °C, tak se zastaví srdce. Termální doména rozšiřuje standardní Modelica knihovnu. Hlavními bloky termální domény jsou tepelný konduktor, ideální radiátor a akumulátor tepla (Mateják et al., 2014).

#### **Knihovna Chemical**

Knihovna Chemical je další open-source knihovnou, která vznikla jako rozšíření pro knihovnu Physiolibrary v oblastech, kde byla nedostačující. Především jde o elektrochemické prostředí lidských buněk a buněčné elektrochemické procesy. Je založena na rovnicích elektrochemických potenciálů zahrnutých prvků (Mateják et al., 2015).

## **3.2 Functional Mock-Up Interface**

Functional Mock-up Interface, zkráceně FMI, představuje nástroj pro sdílení modelů mezi různými platformami. Umožňuje komunikovat aplikacím se samotným

modelem, ale i kosimulaci, tedy výměnu informací mezi více modely. Model vytvořený v Modelice lze exportovat jako Functional Mock-up Unit, zkráceně FMU. Je to tedy konkrétní případ FMI pro daný model. Export obsahuje model v jazyce C a xml soubor s popisem (Blockwitz et al., 2012).

### **3.3 Webové technologie**

V této podkapitole jsou popsány webové technologie, díky kterým je možné spustit simulaci na webu a vytvořit k ní vizuálně příjemné uživatelské prostředí.

#### **3.3.1 HTML**

Hypertextový značkovací jazyk, známý také jako HTML, je jedním ze základních programovacích jazyků pro tvorbu webu. Jeho historie sahá na konec 80. let 20. století. Jeho aktuální verze je nazvána HTML5 a spolu s ní vznikl protokol http pro sdílení souborů a komunikaci mezi servery. Typickým znakem pro HTML kód jsou značky, někdy označované jako „tagy“. K těm jsou přiřazeny atributy a hodnoty. Značky jsou členěny na: strukturální, popisné a stylistické. Mohou být párové a nepárové. Celý kód lze psát v jakémkoliv textovém editoru, ale samozřejmě existují takové, které jsou pro tento jazyk určené, a pracuje se v nich lépe. Překlad provede webový prohlížeč a zobrazí požadovaný obsah (Kaďousková, 2021).

#### **3.3.2 JavaScript**

JavaScript je skriptovací, objektově orientovaný programovací jazyk, díky kterému lze vytvořit interaktivní, dynamické webové rozhraní s animacemi a další 2D a 3D grafikou. Program napsaný v jazyku JavaScript je nazýván skript a vkládá se do HTML kódu. Jde o program, který běží většinou na straně klienta a zpracován je opět prohlížečem. To ve většině případů znamená, že jsou aplikace a weby rychlejší. JavaScript je velmi rozšířený, což také znamená širokou nabídku frameworků a API databáze. Velkou nevýhodou je, že lze JavaScript ve webovém prohlížeči zakázat. Je tedy potřeba dbát na to, aby se obsah zobrazil funkčně i v tomto případě (Kaďousková, 2021). JavaScript umožňuje zobrazit výstupy modelu. V technologii BodyLight.js se pro zobrazení grafů využívá knihovna plotly.js (Polák et al., 2019).

#### **3.3.3 WebAssembly**

Novým standardem vytvořeným pro webové aplikace je WebAssembly, jinak také Wasm. Standard určuje strukturu binárního kódu a rozhraní pro komunikaci mezi programy a hostovaným prostředím. Právě díky definici binárního kódu je možné vytvořit kompilátor pro jakýkoliv programovací jazyk. To je první velká výhoda. Další výhoda Wasm je rychlost provedení kódu, která je téměř stejná jako provedení strojového kódu (Drozdík, 2019). Z hlediska bezpečnosti je prostředí stejné jako pro

JavaScript. Má tedy omezený přístup k hostitelskému počítači jen na vybrané adresáře a pro přístup k síti na vybrané servery. Tento standard podporují od roku 2017 čtyři nejpoužívanější prohlížeče – Google Chrome, Mozilla Firefox, Safari a Microsoft Edge. Díky Wasm je možné spustit přes web simulační model vyexportovaný podle standardu FMI (Polák et al., 2019).

### **3.4 BodyLight Composer**

Composer je nástroj, se kterým lze vytvořit vizuální podobu webové stránky, na které model poběží. Pracuje se všemi dříve zmíněnými technologiemi. Jediná, která nebyla zmíněná, je technologie pro tvorbu grafických animací, protože ty nejsou součástí této práce. Pro jejich tvorbu je používán software Adobe Animate, ve kterém je možné vytvořit atraktivní interaktivní grafika. Adobe také umožňuje export do JavaScriptu, díky kterému se grafika na webové stránce chová dle očekávání. Do Composeru je možné nahrát animace v HTML5 formátu a JavaScriptovém zdrojovém kódu. Dále se do něj nahraje vytvořený model v jazyku C. Z jazyka Modelica to lze přes zmiňovaný FMI standard ve formě C-FMU. Composerem je převeden do JavaScriptu a WebAssembly. Následně je možné propojení animace s proměnnými, které se vyskytují v modelu. Composer umožňuje také nastavit ovládací prvky pro výslednou simulaci, jako jsou posuvníky, tlačítka a přepínače (Kofránek et al., 2020).

## 4 Praktická část

Pro vytvoření modelu byl zvolen na rovnicích založený jazyk Modelica, v prostředí Dymola. Detailněji je v této práci popsán dříve spolu s knihovny, které poskytují základní komponenty pro vytvoření modelu. Jde o knihovny – Physiobrary a Chemical. Pro modelování bylo nejprve nutné vytvořit zjednodušený model pacienta. Tato část vznikala jako součást předmětů Modelování a simulace a Diplomový projekt. Následně byla část pacienta s několika úpravami rozšířena o ECMO oběh a převedena do webového simulátoru. V dalších kapitolách je popsán detailní postup práce.

### 4.1 Model krevního oběhu

Jako první část modelu byl vytvořen krevní oběh lidského pacienta a vztahy pro něj byly čerpány z knihy od J. Halla (2016). Jako medium je třeba ve všech komponentech této části zvolit krev, která je ve Physiobrary označena jako *Physiobrary.Media.BloodBySiggaardAndersen*. Hlavním hybatelem krve v oběhu je lidské srdce, které funguje jako krevní pumpa. V modelu je rozděleno na pravou a levou část a pro simulaci každé této části je použita komponenta *Physiobrary.Fluid.Components.VolumePump*. Průtok v těchto pumpách je řízen následujícím vztahem:

$$Q = k \cdot P [l \cdot \text{min}^{-1}],$$

kde  $Q$  je průtok pumpou,  $P$  je tlak na vstupu a parametr  $k$ , určuje sklon linearizované Starlingovy křivky. Průtok je tedy závislý na preloadu a výkonnosti srdce.

Další součástí oběhu jsou cévy, pro které byla využita komponenta *Physiobrary.Fluid.Components.ElasticVessel*. Těchto komponent je pro oběhovou část využito šest a to jako arterie, vény, plicní arterie, plicní vény a tělní a plicní kapiláry. Tuto komponentu popisuje veličina poddajnost ( $C$ ). Ta určuje výsledný tlak ( $P$ ) v cévách dle níže uvedeného vztahu. Podmínkou ale je, že objem krve po naplnění cévy ( $V$ ) je větší, než objem reziduální ( $V_0$ ). V opačném případě je tlak nulový.

$$P = \frac{1}{C} \cdot (V - V_0) [mmHg]$$

Jako další funkční komponenty pro oběhovou část modelu jsou použity *Physiobrary.Fluid.Components.Resistor*, která plní funkci odporu ( $R$ ) cévního řečiště a *Physiobrary.Fluid.Components.Conductor*, která je převrácenou hodnotou odporu a popisuje tedy vodivost ( $G$ ) cévním řečištěm. Jsou to analogie z elektrického systému a platí pro ně stejné zákony. Hodnotu odporu lze tedy spočítat podle Ohmova zákona z rozdílu tlaků na vstupu ( $P_i$ ) a na výstupu ( $P_o$ ) a průtoku ( $Q$ ).

$$R = \frac{1}{G} = \frac{P_i - P_o}{Q} [\text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{l}^{-1}]$$

Hodnoty cévních odporů jsou nastaveny tak, že 7/8 z celkové hodnoty odporu je na straně arterií a tedy před kapilárami a zbylá osmina na straně vén, za kapilárami. V modelu je také pomocí konduktoru, mezi plicní vénou a plicní arterií, modelován zkrat, kterým proudí za fyziologické situace 2 % celkového srdečního výdeje.

V kompartmentě kapilár dochází k výměně krevních plynů. Pro tyto účely je nutné aktivovat konektory *useSubstances* pro přenos jednotlivých složek. V systémové části, kde dochází k výměně plynů vlivem metabolismu, je tedy spotřebováván kyslík a z oběhu ubývá. To je realizováno pomocí komponenty *Chemical.Sources.SubstanceOutflow*. Oxid uhličitý je naopak produkován a je tedy do oběhu dodáván. Tuto výměnu simuluje komponenta *Chemical.Sources.SubstanceInflow*. Vlivem metabolismu se také vytváří teplo, kterým se ohřívá i krev. V modelu je jako zdroj tepla použita komponenta *Physiolibrary.Thermal.Sources.UnlimitedHeat*. Ta je skrze vodivý prvek *Physiolibrary.Thermal.Components.Conductor* připojena na komponentu kapilár, kde musí být zase aktivován speciální konektor pro přenos tepla – *useThermalPort*.

## 4.2 Model respirace

Tato část modelu simuluje dýchání, které je nezbytné pro výměnu krevních plynů v plicích a dostává tak organismus do rovnováhy s výměnou způsobenou metabolismem. V této části modelu je nutné v každé komponentě nastavit medium na vzduch. Toto medium je také součástí knihovny *Physiolibrary* a je označeno jako *Physiolibrary.Media.Air*.

Jako první bylo potřeba vytvořit simulaci plicní ventilace, tedy výměnu vzduchu mezi plicemi a vnějším prostředím. Aby docházelo k výměně plynů, tak bylo potřeba do modelu zavést zdroj konstantního tlaku, který je nezávislý na průtoku. Díky tomu je vyvolán rozdíl tlaků a je umožněno proudění vzduchu. Jako zdroj tlaku byla použita komponenta *Physiolibrary.Fluid.Sources.PressureSource*. Na druhé straně respiračního modelu je komponenta, které odvádí vzduch ze systému pryč. Její název je *Physiolibrary.Fluid.Sources.VolumeOutflowSource*. Hodnota odtoku je počítána dle následujícího vztahu:

$$MV = TV \cdot RR [l \cdot \text{min}^{-1}],$$

kde *TV* (tidal volume) je dechový objem, *RR* (respiration rate) značí frekvenci dýchání a *MV* značí odtok, který představuje minutovou ventilaci plic.

Mezi zdrojem tlaku a odtoku jdou dvě paralelní větve. V jedné jde vzduch přes mrtvý prostor a ve druhé dochází k výměně krevních plynů a tedy propojení s modelem krevního oběhu. V mrtvém prostoru nedochází k výměně plynů a jeho fyziologická



hodnota je zhruba 150 ml. V modelu je tedy zapojen přímo mezi zdroj tlaku a odtok vzduchu. Průtok mrtvým prostorem je realizován pomocí komponenty pumpy *Physiolibrary.Fluid.Components.VolumePump* a jeho hodnota se spočte následovně:

$$Q = DV \cdot RR [l \cdot \text{min}^{-1}],$$

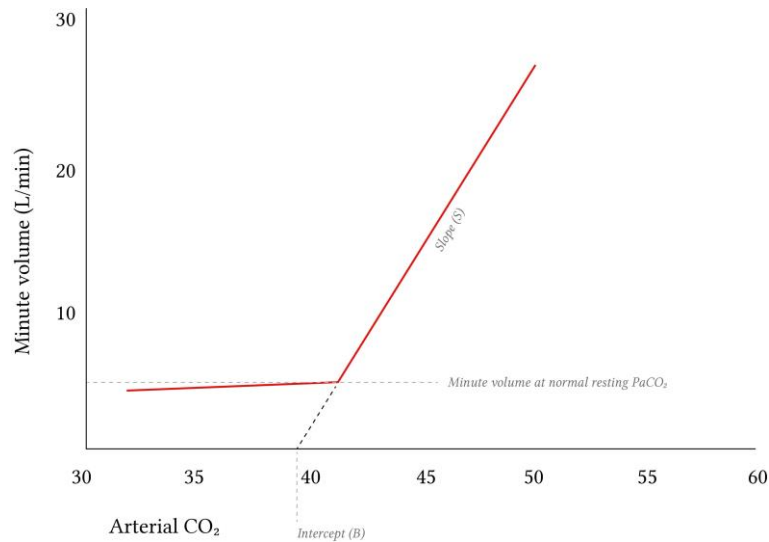
kde *DV* označuje objem mrtvého prostoru. Ostatní hodnoty byly popsány výše.

V druhé, paralelní větvi, která simuluje průtok vzduchu do alveol, prochází vzduch přes dvě sériově zapojené komponenty odporu/vodivosti, mezi kterými je elastická komponenta *Physiolibrary.Fluid.Components.ElasticVessel*. Tato větev vede do již zmiňované komponenty odtoku vzduchu. U elastické komponenty, která simuluje samotné alveoly, jsou opět aktivovány konektory pro přenos substancí. Z komponenty alveol vedou přes tyto konektory dvě paralelní cesty. Jedna slouží pro přenos kyslíku a druhá pro přenos oxidu uhličitého. Difuze mezi plicními sklípkami a vlásečnicemi je simulována pomocí komponenty plynové rozpustnosti - *Chemical.Components.GasSolubility*. V každé větvi je zapojena jedna tato komponenta. Na druhém konci tohoto paralelního spojení je elastická kompartmenta kapilár. V tomto místě dochází k propojení modelu krevního oběhu a respirace.

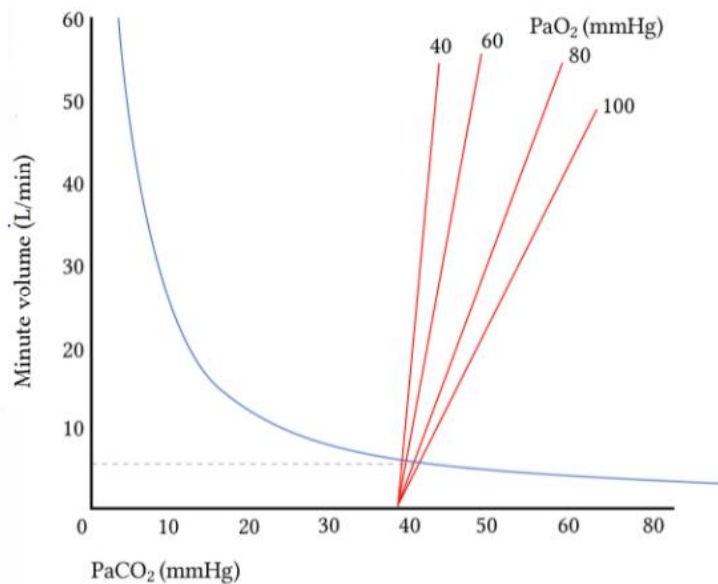
### 4.3 Regulace respirace

V modelu je kromě poměrně jednoduché regulace průtoku srdcem, také složitější regulace dýchání. Lidský organismus má několik způsobů, jak může regulovat dýchání. Tato regulace simuluje funkci chemoreceptorů, které reagují na koncentraci kyslíku a oxidu uhličitého v krvi. Tyto receptory se v organismu nacházejí v oblouku aorty a v místě větvení krkavic. V modelu obě tyto části představuje komponenta arterií, kde je měřen parciální tlak  $p\text{CO}_2$  i  $p\text{O}_2$ . Na základě těchto dvou hodnot je možné regulovat minutovou ventilaci a průtok mrtvým prostorem. Nejprve je popsána minutová ventilace, ze které následně vychází i ventilace mrtvým prostorem.

Závislosti minutové ventilace na parciálním tlaku  $\text{CO}_2$  lze pozorovat na obr. č. 3, který se nachází níže. Přičemž sklon křivky (*Slope*) představuje závislou proměnnou na parciálním tlaku  $\text{O}_2$ . Jak  $p\text{O}_2$  ovlivňuje sklon křivky lze vidět na dalším obrázku č. 4.



Obrázek 3: Závislost minutové ventilace na parciálním tlaku CO<sub>2</sub> [mmHg] v arteriích (Yartsev, 2015)



Obrázek 4: Vliv parciálního tlaku O<sub>2</sub> na závislost mezi minutovou ventilací a parciálním tlaku CO<sub>2</sub> (Yartsev, 2015)

Z těchto grafů lze sestavit vztahy pro regulaci dýchání. Základní vzorec pro regulaci vychází z prvních dvou grafů a vypadá takto:

$$V_E = \text{Max}(0, \text{slope} \cdot (pCO_2 - 4800)) [l \cdot \text{min}^{-1}],$$

kde hodnota 4800 je pCO<sub>2</sub> v kPa. To odpovídá 36 mmHg. Je to místo na ose y, od kterého se začíná lámat křivka nahoru (obr č. 3). Slope je definován takto:

$$\text{slope} = \frac{W}{pO_2 - CC} [l \cdot \text{min}^{-1} \cdot Pa^{-1}]$$

Ze zmíněného vztahu je potřeba vyjádřit parametr W a do vztahu dosadit fyziologické hodnoty, aby byla spočtena hodnota tohoto parametru.

$$W = slope \cdot (pO_2 - CC) = 15 \cdot \left( 90 \cdot \frac{101325}{760} - 4300 \right) [l \cdot min^{-1}].$$

Nyní je ještě upřesněn vztah jmenovatele u rovnice pro výpočet proměnného parametru *slope*, který určuje sklon křivky. Tento vztah už je aplikován přímo v modelu a pracuje s aktuálními hodnotami parciálního tlaku kyslíku:

$$pO_2 - CC = Max(pO_2 - 4300, 5000 - 4300) [Pa].$$

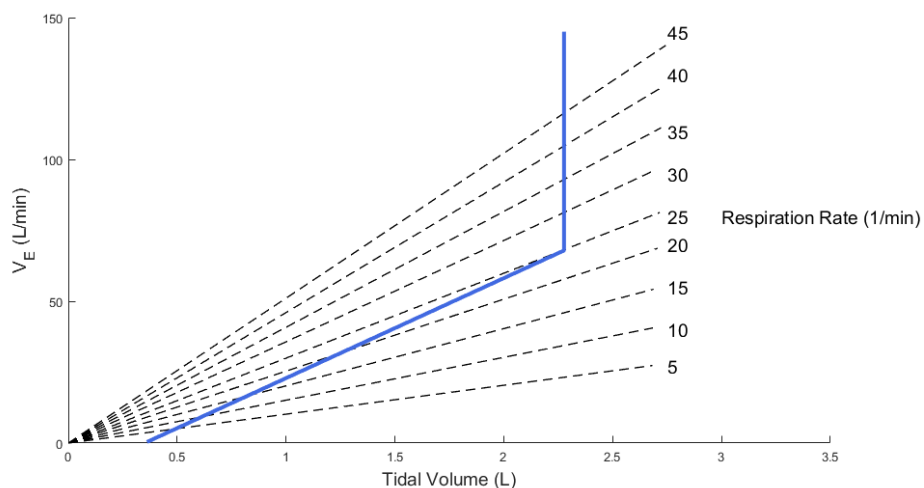
V tuto chvíli už jsou známy všechny potřebné parametry pro regulaci minutové ventilace. Pro měření aktuálních hodnot parciálních tlaků krevních plynů jsou v modelu zavedeny komponenty *Physiolibrary.Fluid.Sensors.PartialPressure*. Při provedení výše popsaného výpočtu se zjistí požadovaná minutová ventilace. Tato hodnota je přenesena do komponenty objemového odtoku. Tento odtok je ještě omezen na maximální hodnotu minutové ventilace 120 l/min. Použité hodnoty a vztahy byly čerpány z knihy od Andrew Lumba (2010).

Regulace průtoku mrtvým prostorem vychází ze spočtené hodnoty minutové ventilace v předchozím kroku. Pro tuto regulaci je důležité definovat dechový objem  $V_T$ :

$$V_T = Min\left(c + \frac{V_E}{m}, V_c\right) [l],$$

kde  $V_c$  je maximální objem, který je možné použít. V případě tohoto modelu je zvolen, jako  $V_c = 2,3 l$ . V případě, že je vypočtená hodnota menší, tak bude použit uvedený vzorec. Parametr  $c$  je opět zvolen na konstantní hodnotu  $c = 0,35 l$ .  $V_E$  je výstup z předchozí regulace a parametr  $m$  je odečten z obrázku č. 5. A spočten dle následujícího vzorce:

$$m = \frac{\Delta y}{\Delta x} = \frac{50 - 0}{2 - 0,35} [min^{-1}].$$



**Obrázek 5: Lineární závislost minutové ventilace na dechovém objemu se znázorněním vlivu dýchací frekvence (Watson, 1974)**

S těmito údaji je možné spočítat dechový objem. Z toho je pak procentuálně, pomocí parametru, určen objem mrtvého prostoru. Nyní je potřeba z průtoku  $V_E$  z první části regulace a objemu  $V_T$  z druhé části, vypočítat dechovou frekvenci. Toho lze dosáhnout vydělením první hodnoty druhou:

$$RR = \frac{V_E}{V_T} [\text{min}^{-1}].$$

Nakonec se hodnota objemu mrtvého prostoru vynásobí s dechovou frekvencí a tím se určí minutová ventilace mrtvého prostoru. Vztahy pro tuto regulaci byly čerpány od Watsona (1974).

## 4.4 Model ECMO

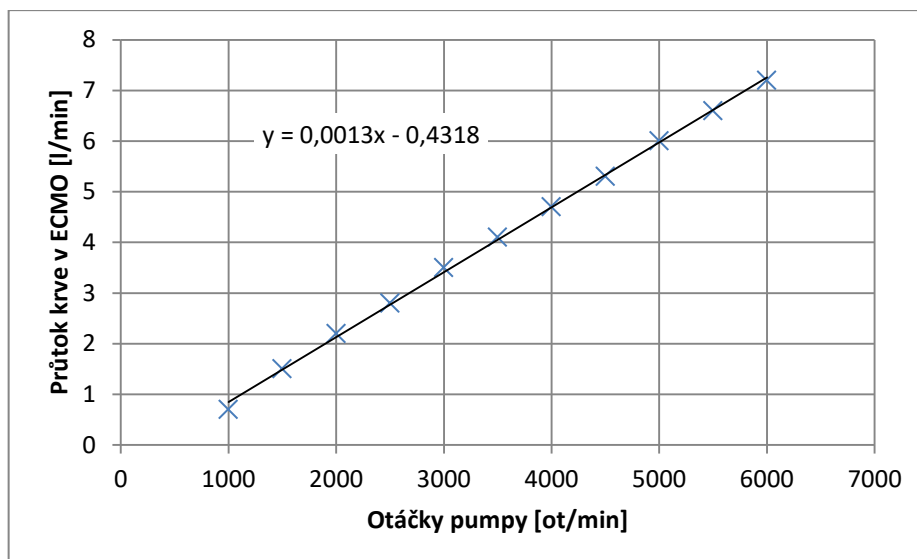
ECMO slouží jako dočasná podpora plic, ale i srdce. Model ECMO v sobě musí mít tedy tyto dvě funkční složky obsažené. Je realizován jako dvě části. Jedna část pro proudění plynného skupenství a druhá pro proudění krve. Tyto dvě části jsou odděleny membránou, skrze kterou dochází k výměně krevních plynů. V modelu je realizován, jako paralelní okruh, který používá poměrně mnoho společných komponent s okruhem respiračním a modelem srdce.

ECMO okruh je napojen na elastickou komponentu tkání, ze které může odčerpávat krev. V případě VV-ECMO se tak zajistí sériové zapojení z pohledu celkové hemodynamiky. Propojení je skrze komponentu odporu, která znázorňuje odpor systému vůči průtoku krve. Množství odčerpané krve se reguluje pomocí otáček pumpy. Závislost průtoku na otáčkách byla odečtena z online modelu (Burkhoff et al.). V online modelu lze nastavovat otáčky v rozmezí 1000 – 6000 ot./min. Odečtené hodnoty lze vidět v následující tabulce.

**Tabulka 1: Odpovídající hodnoty průtoku vzhledem k otáčkám pumpy**

Otáčky [ot/min]	1000	1500	2000	2500	3000	3500	4000	4500	5000	5500	6000
Průtok [l/min]	0,7	1,5	2,2	2,8	3,5	4,1	4,7	5,3	6	6,6	7,2

Z těchto hodnot byl sestaven graf, na kterém je vidět, že závislost je lineární. Body jsou tedy proloženy lineární spojnici, kterou popisuje rovnice obsažená v grafu.



Obrázek 6: Závislost průtoku na otáčkách pumpy včetně rovnice trendu

Tato rovnice je v modelu implementována pomocí bloků a na konci je výsledek vynásobený konstantou průtoku, aby bylo možné výstup později napojit na komponentu *Physiolibrary.Fluid.Components.VolumePump* a tím nastavit průtok krve v ECMO. Kvůli sklonu křivky bylo potřeba ošetřit průtok při nulových otáčkách. Dle rovnice by byl záporný, ale v tomto modelu znamenají nulové otáčky odpojené ECMO, a proto je zpětný tok ošetřen tak, aby průtok nabýval nejméně hodnotu 0. Takto spočtená hodnota tedy určuje průtok pumpou v ECMO. Ten je zajištěn dvěma komponentami pump. Jedna určuje návrat do vén a druhá do arterií. Ještě před nimi je ale komponenta *Physiolibrary.Fluid.Components.ElasticVessel*, která plní funkci kanyly, ve které proudí krev. Zároveň tvoří také jednu stranu membrány v oxygenátoru. Dále je tu také krev ohřívána, aby do těla vstupovala v odpovídající teplotě. Výstup z ECMO oběhu zajišťují zmiňované pumpy a může vést zpátky do vén, arterií, nebo v různém poměru do obou typů cév. Tento poměr se nastaví pomocí VAV parametru, který se volí v rozmezí 0 – 1. Při vynásobení číslem sto to vyjadřuje procentuální zastoupení odtoku krve do arterií z celkového přítoku krve do ECMO okruhu. Návrat do vén je spočten jako zbytek chybějící do 100 %. Při nastavení VAV parametru na číslo 1 se tedy veškerá okysličená krev z ECMO vrací do arterií. Při nastavení parametru na 0 jde veškerá krev do žil.

Druhou částí ECMO okruhu protéká vzduch, který může být obohacený o kyslík. V modelu jsou tedy pro přítok dva zdroje tlaku *Physiolibrary.Fluid.Sources.PressureSource*. Jeden pro medium vzduchu se všemi substancemi, které vzduch obsahuje a další zdroj tlaku pouze pro substanci kyslíku. Za každým z těchto zdrojů je znovu komponenta pumpy. Průtok v pumpách je nastaven na základě parametru *FiO2*. Tento parametr určuje procentuální obsah kyslíku ve výsledné plynové směsi. Pomocí algoritmu směšovacího křížového pravidla se získá poměrový průtok pro každou složku a následně jsou průtoky znormovány na celkový průtok plynové směsi. Celkový průtok vyjadřuje parametr *SWEEP*. Větve obou složek

ústí do elastické kompartmenty, která stejně jako u části s krví představuje hadičku. Tentokrát ale pro průchod plynu a druhou stranu membrány pro výměnu plynů. Z této elastické kompartmenty jde přes vodící komponent do dalšího zdroje tlaku, který v našem případě představuje odtok přebytečného plynu ze soustavy ven. Vodivost předtím je nastavena takto:

$$G = \frac{SWEEP}{100} [l \cdot mmHg^{-1} \cdot min^{-1}].$$

Výměna plynů a propojení dvou částí s krví a vzduchem, je znovu provedena prostřednictvím portů *useSubstances*. Tentokrát ale skrze komponentu *Chemical.Components.Diffusion*. Tato komponenta je použita obdobně, jako v alveolární části komponenta *Chemical.Components.GasSolubility*, dvakrát. Jednou pro přenos kyslíku a jednou pro přenos oxidu uhličitého. Tyto dvě komponenty jsou k sobě alternativami a je možné je zaměnit.

## 4.5 Parametry

V modelu lze měnit několik parametrů, které ovlivňují jeho výstupy. Na základě parametrů *O2BMR* a *CO2BMR* lze modelovat bazální metabolismus člověka a tedy jeho spotřebu kyslíku a výdej oxidu uhličitého. Jsou to parametry, které vycházejí z konstitučních parametrů člověka a lze je spočítat přes Harris-Benedictovu rovnici a další parametry, které budou zmíněné později. Tato rovnice se liší na základě pohlaví. Níže lze vidět rovnici nejprve pro muže a potom pro ženy:

$$BMR(M) = 88,362 + (13,397 \cdot váha) + (4,799 \cdot výška) - (5,677 \cdot věk),$$

$$BMR(\check{Z}) = 447,593 + (9,247 \cdot váha) + (3,098 \cdot výška) - (4,33 \cdot věk),$$

kde se váha zadává v jednotkách kg, výška v cm a věk v rocích (Müller et al., 2001). Výsledné *BMR* má pak jednotku kcal/den. Tuto hodnotu je potřeba vynásobit konstantou  $h = 1,2$ , která hodnotu upraví na neaktivní způsob života (Frothingham, 2012). Při vydělení bazálního metabolismu konstantou  $k = 108 \text{ kcal/mol}$  a jednotkovým přepočtem lze získat spotřebu kyslíku za čas.

$$O_2 \text{ spotřeba} = \frac{BMR \cdot h}{k}$$

Na základě respiračního kvocientu se lze dostat i k produkci  $CO_2$  metabolismem. Respirační kvocient je vyjádřen jako poměr mezi tokem  $CO_2$  a tokem  $O_2$  následovně:

$$RQ = \frac{\text{tok } CO_2}{\text{tok } O_2} = 0,8.$$

K produkci  $CO_2$  se lze tedy dostat vynásobením spotřeby kyslíku respiračním kvocientem (Silbernagl a Despopoulos, 2009). Následující tabulky uvádí příklady konstituce pacientů na základě jejich BMI s přepočtem na spotřebu a produkci krevních plynů. Průměr pro Českou republiku byl vyčten ze zprávy Ústavu zdravotnických

informací a statistiky (Daňková, 2002). Následně byla změněna váha tak, aby BMI odpovídalo dané kategorii.

**Tabulka 2: Spočtené hodnoty bazálního metabolismu pro různé mužské tělesné konstituce**

Muži				
	Průměr ČR	Morbidní obezita	Podváha	Normální
Výška (cm)	179,7	179,7	179,7	179,7
Hmotnost (kg)	82,2	130	50	65
Věk (roky)	30	30	30	30
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,5	40,3	15,5	20,1
BMR (kcal/den)	1881,7	2522,0	1450,3	1651,2
O <sub>2</sub> spotřeba (mmol/min)	14,5	19,5	11,2	12,7
CO <sub>2</sub> produkce (mmol/min)	11,6	15,6	9,0	10,2

**Tabulka 3: Vypočtené hodnoty bazálního metabolismu pro různé ženské tělesné konstituce**

Ženy				
	Průměr ČR	Morbidní obezita	Podváha	Normální
Výška (cm)	166,6	166,6	166,6	166,6
Hmotnost (kg)	63,5	110	45	55
Věk (roky)	30	30	30	30
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,9	39,6	16,2	19,8
BMR (kcal/den)	1421,0	1851,0	1249,9	1342,4
O <sub>2</sub> spotřeba (mmol/min)	11,0	14,3	9,6	10,4
CO <sub>2</sub> produkce (mmol/min)	8,8	11,4	7,7	8,3

Parametry, na základě kterých je možné modelovat patologie pacienta, jsou *Shunts*, *DVfraction*, *StarlingLeft* a *StarlingRight*. Parametr *Shunts* představuje procentuální vyjádření pravolevých zkratů a zadává se od 0 do 1. Fyziologicky se objevují zkratky v hodnotách 2 %. V tomto případě by byl tedy parametr nastaven na hodnotu 0,02. Dalším parametrem je *DVfraction*. Tento parametr vyjadřuje, jaké procento z dechového objemu je mrtvý prostor. Nastavuje se opět v rozmezí 0 až 1. Fyziologicky

ale tvoří mrtvý prostor v dechovém objemu 500 ml zhruba 150 ml. To odpovídá hodnotě parametru 0,3. V případě odpojené regulace je potřeba určovat přímo dechový objem pomocí parametru *TV*, dechovou frekvenci parametrem *RR* a objem mrtvého prostoru parametrem *DV*. To jsou parametry, které ovlivňují okysličování krve. Pro proudění krve jsou k dispozici parametry *StarlingLeft* a *StarlingRight*. Ty ovlivňují výkonost levého a pravého srdce. Jde o sklon linearizované Starlingovy křivky. Tato hodnota se tedy násobí tlakem na vstupu a tím se vypočítá hodnota minutového srdečního výdeje.

Další parametry ovlivňují nastavení přístroje ECMO. Jedná se o parametry *VAV*, *RPM*, *SWEEP* a *FiO2*. Parametr *VAV* určuje o jaké zapojení ECMO se jedná. Nastavuje se od 0 do 1, kde 0 znamená venovenózní zapojení a 1 venoarteriální zapojení. Hodnoty mezi tím odpovídají poměru krevního návratu do příslušného typu cév. Parametrem *RPM* se nastavují otáčky pumpy mimotělního oběhu. Jeho hodnoty by se měly nastavovat od 0 do zhruba 10 000 otáček/min. Toto rozmezí odpovídá průtoku v jednotkách litrů/min. *SWEEP* parametr určuje přímo průtok plynu v oxygenátoru. Hodnoty by měly být také v jednotkách litrů/min. Poslední parametr *FiO2* určuje poměr kyslíku ve směsi plynu. Jelikož jde o mísení čistého kyslíku se vzduchem, tak by hodnota neměla být menší než 0,21. Maximální by měla být zase 1. Náhled nastavení parametrů v Dymole lze vidět na obrázku č. 7.

Parameters	
Blood	Blood for gases transport
Air	Air
DVfraction	0.3
Shunts	0.02
StarlingLeft	5/4
StarlingRight	5/4
RR	15
TV	500
DV	150
O2BMR	14.5
CO2BMR	11.6
VAV	1
RPM	0
SWEEP	0
FiO2	0.8

Obrázek 7: Náhled parametrů modelu v Dymole



## 5 Výsledky

V této kapitole jsou popsány různé modelové situace a výsledky jejich simulace. Na grafech je jako nezávislá proměnná zobrazen čas v sekundách. Simulace jsou prováděny v časech 1000 až 3000 s podle toho, jak dlouho trvalo ustálení. Tyto časy se jeví jako dostatečné. Na grafech jsou potom zobrazeny hodnoty po ustálení v čase vyjádřeném v minutách. Následně byly výsledky modelu bez regulace shrnuty v tabulce a popsán stav pacienta v daném experimentu. V tabulce č. 4 jsou uvedeny fyziologické hodnoty sledovaných parametrů. Nakonec bylo ještě provedeno srovnání výsledků modelu s webovým simulátorem.

Tabulka 4: Orientační fyziologické hodnoty některých sledovaných parametrů (Sacks, 2004)

	Arterie	Vény
pH	7,35 - 7,45	7,33 - 7,43
pO <sub>2</sub> (mmHg)	80 - 100	35 - 40
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35-45	41 - 51
sO <sub>2</sub> (%)	>95	70 - 75
HCO <sub>3</sub> (mmol/l)	22 - 26	24 - 28

### 5.1 Fyziologický stav

V této kapitole jsou popsány výstupy simulace pozorovaných veličin při fyziologicky nastavených parametrech. Tyto stavy jsou popsány zvláště pro model bez regulace dýchání i pro model s ní.

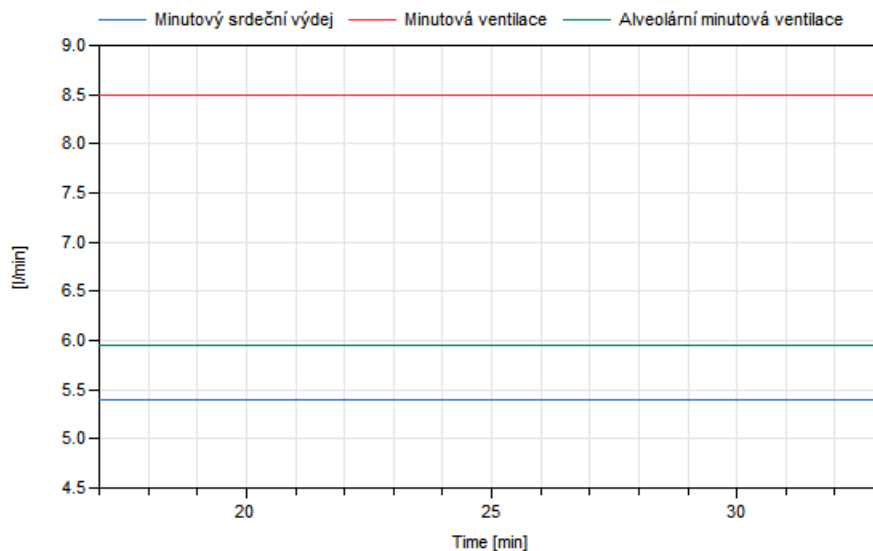
#### 5.1.1 Fyziologický stav - model bez regulace dýchání

V první simulaci je ukázáno, jaké hodnoty dává model při fyziologicky nastavených parametrech. Nejprve je popsán model bez regulace dýchání a následně i s ní. V modelu bez regulace jsou nastaveny následující hodnoty parametrů. Průtok okruhem ECMO je teď vypnutý, takže jeho parametry nemají na simulaci vliv.

Parameters	
Blood	Blood for gases transport
Air	Air
Shunts	0.02
StarlingLeft	5/4
StarlingRight	5/4
RR	17
TV	500
DV	150
O2BMR	14.5
CO2BMR	11.6

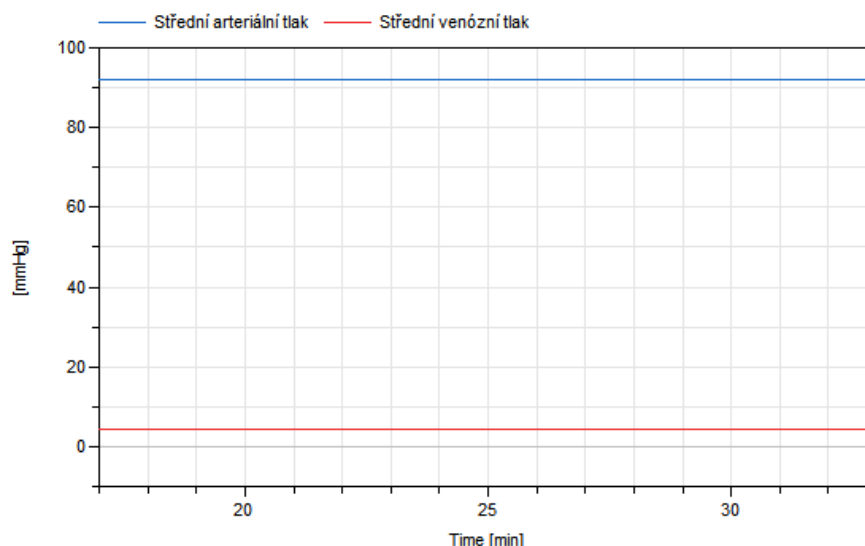
Obrázek 8: Nastavení fyziologických parametrů pro model bez regulace dýchání

Hodnoty spočtené z bazálního metabolismu jsou nastaveny tak, že odpovídají hodnotám průměrného Čecha. Ostatní parametry jsou nastaveny na hodnoty, které lze považovat za fyziologické. Neurčuje se ale přímo průtok srdcem. Na obrázku č. 9 vidíme tedy minutový srdeční výdej s hodnotou 5,3 l/min. Tato hodnota odpovídá fyziologické hodnotě. Dále je využito toho, že jde o veličinu průtoku a v grafu je zobrazena i minutová ventilace a alveolární ventilace, která je pro výměnu plynů zásadní. Vidíme, že tyto hodnoty odpovídají součinu nastavených parametrů pro ventilaci. Minutová ventilace má hodnotu 8,5 l/min a ventilace mrtvého prostoru pak 2,5 l/min. Po odečtení těchto hodnot lze ověřit, že alveolární ventilace je skutečně 6 l.



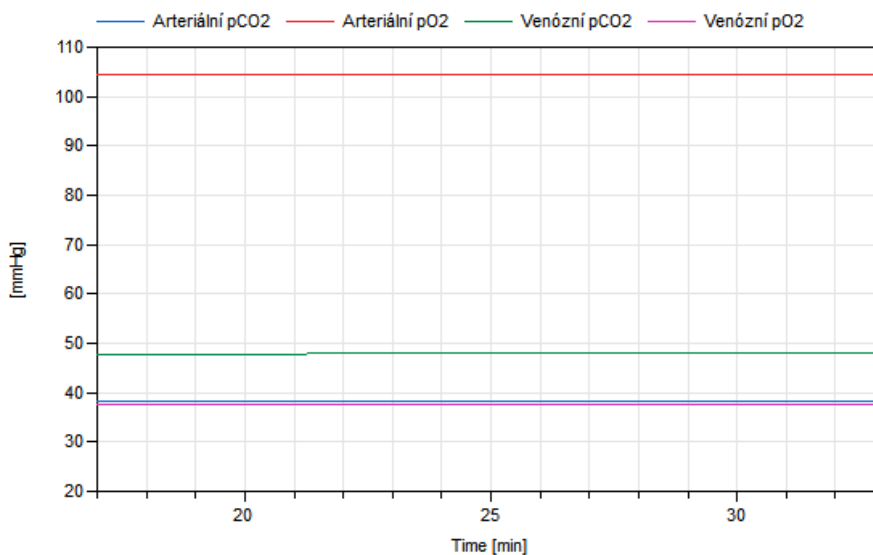
Obrázek 9: Průtokové veličiny modelu bez regulace

Další veličina, na kterou se lze podívat, je krevní tlak. Srdce v modelu má nepulzatilní charakter a změřený tlak je tedy hodnota středního tlaku. Hodnota arteriálního tlaku se ustálila na zaokrouhlených 92 mmHg. Ve vénách je tato hodnota na 4,3 mmHg.



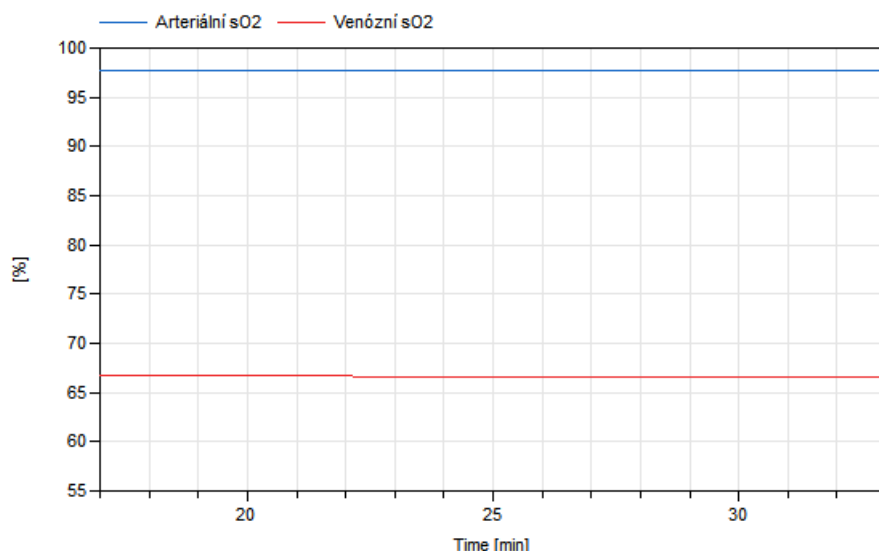
Obrázek 10: Střední tlak v arteriích a vénách modelu bez regulace

Nyní je čas podívat se na hodnoty krevních plynů. Na grafech jsou zobrazeny nejprve hodnoty parciálních tlaků těchto plynů v arteriích a ve vénách. Těmito hodnotám trvá ustálení o něco déle, než těm předchozím. Parciální tlak kyslíku v arteriích se ustálí na 104,5 mmHg. Ve vénách je  $pO_2$  výrazně nižší a to na hodnotě 37,5 mmHg. U oxidu uhličitého je to naopak. V arteriích má menší hodnotu –  $pCO_2$  je rovno 38 mmHg a ve vénách hodnotu větší –  $pCO_2$  je rovno 47,7 mmHg.



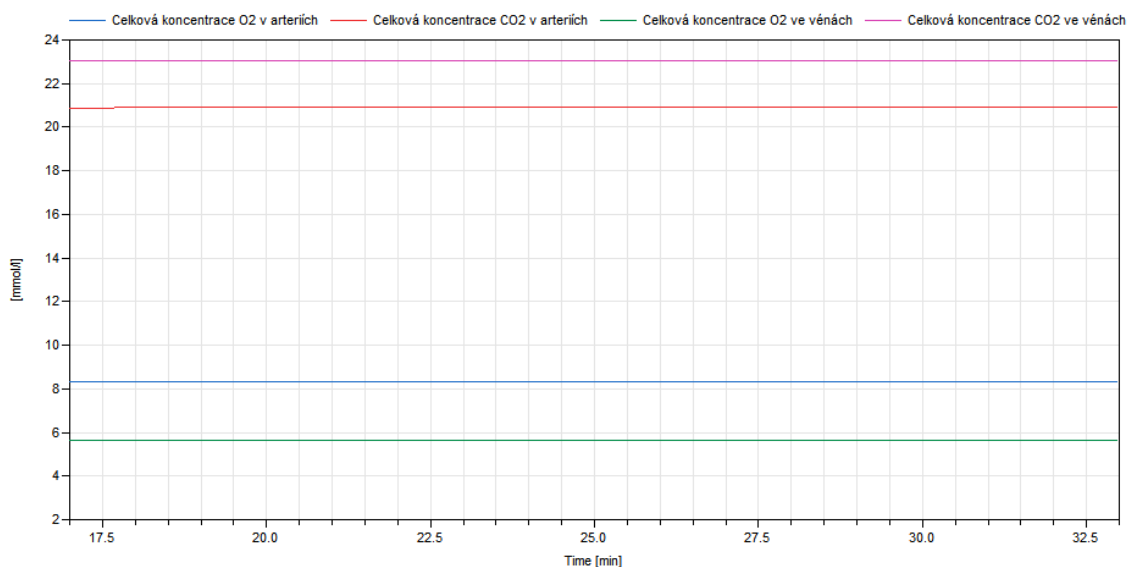
Obrázek 11: Parciální tlaky krevních plynů v arteriích a vénách modelu bez regulace

Dalším důležitým parametrem, který se pojí s krevními plyny, je saturace hemoglobinu kyslíkem. Jde tedy o parametr pouze tohoto plynu. Informuje o tom, kolik procent z celkového množství hemoglobinu na sebe váže kyslík. Na grafu lze pozorovat, že saturace v arteriální krvi je 97,7 %. Ve venózní krvi už je to jen 66,7 %. Obě hodnoty jsou pořád fyziologické.



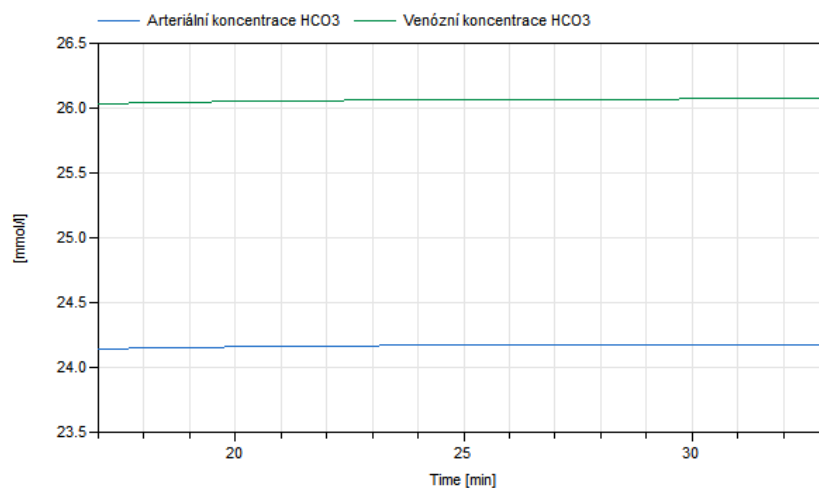
Obrázek 12: Nasycení hemoglobinu kyslíkem v arteriální a venózní krvi modelu bez regulace

Dále se lze podívat i na celkovou koncentraci krevních plynů. Pokud se spočítá rozdíl koncentrací v arteriální a venózní krvi, tak lze dostat spotřebu kyslíku a produkci oxidu uhličitého v těle. V případě kyslíku je v arteriální krvi koncentrace 8,3 mmol/l a ve venózní krvi 5,6 mmol/l. Z toho vyplývá, že z jednoho litru krve si tělo vezme 2,7 mmol kyslíku, tj. 32 % z původního množství. V případě CO<sub>2</sub> je koncentrace ve venózní krvi 23 mmol/l a v arteriální je to 20,9 mmol/l. Produkce CO<sub>2</sub> organismem je 2,1 mmol do jednoho litru krve.

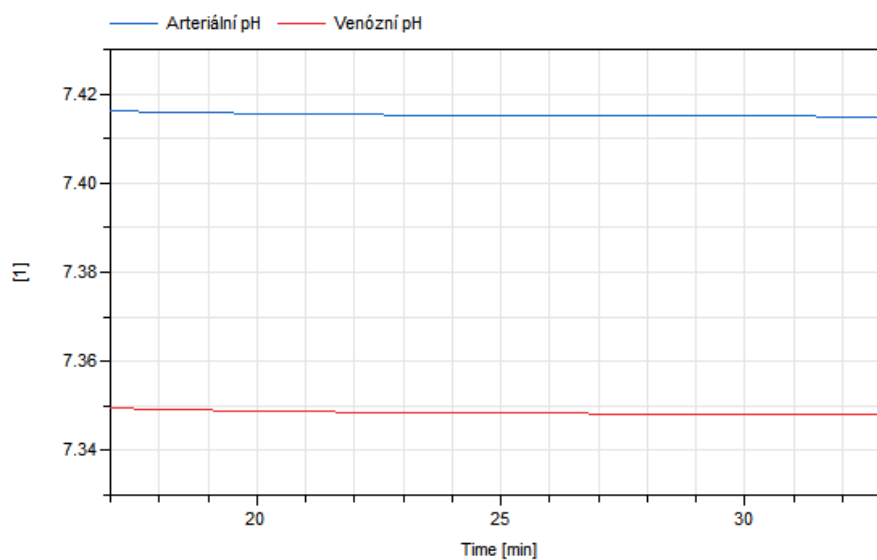


Obrázek 13: Celková koncentrace O2 a CO2 v arteriální a venózní krvi modelu bez regulace

Nakonec jsou vykresleny grafy s koncentrací bikarbonátů a hodnot pH v arteriální a venózní krvi. V arteriální krvi je měřena koncentrace bikarbonátů na hodnotě 24,2 mmol/l a ve venózní 26,1 mmol/l. Hodnoty pH jsou na hodnotě 7,41 v arteriích a ve venózní krvi 7,35.



Obrázek 14: Hodnoty bikarbonátů v arteriální a venózní krvi modelu bez regulace



Obrázek 15: Hodnoty pH v arteriální a venózní krvi modelu bez regulace

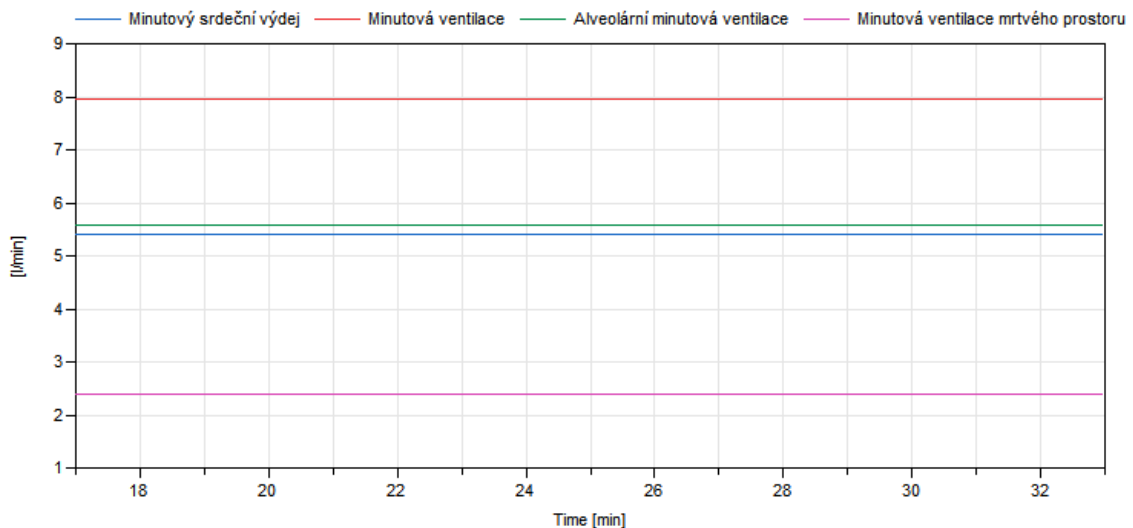
### 5.1.2 Fyziologický stav – model s regulací dýchání

Pro model s regulací dýchání byly ty parametry, které jsou společné, zvoleny stejně. Parametry pro ventilaci z přechozího modelu se zde nepoužívají. Jediný nastavitelný parametr je ten, ve kterém se nastaví, jak velkou část z dechového objemu tvoří mrtvý prostor. Ten je nastaven na 30 %, což odpovídá 150 ml mrtvého objemu v 500 ml dechového objemu. Parametry jsou vidět níže na obrázku č. 16.

Parameters		
Blood	Blood for gases transport	
Air	Air	
DVfraction	0.3	
Shunts	0.02	
StarlingLeft	5/4	l/(mmHg · min)
StarlingRight	5/4	l/(mmHg · min)
O <sub>2</sub> BMR	14.5	mmol/min
CO <sub>2</sub> BMR	11.6	mmol/min

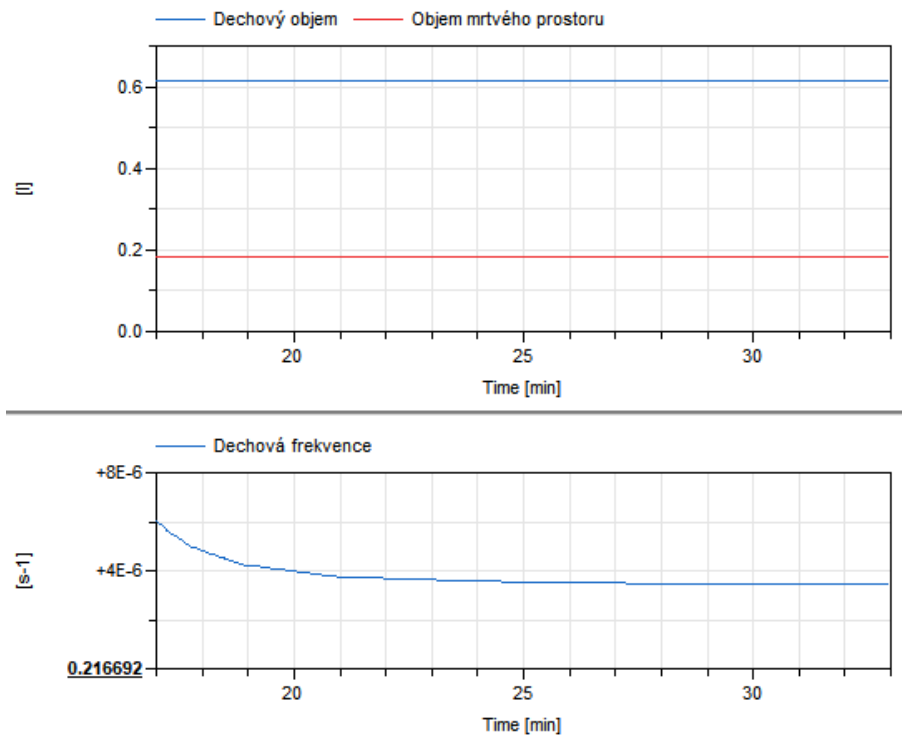
Obrázek 16: Nastavení fyziologických parametrů pro model s regulací dýchání

Při pohledu na graf s průtokovými veličinami lze vidět, že hodnoty jsou podobné, jako v modelu bez regulace. U srdečního minutového výdeje jsou totožné a je to zřejmé, protože u něj zůstaly platné nastavené parametry. U minutové ventilace ale klesl průtok o 0,5 l/min na 8 l/min. Ventilace mrtvého prostoru klesla na 2,4 l/min. tedy jen o 0,1 l. A z těchto hodnot je jasné, že i alveolární ventilace poklesla 0,4 l.



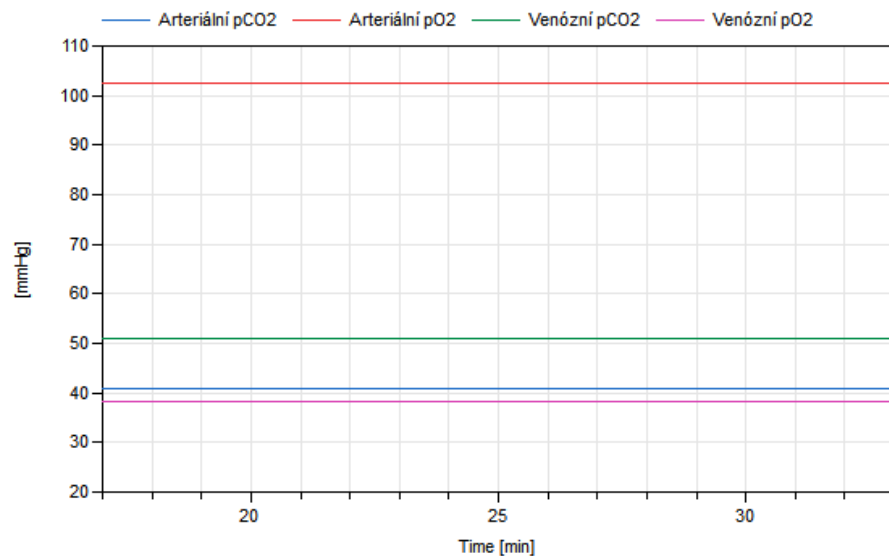
Obrázek 17: Průtokové veličiny modelu s regulací

Lze se podívat na hodnoty, které byly u modelu bez regulace nastavené na pevně jako parametry. U hodnot objemu lze pozorovat nárůst dechového objemu z půl litru na 613 ml. Mrtvý prostor z toho tvoří nastavených 30 %, tj. 183 ml. Na obrázku je i graf dechové frekvence. Po přepočtu z něj vychází hodnota 13 dechů/min. Pacient tedy nyní dýchá pomaleji, ale více zhluboka. Hodnoty středního tlaku se nezměnily ani v arteriích, ani ve vénách. Tento graf je tedy vynechán.



Obrázek 18: Ventilační objemy a dechová frekvence modelu s regulací

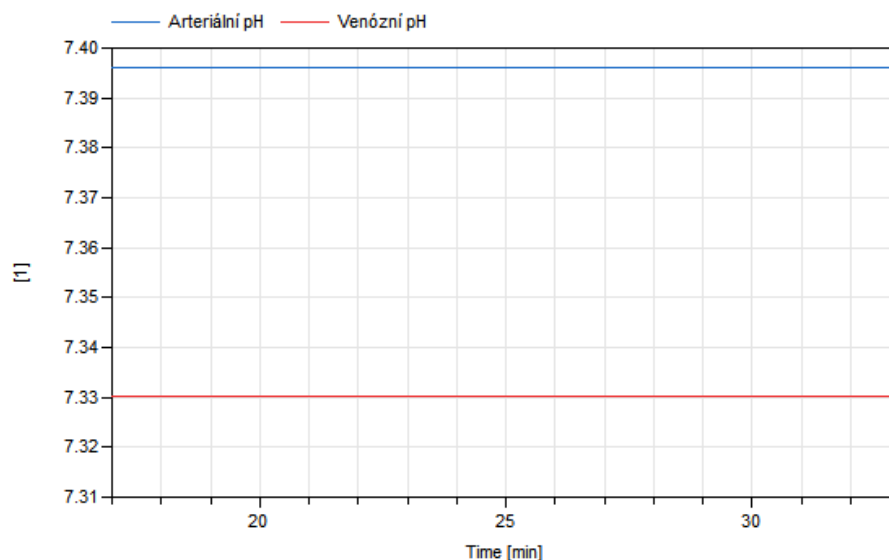
Parciální tlaky v modelu s regulací se oproti tomu bez regulace nepatrně liší a to cca o 2 mmHg. U  $p\text{CO}_2$  je to o tuto hodnotu vyšší a u  $p\text{O}_2$  nižší. To je vzhledem k poklesu celkové minutové ventilace pochopitelné. Hodnoty se ustálí o něco rychleji než v jednodušším modelu.



Obrázek 19: Parciální tlaky krevních plynů v arteriích a vénách modelu s regulací

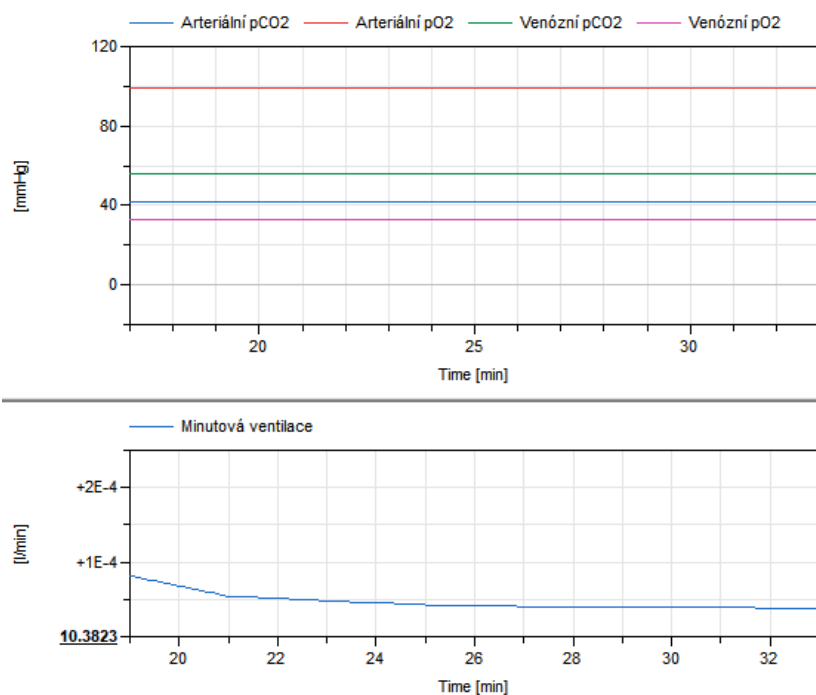
Saturace hemoglobinu kyslíkem vychází také téměř totožně. Stejně tak i celkové koncentrace krevních plynů v krvi. Hodnoty pH jsou nepatrně nižší než u modelu bez regulace u arterií i vén, toto je ale parametr, kde mají svůj vliv i menší rozdíly.

K ustálení ale stačil výrazně menší čas. V arteriích je pH na hodnotě 7,4 a ve vénách na hodnotě 7,33. Koncentrace bikarbonátů je proti modelu bez regulace v obou typech cév o cca 0,6 mmol/l vyšší.



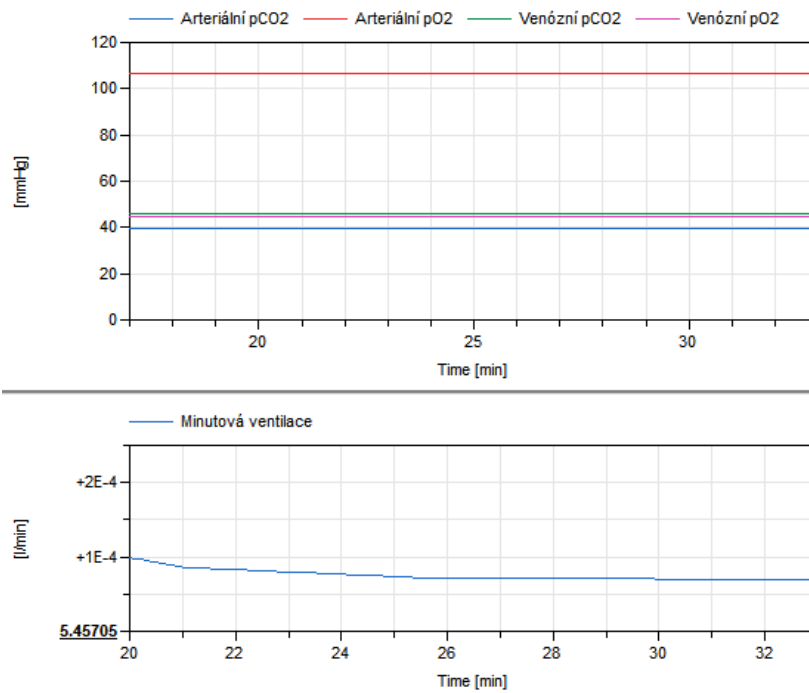
Obrázek 20: Hodnoty pH krve u modelu s regulací

Nyní je ukázáno, jaký vliv mají na simulaci parametry spočtené z bazálního metabolismu. Změněny budou na hodnoty s největším rozdílem. Půjde tedy o muže s BMI = 40,26 a ženu s BMI = 16,22 viz tabulky č 2 a č. 3. U modelu s regulací dýchání se udrží parciální tlaky krevních plynů u obou případů v normě. U modelu s vyšší hodnotou spočtenou z BMR musela být ale zvýšena minutová ventilace. Při simulaci ženy s nižším BMR zase oproti hodnotě muže s průměrným BMI klesla.



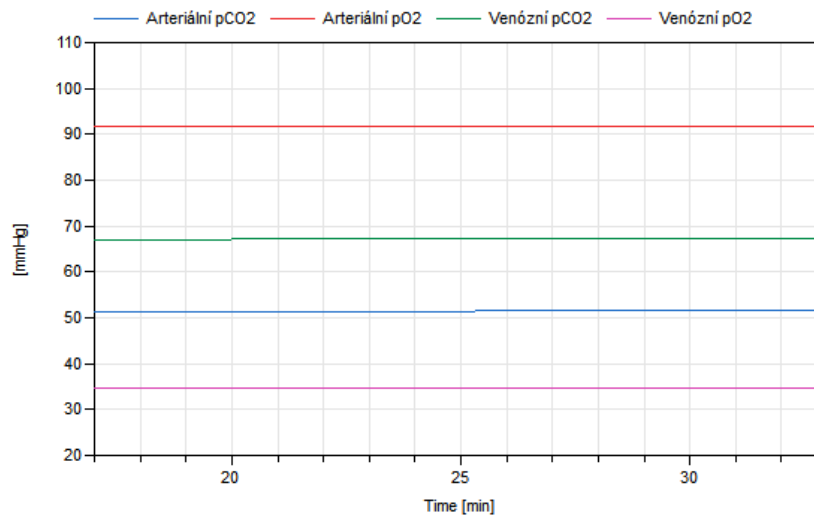
Obrázek 21: Parciální tlaky a minutová ventilace při zvýšeném BMR u modelu s regulací



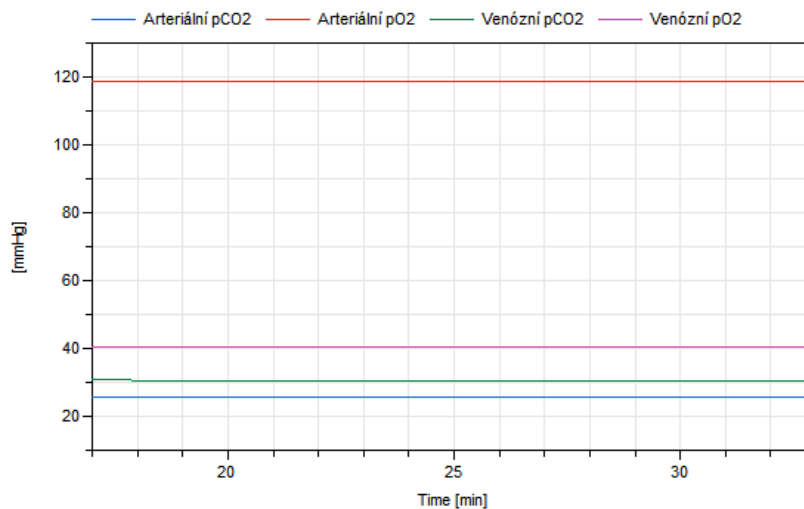


Obrázek 22: Parciální tlaky a minutová ventilace při sníženém BMR u modelu s regulací

Nyní je ještě ukázáno, jak by se měnily parciální tlaky bez zásahu regulace a tedy s konstantními parametry dýchání. U vyšších hodnot spočtených z bazálního metabolismu dochází ke větší spotřebě  $O_2$  a také vyšší produkci  $CO_2$ , a proto v tomto případě klesne  $pO_2$  a poměrně výrazně vzroste  $pCO_2$ . U nižšího BMR je tomu pak přesně obráceně.



Obrázek 23: parciální tlaky při zvýšeném BMR u modelu bez regulace



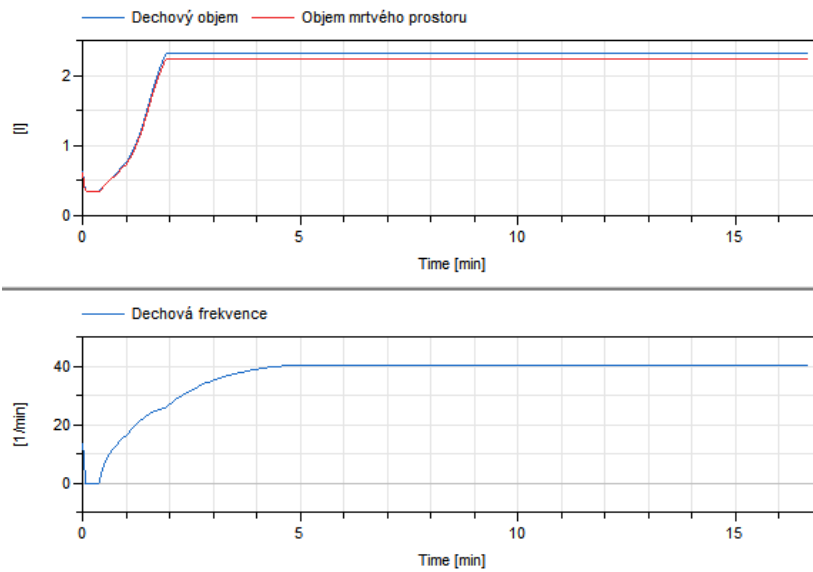
Obrázek 24: Parciální tlaky při sníženém BMR u modelu bez regulace

## 5.2 Respirační selhání – mrtvý prostor

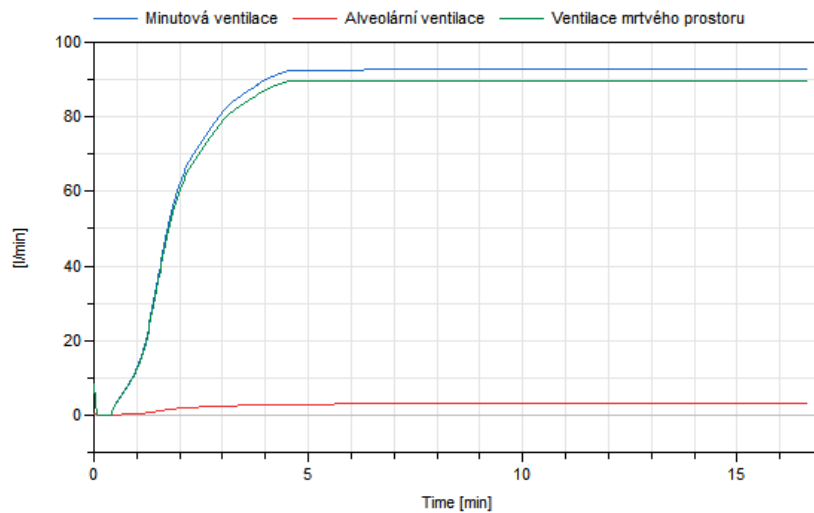
V této kapitole jsou popsány výsledky simulace při patologicky zvýšeném objemu mrtvého prostoru na modelu s regulací dýchání i bez ní. Nejprve je popsán výsledek simulace patologického stavu a potom pokus o jeho nápravu pomocí připojení ECMO.

### 5.2.1 Respirační selhání – mrtvý prostor: model s regulací dýchání

Simulace patofyziologie dýchání za pomoci objemu mrtvého prostoru se provede tak, že se parametr *DVfraction* nastaví na velmi vysokou hodnotu, tzn. na hodnotu blízké 1. V této simulaci to bude hodnota 0.97, takže 97 % dechového objemu bude tvořit mrtvý prostor, ve kterém nedochází k výměně krevních plynů. Hodnota je nastavená na takto vysoké hodnoty, protože v tuto chvíli nedokáže ani regulace dýchání vykompenzovat velký objem mrtvého prostoru tím, že navýší dechový objem a dechovou frekvenci. To, že se o to pokoušela lze vidět na následujícím obr. č. 25. Dechový objem došel ke svému omezenému maximu a dechová frekvence je na tom stejně, její hodnota je ustálena na 40 dechů/min. Dále je možné podívat se na minutovou ventilaci na obr. č. 26, ale již předchozí hodnoty naznačují, že se také přiblížila svému maximu. Na grafu vidíme hodnotu 92,9 l/min. Tím se ale zvýšila i alveolární ventilace. Ta je sice na cca polovině hodnoty fyziologického stavu, ale určitá kompenzace provedena regulací byla. Pacient ale dýchá zhluboka a velmi rychle.

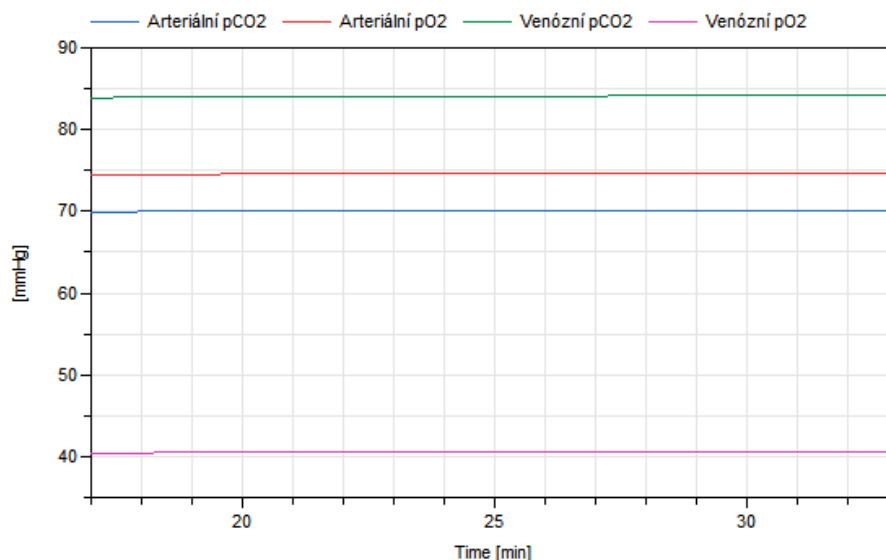


**Obrázek 25: Dechové parametry modelu s regulací při patologii mrtvého prostoru**



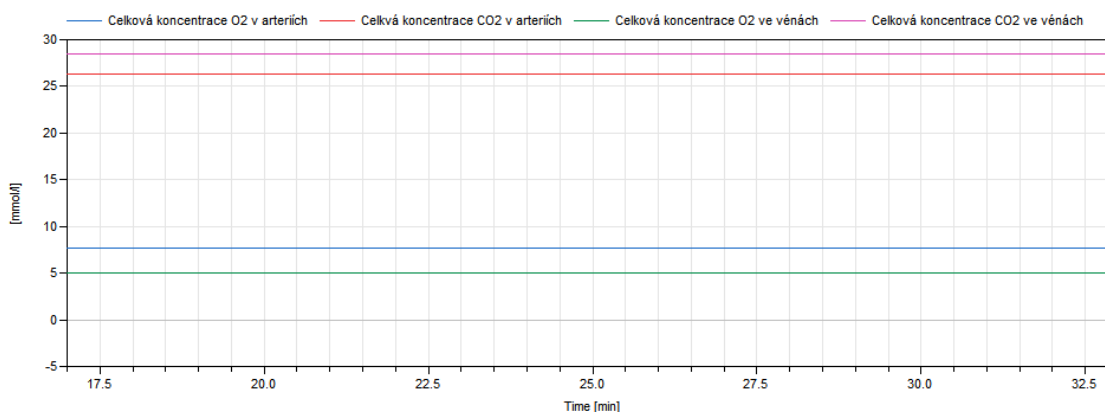
**Obrázek 26: Minutové ventilace modelu s regulací při patologii mrtvého prostoru**

Přes zmíněnou námahu ale sledované ukazatele nejsou na fyziologických hodnotách. Na obrázku č. 26 jsou vidět hodnoty parciálních tlaků krevních plynů. Arteriální  $pO_2$  (74,6 mmHg) je mírně vyšší než arteriální  $pCO_2$ , který je na hodnotě 70,1 mmHg. Venózní  $pCO_2$  vzrostlo na 84,1 mmHg a venózní  $pO_2$  je na hodnotě 40,5 mmHg.



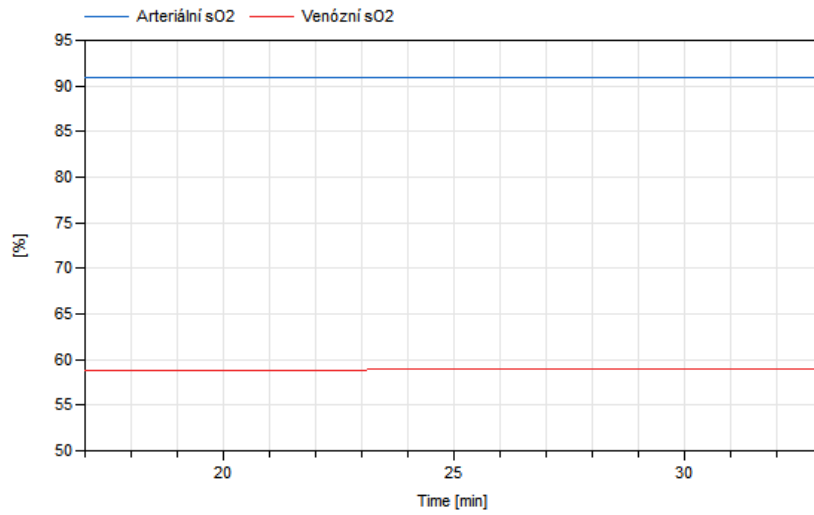
Obrázek 27: Parciální tlaky krevních plynů u modelu s regulací při patologii mrtvého prostoru

Dále je možné podívat se přímo na hodnoty celkových koncentrací plynů v krvi. Hodnoty kyslíku v arteriích i vénách klesly cca o 0,6 mmol/l na hodnoty 7,7 mmol/l v arteriích a 5 mmol/l ve vénách. Koncentrace CO<sub>2</sub> v obou typech cév vzrostla o 5,5 mmol/l na 28,5 mmol/l ve vénách na 26,3 mmol/l v arteriích.

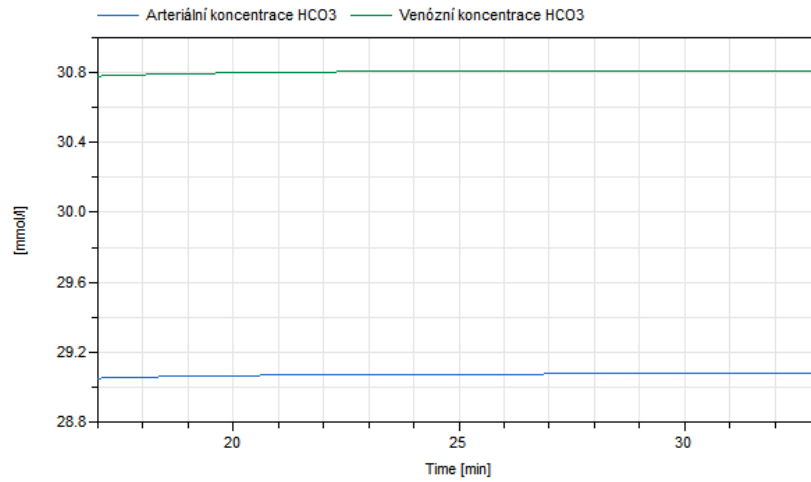


Obrázek 28: Celkové koncentrace krevních plynů v cévách u modelu s regulací při patologii mrtvého prostoru

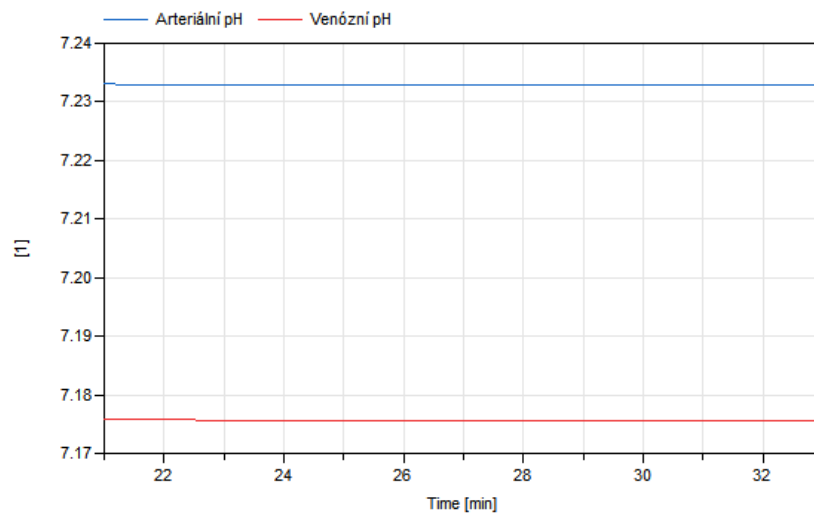
Dále se lze podívat na saturaci hemoglobinu kyslíkem. Ta v arteriích poklesla na 90,9 % a ve vénách na 58,9 %. Pacient je tedy na počátku hypoxie. Hodnoty bikarbonátů jsou naopak zvýšené. V arteriích je koncentrace zvýšena na 29,1 mmol/l a ve vénách na 30,8 mmol/l. Následně ještě zbývá zkontrolovat pH. Na obr. č. 31. lze pozorovat, že hodnoty poměrně výrazně poklesly na 7,23 v arteriích a 7,18 v žilách.



Obrázek 29: Saturace hemoglobinu kyslíkem u modelu s regulací při patologii mrtvého prostoru



Obrázek 30: Koncentrace bikarbonátů u modelu s regulací při patologii mrtvého prostoru



Obrázek 31: Hodnoty pH u modelu s regulací při patologii mrtvého prostoru

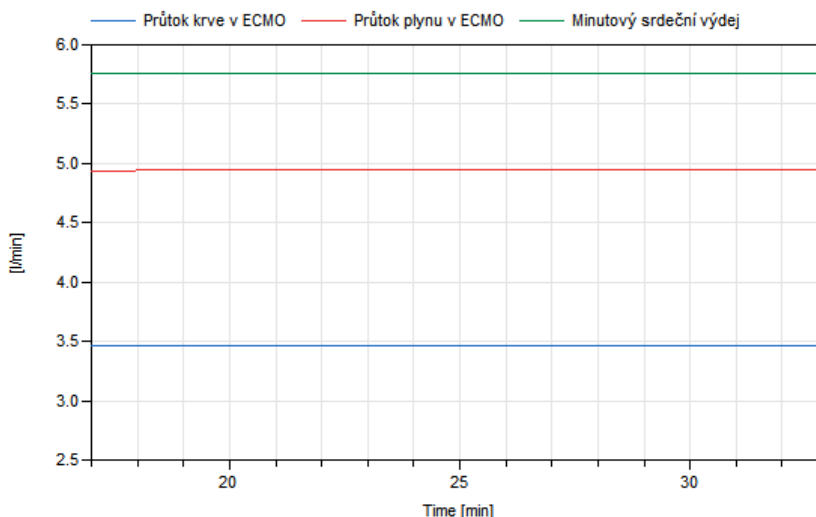
## Připojené ECMO

Nyní se při takto nastavené patologii připojí ECMO. Parametry pacienta tedy zůstávají stejné a parametry ECMO vypadají následovně. Jde o připojení venovenózní, takže parametr VAV je nastaven na hodnotu 0. Při tomto zapojení je doporučeno začít s průtokem krve 3 – 5 l/min, průtokem plynů 2 – 4 l/min a frakcí kyslíku v oxygenačním plynu 80 - 100 % (OŠŤÁDAL). Toto nastavení bylo následně upraveno tak, aby bylo dosaženo lepších výsledků kompenzace - viz obr č. 32.

VAV	<input type="text" value="0"/>	▶
RPM	<input type="text" value="3000"/>	▶
SWEEP	<input type="text" value="5000"/>	▶ ml/min
FIO2	<input type="text" value="1"/>	▶

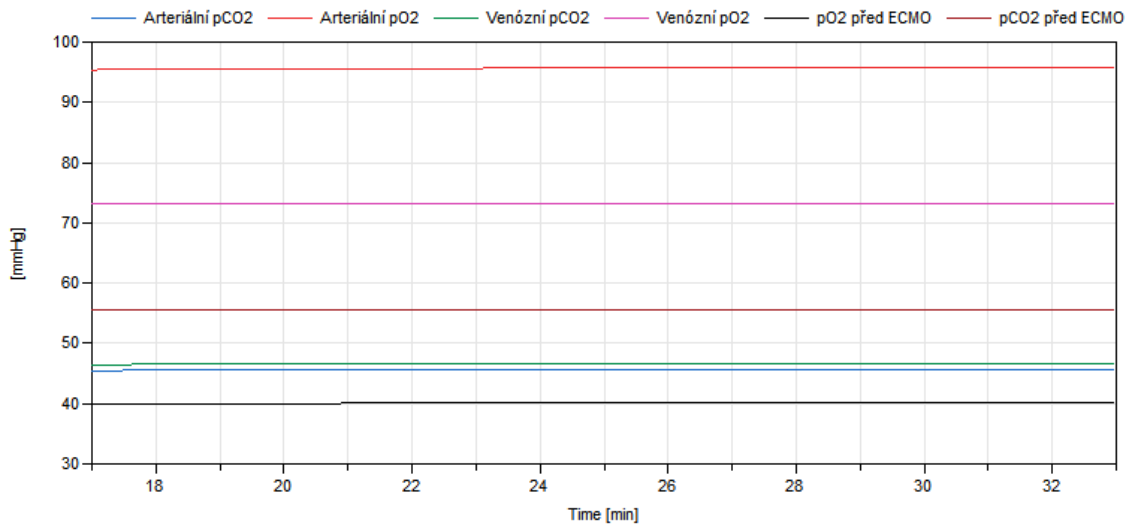
Obrázek 32: Nastavení parametrů ECMO pro kompenzaci patologie mrtvého prostoru

Při takto nastavených parametrech protéká v ECMO okruhu necelých 3,5 l krve za minutu. Průtok plynu je nastaven přímo na 5 l/min a pacientův srdeční minutový výdej mírně vzrostl na 5,8 l/min. Funkce srdce není poškozena a je ovlivněna tlakem na jeho vstupu.

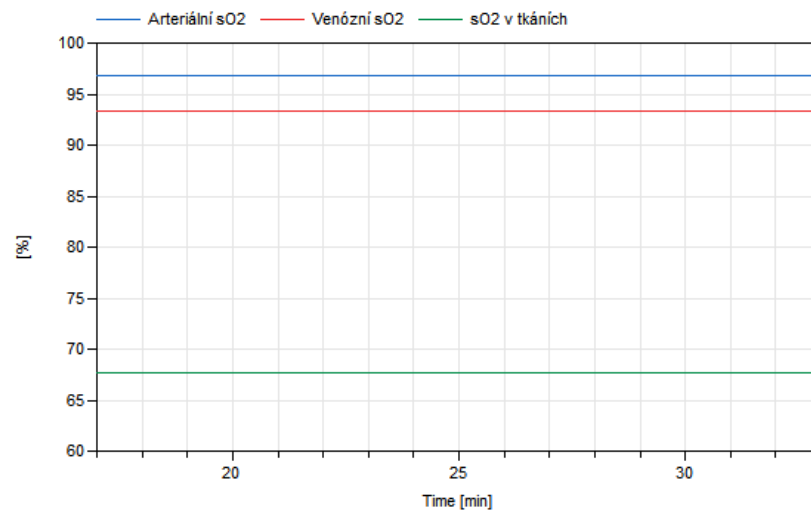


Obrázek 33: Průtoky krve a oxygenačního plynu u modelu s regulací při připojeném ECMO

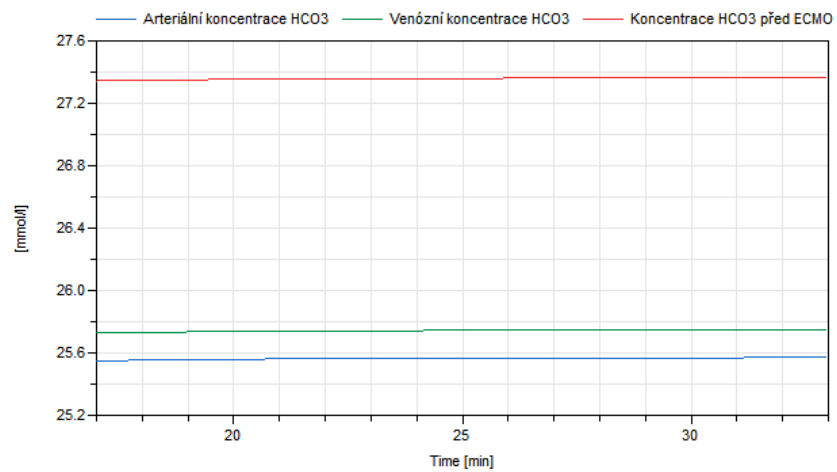
Při pohledu na hodnoty parciálních tlaků (obr. č. 34) je vidět, že ECMO pomáhá s okysličením krve. Hodnota  $pO_2$  v arteriích se zvedla na 95,7 mmHg. Parciální tlak  $O_2$  se zvedl i ve vénách a to na vyšší hodnotu (73,2 mmHg), než byla před simulací patologie. Je to tím, že po okysličení se krev vlévá do těla právě v žilách. Proto jsou zobrazeny i hodnoty parciálních tlaků z tkání, kde je to ještě před oxygenací. Hodnoty  $pCO_2$  v obou typech cév se také výrazně přiblížily fyziologickému stavu. Ostatní parametry se také výrazně posunuly k fyziologickým hodnotám.



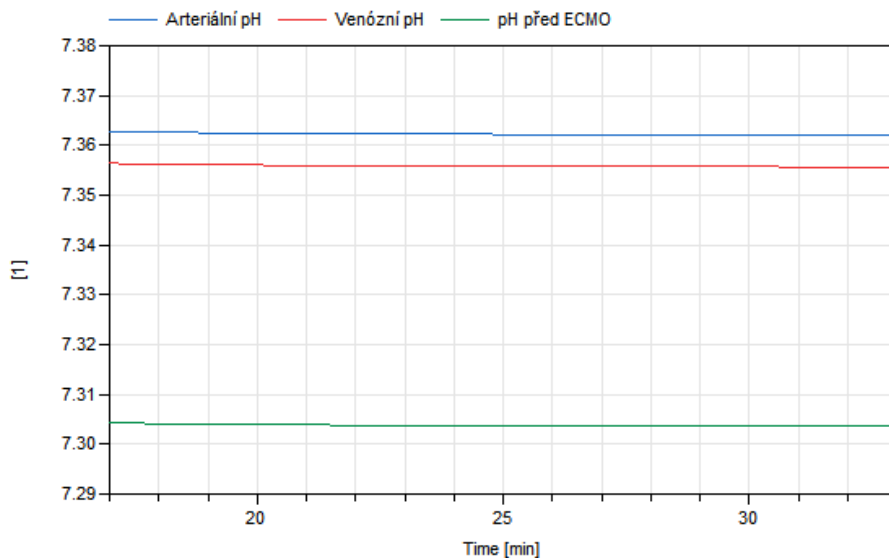
Obrázek 34: Parciální tlaky krevních plynů u modelu s regulací při připojení ECMO



Obrázek 35: Saturace hemoglobinu kyslíkem u modelu s regulací při připojení ECMO

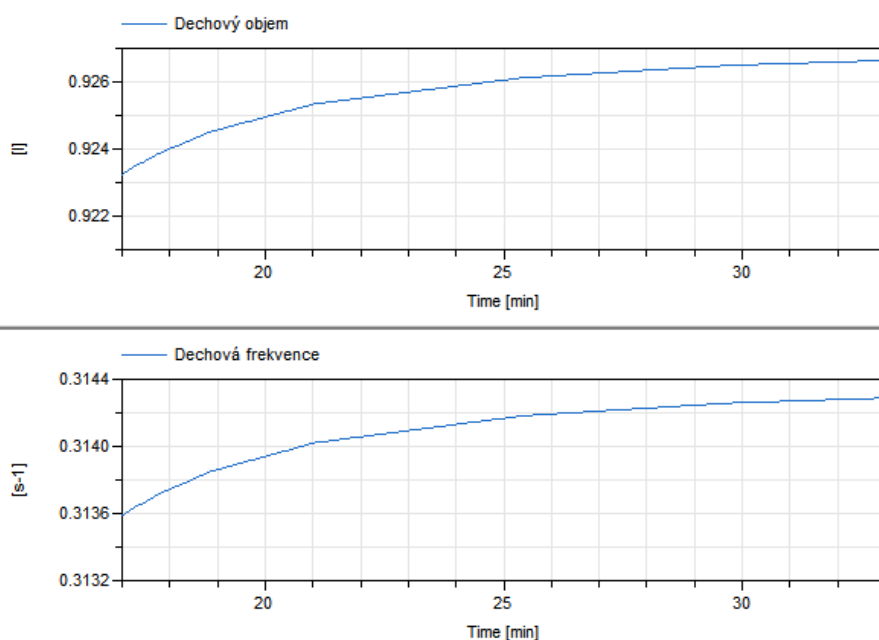


Obrázek 36: Koncentrace bikarbonátů u modelu s regulací při připojení ECMO



Obrázek 37: Hodnoty pH u modelu s regulací po připojení ECMO

Všechny parametry vypadají lépe, takže je čas podívat se, jestli se ulevilo i pacientovi. Na obr. č. 38 opět vidíme dechovou frekvenci a dechový objem. Obě hodnoty jsou také stále vyšší, ale dechová frekvence s necelými 19 nádechy/min už vypadá lépe. Dechový objem 0.93 l je ale pořád vyšší. Nastavený parametr patologie byl ale také velmi vysoký. Názornější ukázka je potom u modelu bez regulace.



Obrázek 38: Dechové parametry u modelu s regulací po připojení ECMO

## 5.2.2 Respirační selhání – mrtvý prostor: model bez regulace dýchání

Nyní je obdobná patologie mrtvého prostoru aplikována na model bez regulace dýchání. V tomto případě bude stačit menší objem mrtvého prostoru než 97 % dechového objemu, protože ten se nebude zvětšovat a tedy ani alveolární ventilace.

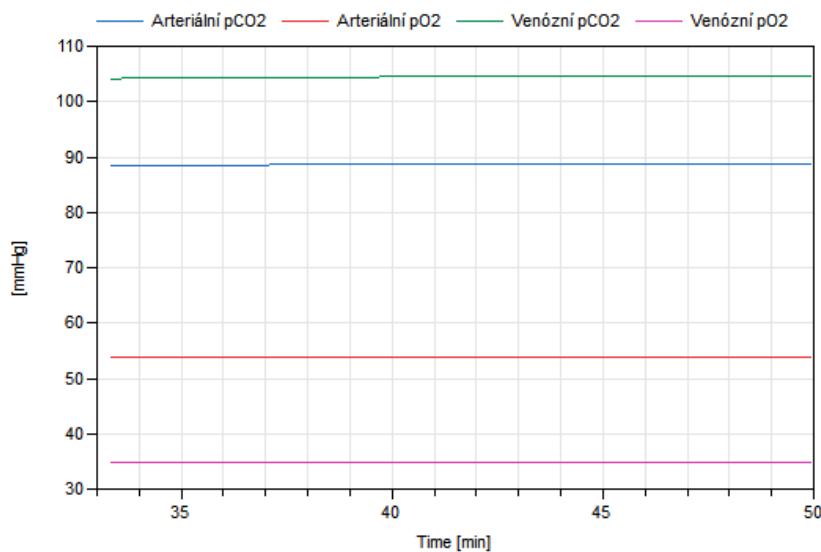


Dechový objem je ponechán na hodnotě 500 ml a objem mrtvého prostoru zvýšen na 350 ml. Všechny parametry lze vidět na obr. č. 39.

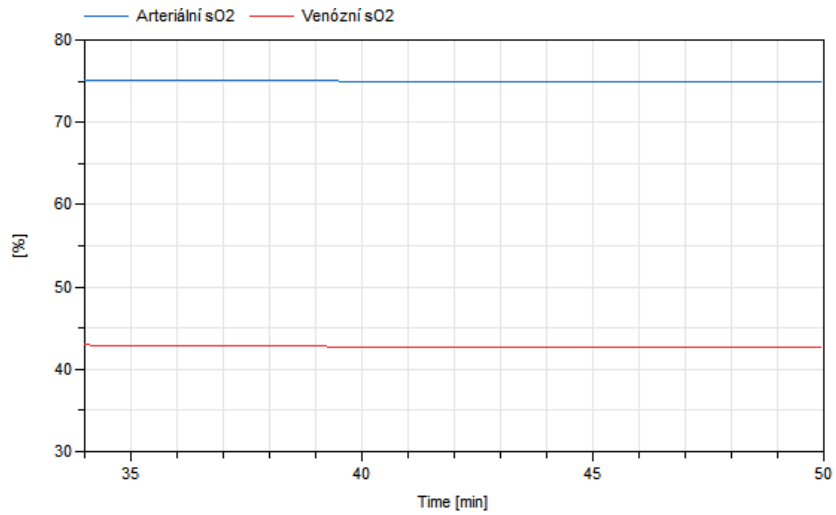
Parameters	
Blood	Blood for gases transport
Air	Air
Shunts	0.02
StarlingLeft	5/4
StarlingRight	5/4
RR	17
TV	500
DV	350
O2BMR	14.5
CO2BMR	11.6

Obrázek 39: Parametry modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru

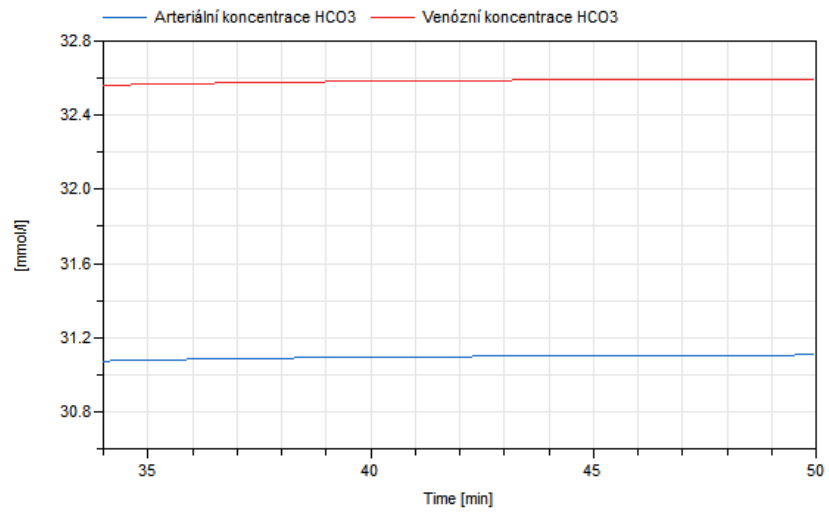
Na následujících grafech (obr. č. 40 až č. 43) jsou zobrazeny výsledky této patologické simulace. U parciálních tlaků výrazně vzrostlo  $p\text{CO}_2$  ve vénách i arteriích a výrazně pokleslo  $p\text{O}_2$  v arteriích. V žilách poklesne  $p\text{O}_2$  jen mírně. Saturace už je v mírně hypoxickém stavu a pH také výrazně pokleslo.



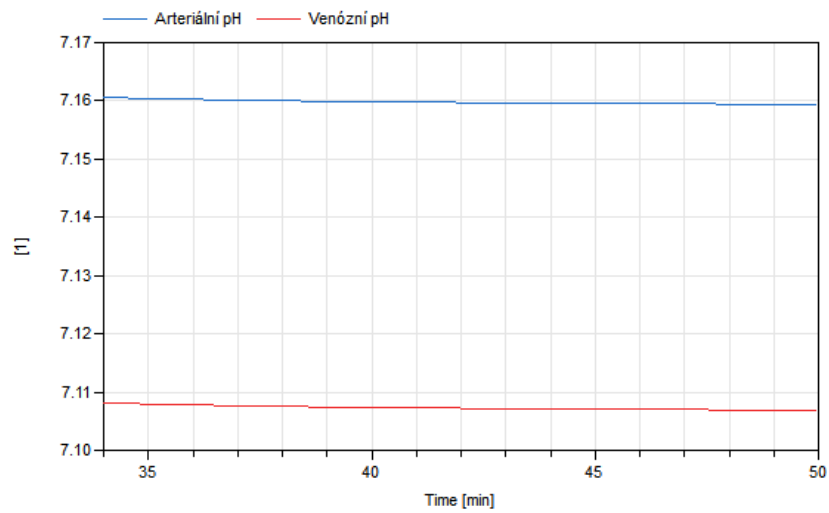
Obrázek 40: Parciální tlaky u modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru



Obrázek 41: Saturace hemoglobinu kyslíkem u modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru



Obrázek 42: Koncentrace bikarbonátů u modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru



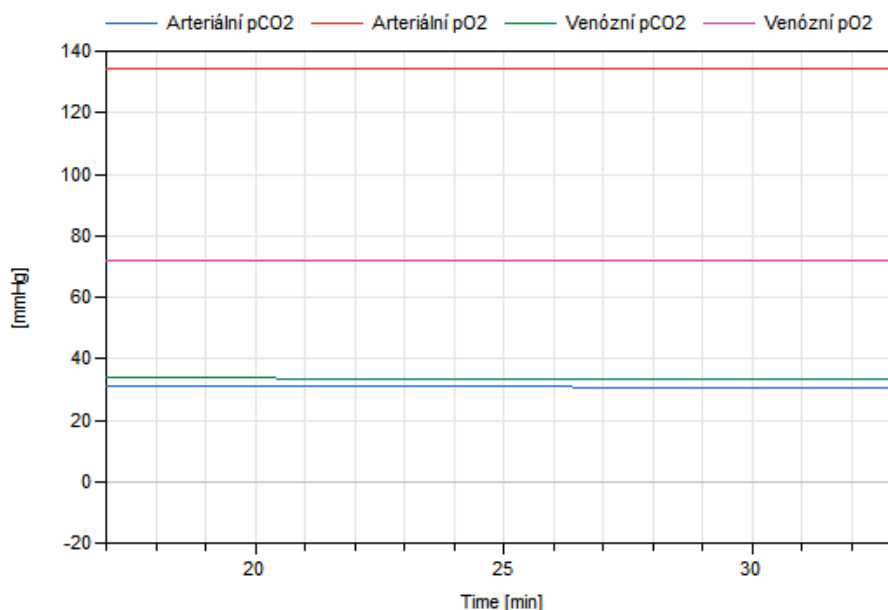
Obrázek 43: Hodnoty pH u modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru

## Připojené ECMO

Nyní se v modelu zapne ECMO s venovenózním zapojením. Jde opět o stejné nastavení parametrů, jako bylo v simulaci s regulací. Nastavené parametry lze vidět na obr. č. 44. Hodnoty parciálních tlaků potom na obrázku pod tím. Lze z nich vyčíst, že je pacientovi o mnoho lépe. Koncentrace se výrazně přiblížily fyziologickému stavu. Hodnoty  $pO_2$  jsou ale o něco vyšší a  $pCO_2$  zase nižší.

VAV	<input type="text" value="0"/>	▶
RPM	<input type="text" value="3000"/>	▶
SWEEP	<input type="text" value="5000"/>	▶ ml/min
FIO2	<input type="text" value="1"/>	▶

Obrázek 44: Parametry ECMO u modelu bez regulace pro kompenzaci patologie mrtvého prostoru

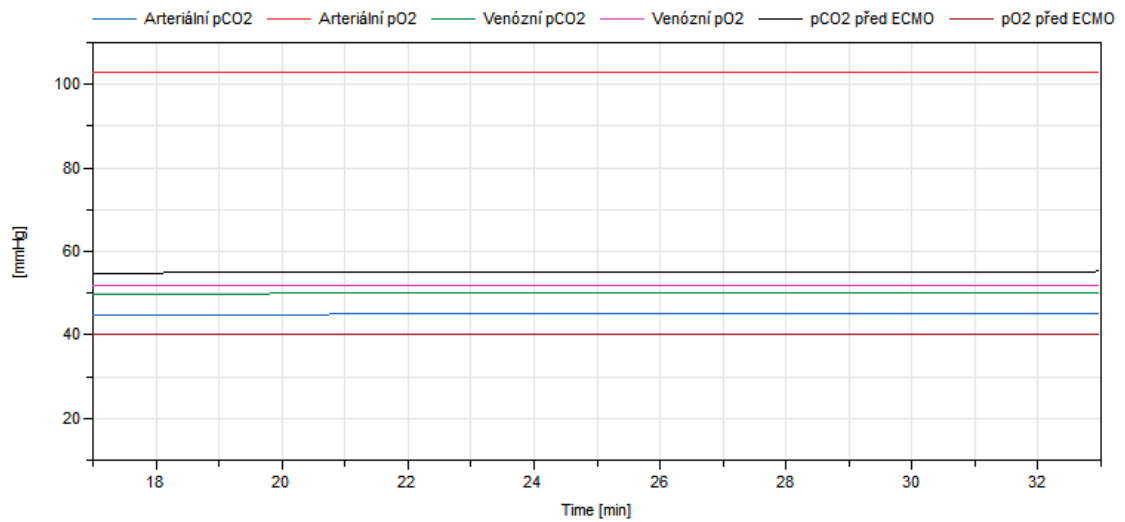


Obrázek 45: Parciální tlaky u modelu bez regulace po připojení ECMO

Pro snížení  $pO_2$  lze snížit množství kyslíku v plynové směsi přes parametr  $FiO_2$ . Plynová směs je v tom případě obyčejný vzduch. Pro zvýšení  $pCO_2$  se sníží průtok plynové směsi přes parametr  $SWEEP$ . Dále byly sníženy i otáčky. Hodnoty parametrů jsou na obr. č. 46. Při pohledu na graf parciálních tlaků (obr. č. 47) je vidět posun požadovaným směrem. Ve vénách je  $pO_2$  vyšší opět z důvodu návratu krve po oxygenaci do žil, ale i tak se hodnota snížila. S  $pO_2$  v arteriích se simulace dostala na 102,9 mmHg a s  $pCO_2$  na 44,9 mmHg. Ve vénách je  $pCO_2$  49,9 mmHg. Na grafech jsou vidět i hodnoty před vstupem krve do ECMO.

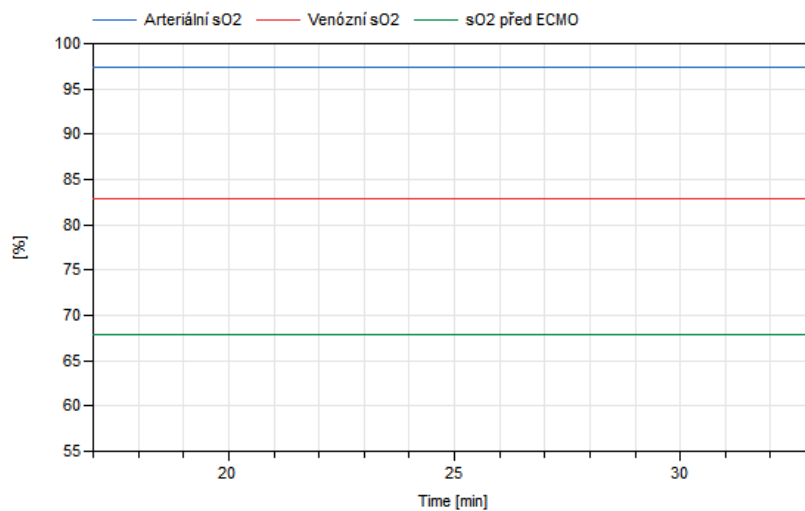
VAV	<input type="text" value="0"/>	▶
RPM	<input type="text" value="2500"/>	▶
SWEEP	<input type="text" value="2500"/>	▶ ml/min
FIO2	<input type="text" value="0.21"/>	▶

Obrázek 46: Korekce parametrů ECMO pro kompenzaci patologie mrtvého prostoru

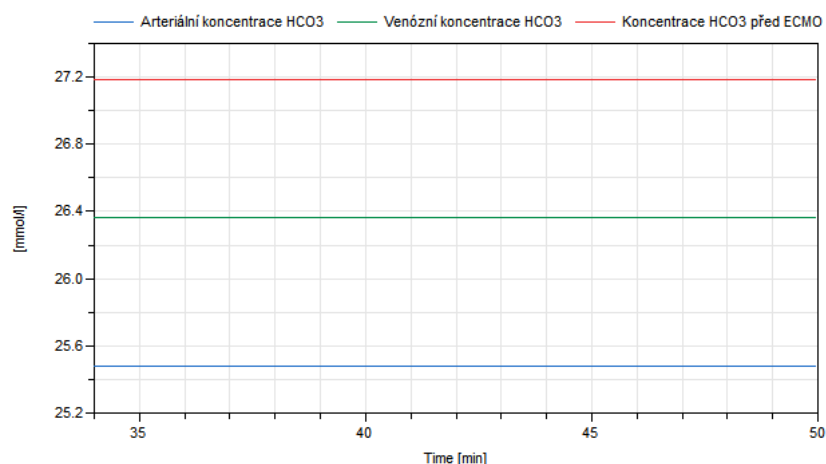


Obrázek 47: Parciální tlaky po korekci nastavení ECMO u modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru

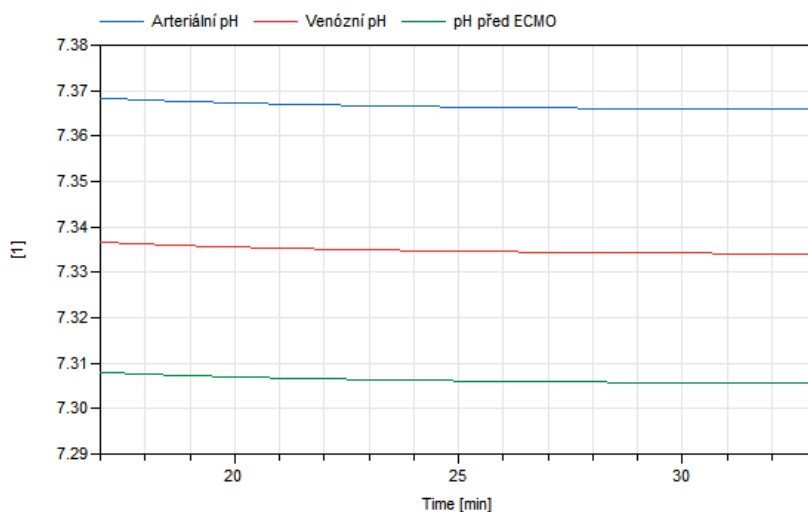
Nyní je možné podívat se na grafy ostatních sledovaných veličin. Lze na nich vidět, že saturace v arteriích stoupla nad 97 % a hodnoty bikarbonátů s pH jsou teď také v normě.



Obrázek 48: Saturace hemoglobinu kyslíkem po připojení ECMO u modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru



Obrázek 49: Koncentrace bikarbonátů po připojení ECMO u modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru



Obrázek 50: Hodnoty pH u modelu bez regulace při patologii mrtvého prostoru

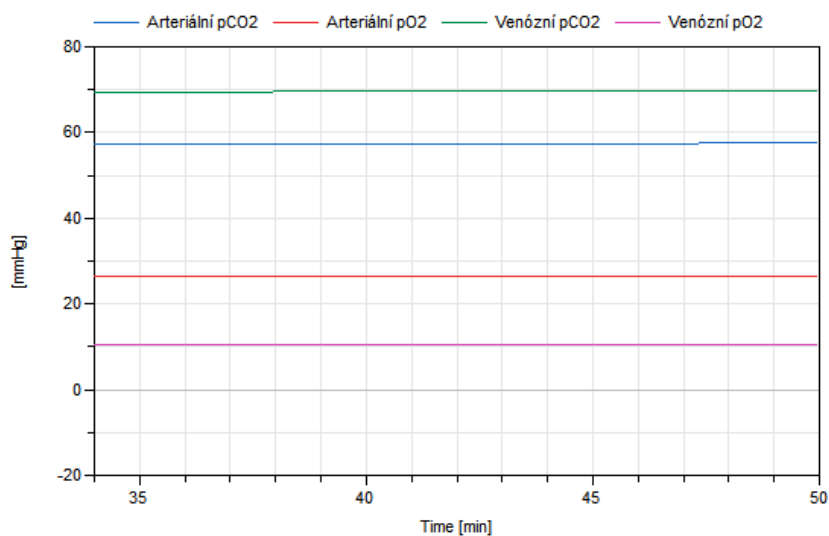
## 5.3 Respirační selhání – pravolevý zkrat

Tato kapitola popisuje simulaci patologie způsobenou pravolevými zkraty. Znamená to, že určitá část krve protéká z vén do arterií, aniž by se okysličila v plicích. V případě, že přes tyto zkraty protéká velké množství krve, tak dochází k hypoxii a hyperkapnii.

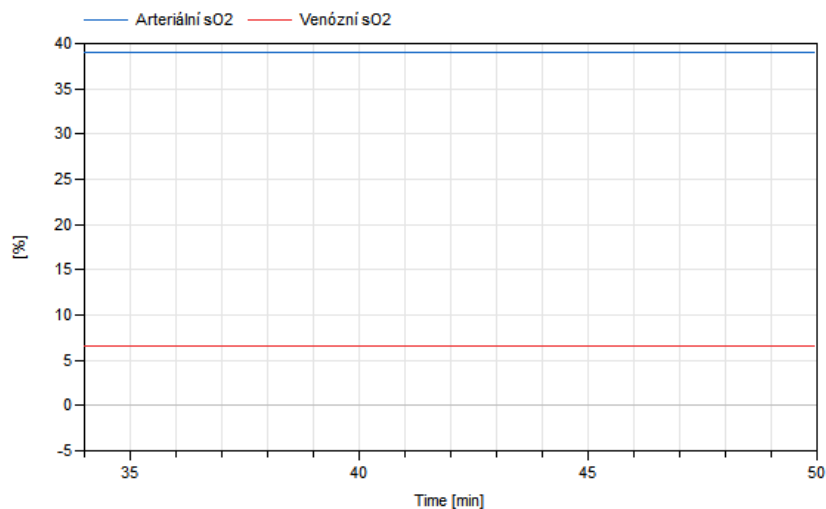
### 5.3.1 Respirační selhání – pravolevý zkrat: model bez regulace dýchání

Pro simulaci této patologie je zásadní parametr *Shunts*. Nastavuje se jím část minutového srdečního výdeje, která nebude protékat skrze plíce a nebude tedy okysličována. Parametr by měl být nastaven mezi hodnotami 0,02, což je fyziologická hodnota a 0,65. Vyšší hodnoty způsobí pád simulace z důvodu nedostatku koncentrace kyslíku v krvi. Pro tuto simulaci je parametr *Shunts* nastaven právě na hodnotu 0,65.

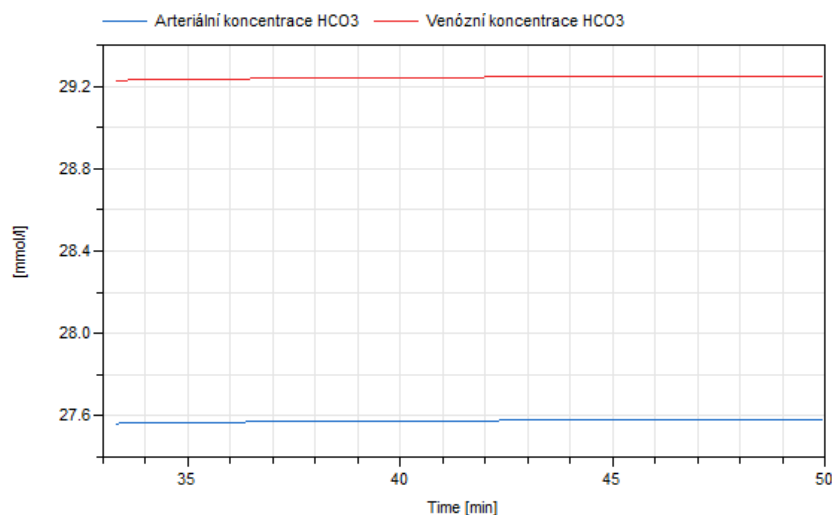
Ostatní parametry jsou stejné jako ve fyziologickém stavu. Na obrázcích č. 51 až č. 54 jsou znovu zobrazeny parciální tlaky, saturace, koncentrace bikarbonátů a pH, jako ukazatele o stavu pacienta.



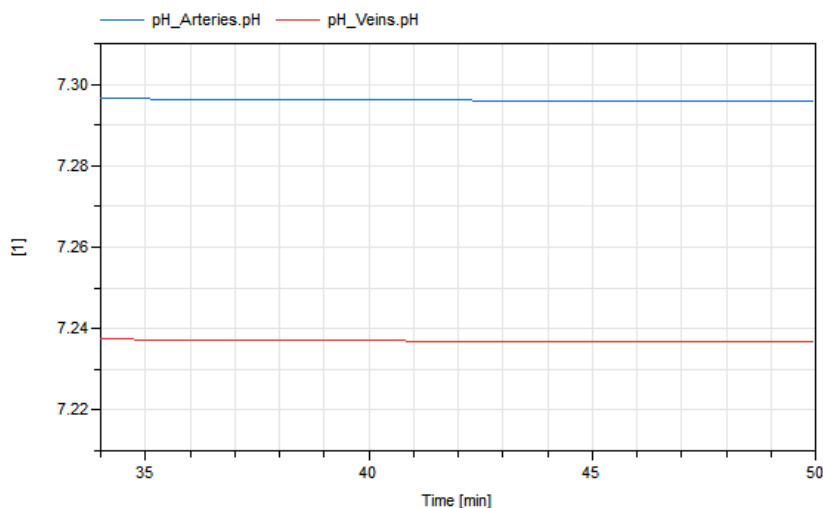
Obrázek 51: Parciální tlaky u modelu bez regulace při patologii cévních zkratů



Obrázek 52: Saturace hemoglobinu kyslíkem u modelu bez regulace při patologii cévních zkratů



**Obrázek 53: Koncentrace bikarbonátů u modelu bez regulace při patologii cévních zkratů**



**Obrázek 54: Hodnoty pH u modelu bez regulace při patologii cévních zkratů**

Na grafu parciálních tlaků je vidět, že  $p\text{CO}_2$  všude vzroste a  $p\text{O}_2$  poklesne. Zajímavé je ale zmínit, že oproti simulaci patologie se zvětšeným objemem mrtvého prostoru je pokles zejména arteriálního  $p\text{O}_2$  markantní a u  $p\text{CO}_2$  nevystoupá na takové hodnoty, jako tomu bylo u předchozí patologie. Nízkému  $p\text{O}_2$  odpovídá i výrazně menší  $s\text{O}_2$ . Hodnota pH také klesla pod fyziologickou hodnotu, ale zdaleka ne tolik, jako v předchozí patologii.

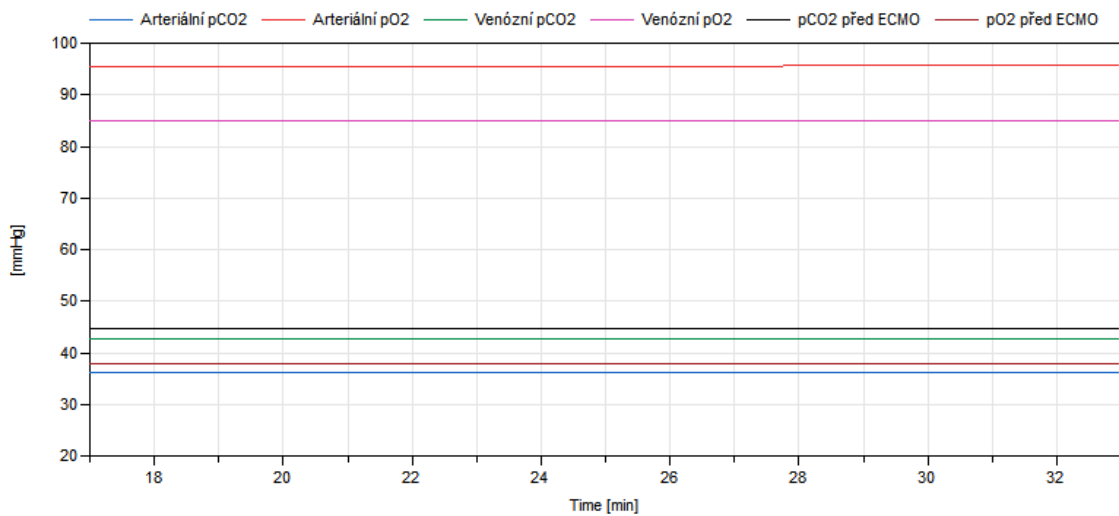
### **Připojené ECMO**

Pro připojené ECMO bylo experimentálně nalezeno nastavení parametrů, které navrátilo hodnoty do fyziologických mezí. Pro patologii, kde 65 % krve protéká skrze zkrat, to byly následující parametry.

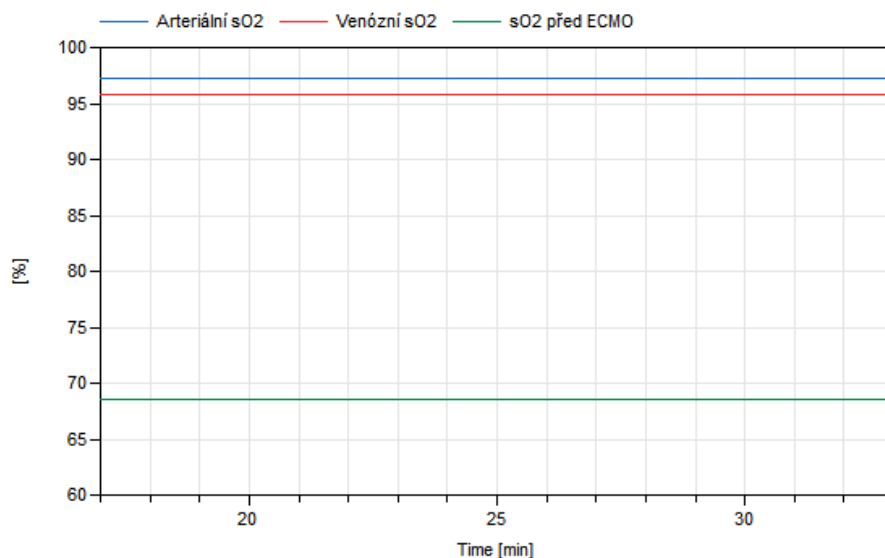
VAV	0	▶
RPM	3500	▶
SWEEP	2000	▶ ml/min
FiO2	0.8	▶

Obrázek 55: Parametry ECMO u modelu bez regulace pro kompenzaci patologie cévních zkratů

Je to patologie, při které funguje krevní pumpa, tedy srdce, a proto je zvoleno zapojení VV-ECMO. Díky parametru  $FiO_2$  spolu s otáčkami  $RPM$  bylo dosaženo navýšení koncentrace kyslíku, tedy  $pO_2$  a zároveň navýšení saturace. Parametr  $SWEEP$  potom upravil pH a  $pCO_2$ . Koncentrace bikarbonátů se taky navrátila k fyziologickým hodnotám. Výsledné hodnoty jsou na obrázcích č. 56 až č. 59.

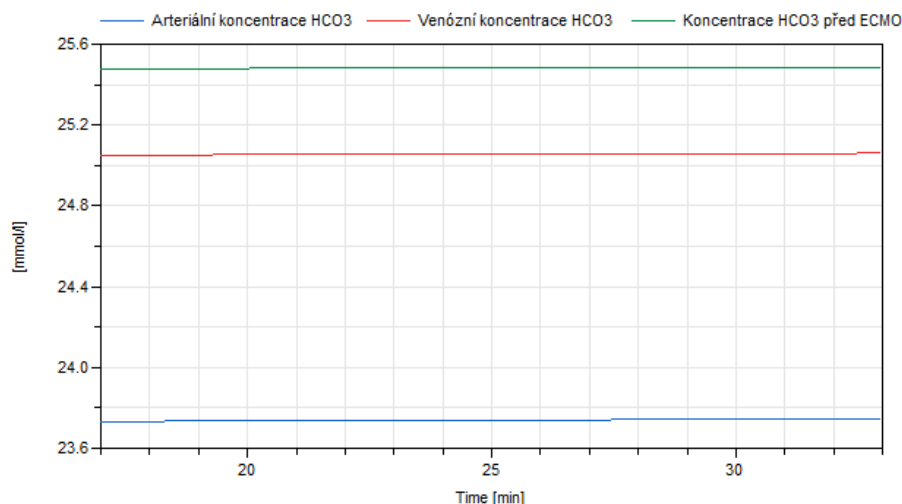


Obrázek 56: Parciální tlaky po připojení ECMO u modelu bez regulace při patologii cévních zkratů

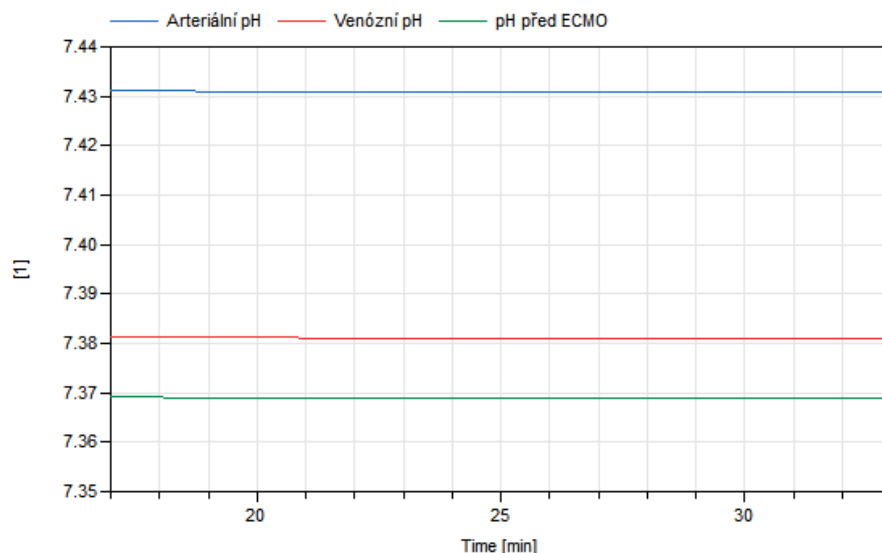


Obrázek 57: Saturace hemoglobinu kyslíkem po připojení ECMO u modelu bez regulace při kompenzaci cévních zkratů





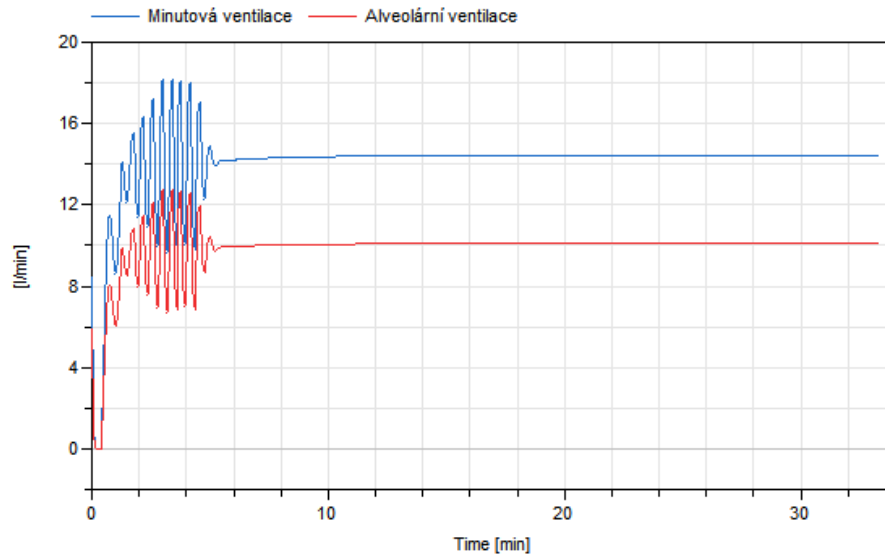
Obrázek 58: Koncentrace bikarbonátů po připojení ECMO u modelu bez regulace při kompenzaci cévních zkratů



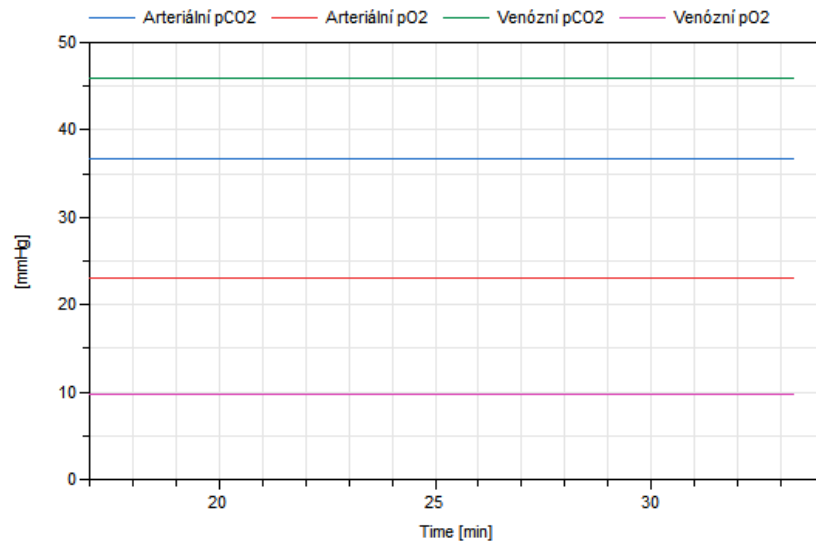
Obrázek 59: Hodnoty pH po připojení ECMO u modelu bez regulaci při kompenzaci cévních zkratů

### 5.3.2 Respirační selhání – pravolevý zkrat: model s regulací dýchání

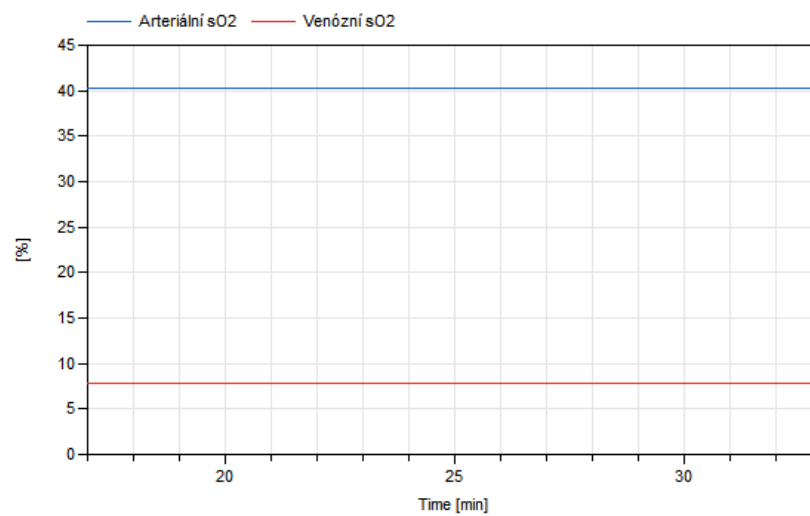
V modelu s regulací byl parametr *Shunts* zvolen na 65 %. Regulace na to reagovala zvýšenou minutovou ventilací. Nicméně ta nestačila na to, aby vykompenzovala část neokysličující se krve, která protéká skrze zkraty. Na obrázku č. 60 je vidět, že určitou dobu trvalo, než se ustálila stabilní hodnota minutové ventilace. Klesla koncentrace kyslíku vyjádřena v parciálních tlacích, saturace. Naopak mírně stoupla koncentrace HCO<sub>3</sub> i pH.



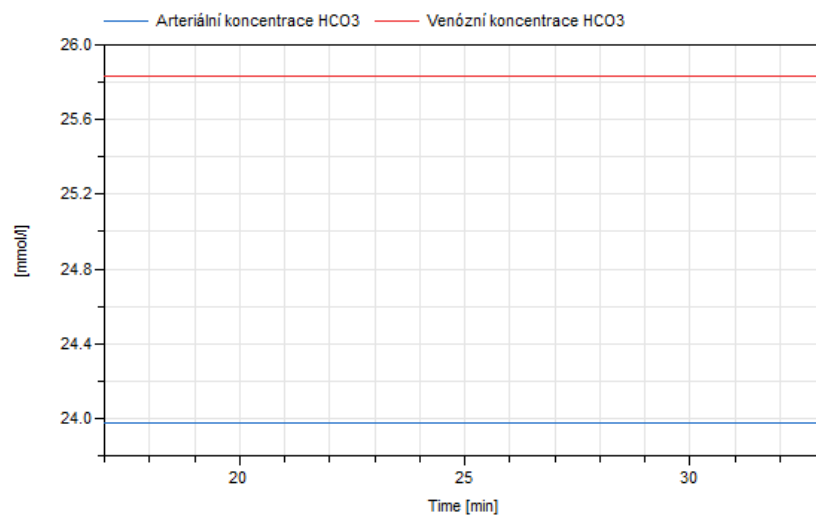
Obrázek 60: Průtokové veličiny u modelu s regulací při patologii cévních zkratů



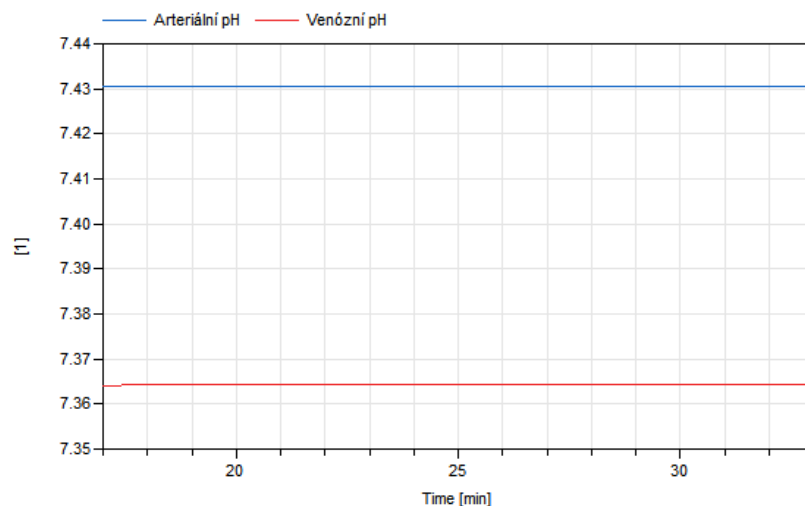
Obrázek 61: Parciální tlaky u modelu s regulací při patologii cévních zkratů



Obrázek 62: Saturace hemoglobinu kyslíkem u modelu s regulací při patologii cévních zkratů



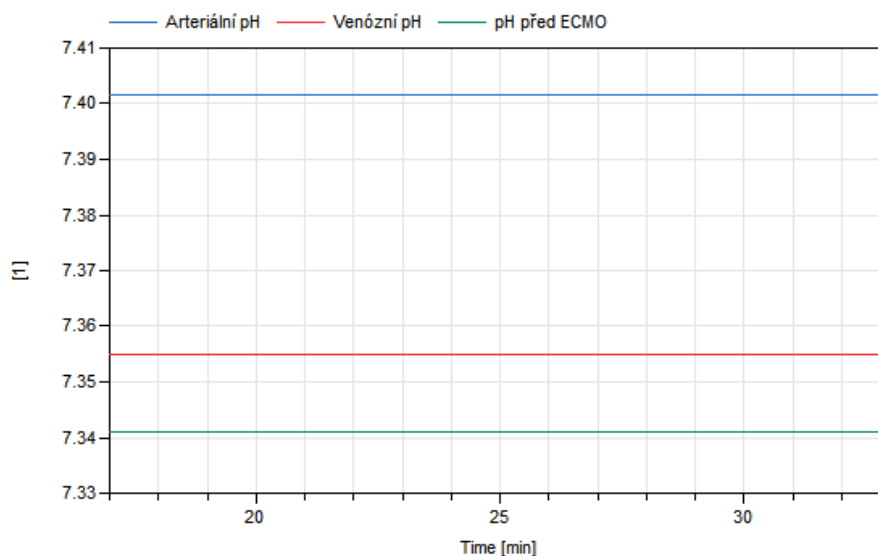
Obrázek 63: Koncentrace bikarbonátů u modelu s regulací při patologii cévních zkratů



Obrázek 64: Hodnoty pH u modelu s regulací při patologii cévních zkratů

### Připojené ECMO

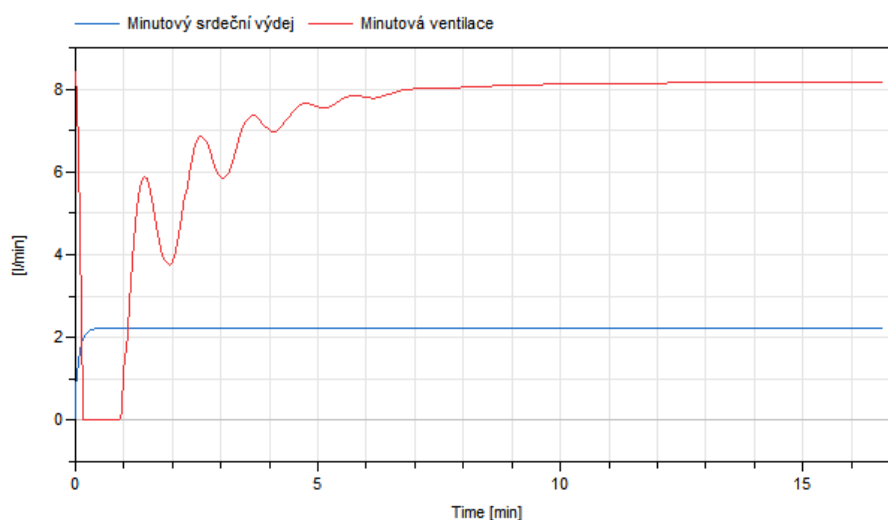
Připojené ECMO bylo nastaveno stejně, jako v modelu bez regulace a výsledky byly v podstatě shodné. Pouze pH se liší výrazněji a dosahuje nižších hodnot. Kvůli tomu je zde prezentován pouze graf této veličiny.



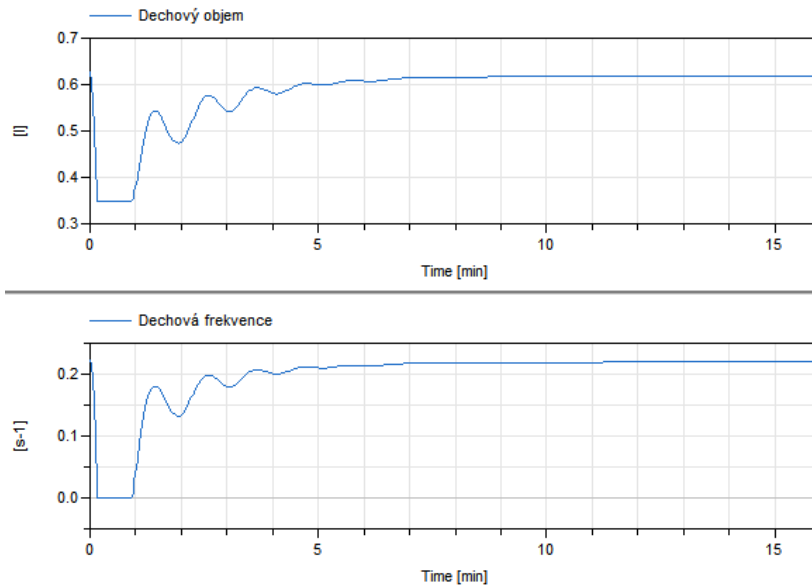
Obrázek 65: Hodnoty pH po připojení ECMO u modelu s regulací při patologii cévních zkratů

## 5.4 Srdeční selhání

Pomocí parametrů *StarlingRight* a *StarlingLeft* lze nepřímo upravovat srdeční minutový výdej. Při snižování hodnot prvního parametru se snižuje výkonost pravého srdce. Při snižování hodnoty druhého parametru se zase snižuje výkonost levého srdce. V simulaci, kdy je parametr *StarlingRight* nastavený na hodnotu  $2/4 \text{ l}/(\text{mmHg}\cdot\text{min})$  a *StarlingLeft* na hodnotu  $1/8 \text{ l}/(\text{mmHg}\cdot\text{min})$ , je minutový srdeční výdej snížen na  $2,2 \text{ l}/\text{min}$ . Zároveň lze vidět, že regulace při této patologii nehraje takový vliv a minutová dechová ventilace zůstává na normálních hodnotách. Nijak zvlášť se tedy nezměnil ani dechový objem a dechová frekvence. Z tohoto důvodu zde není ani patologie na modelu bez regulace popsána. Rozdíl je po připojení ECMO, kde regulaci sníží minutovou ventilaci na základě zvýšeného  $\text{pO}_2$  v arteriích po oxygenaci v ECMO.

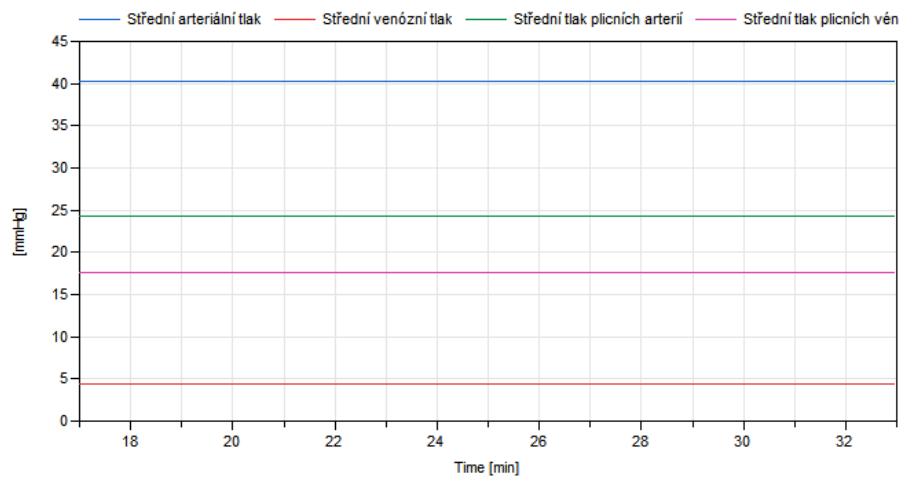


Obrázek 66: Průtokové veličiny u modelu s regulací při patologii srdečního selhání

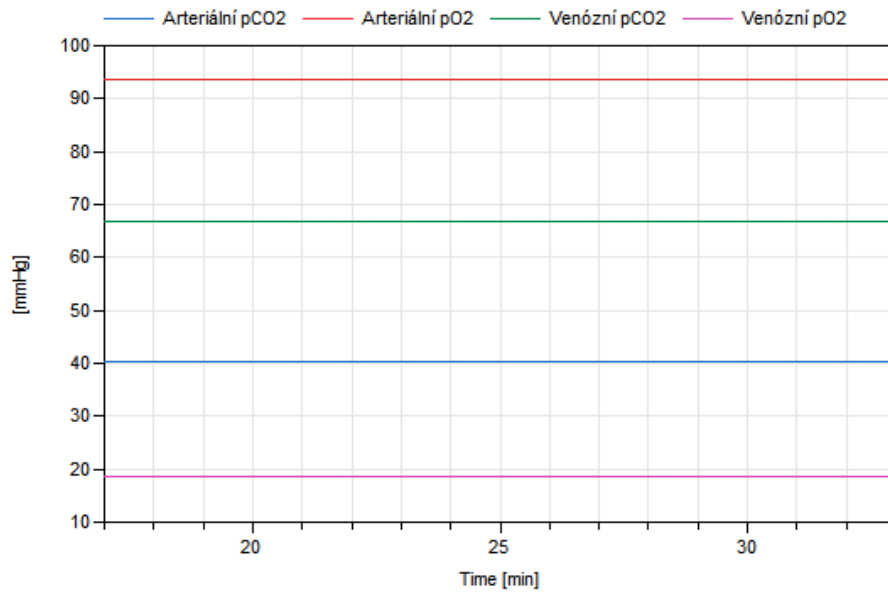


**Obrázek 67: Dechové parametry u modelu s regulací při patologii srdečního selhání**

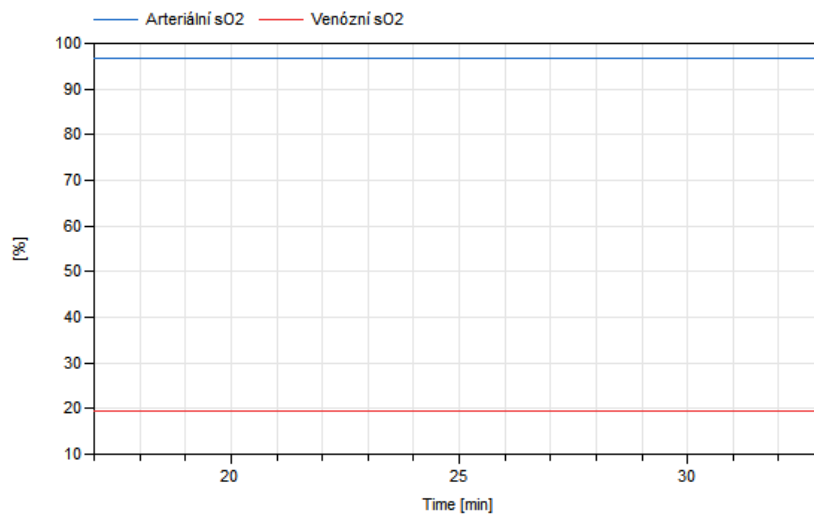
Mimo poklesu minutového srdečního výdeje lze pozorovat také pokles středního arteriálního tlaku na 40,6 mmHg a naopak zvýšení tlaku v plicních vénách na 17,8 mmHg. Co se týče krevních plynů, tak je vidět nárůst  $p\text{CO}_2$  ve vénách a pokles  $p\text{O}_2$  ve vénách. Dále lze také pozorovat markantní pokles  $s\text{O}_2$  ve vénách na 20 %. Parametr pH také poklesne a  $\text{HCO}_3$  naopak mírně vzroste



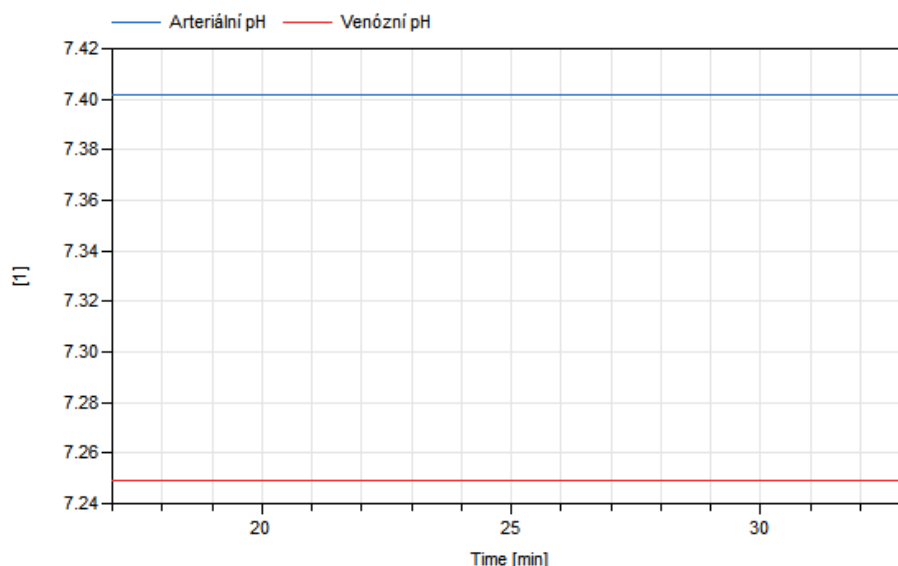
**Obrázek 68: Krevní tlaky u modelu s regulací při patologii srdečního selhání**



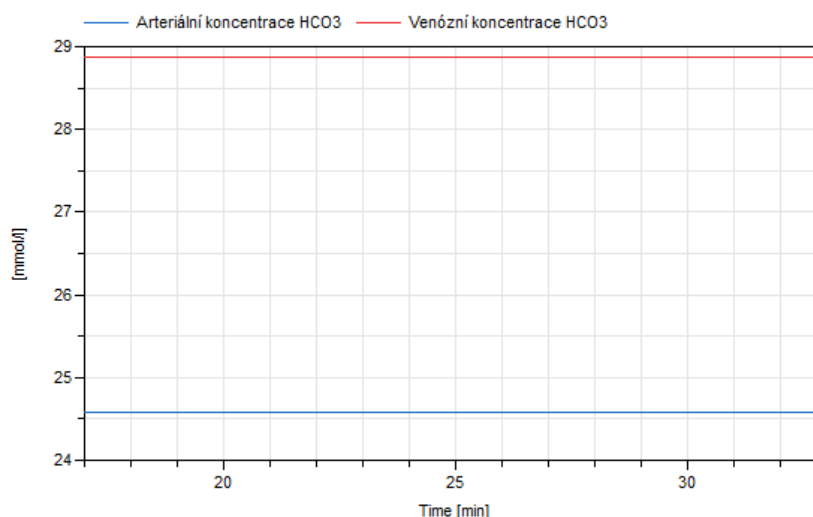
**Obrázek 69: Parciální tlaky u modelu s regulací při patologii srdečního selhání**



**Obrázek 70: Saturace hemoglobinu kyslíkem při patologii srdečního selhání**



Obrázek 71: Hodnoty pH u modelu s regulací při patologii srdečního selhání



Obrázek 72: Koncentrace bikarbonátů u modelu s regulací při patologii srdečního selhání

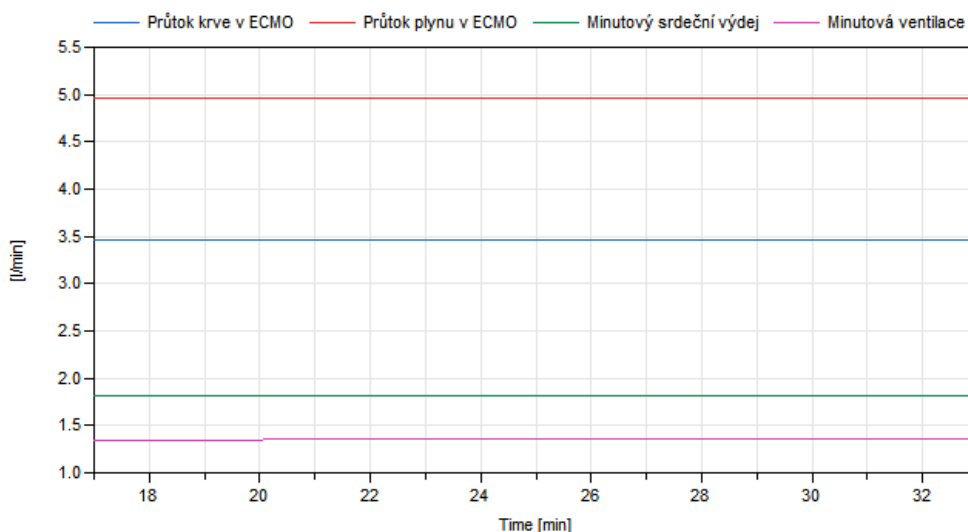
### Připojené ECMO

Protože tato simulace obsahuje patologii srdce, tak se pro kompenzaci volí zapojení VA-ECMO. Nastavení ECMO parametrů bylo zvoleno na základě doporučení při připojování na VA-ECMO. Toto nastavení všechny sledované parametry navýšilo. Změnit bylo potřeba jen parametr *SWEEP* pro odstranění nadbytečného CO<sub>2</sub> a tím se upravilo i pH. Konkrétní hodnoty lze vidět na obr. č. 73.

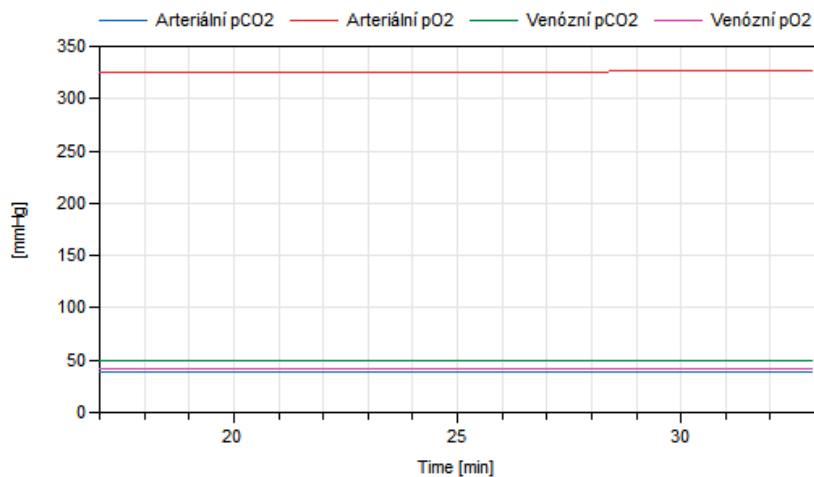
VAV	<input type="text" value="1"/>	▶
RPM	<input type="text" value="3000"/>	▶
SWEEP	<input type="text" value="5000"/>	▶ ml/min
FIO <sub>2</sub>	<input type="text" value="0.8"/>	▶

Obrázek 73: Parametry ECMO u modelu s regulací pro kompenzaci srdečního selhání

Nejprve je dobré zkontrolovat, jak vypadá průtok krve skrze ECMO, zároveň je možné zkontrolovat minutovou ventilaci a srdeční výdej. Z grafu na obr. č. 74 je vidět, že minutový srdeční výdej se nemění. VA-ECMO totiž obchází celý plicní oběh a tím i srdce. Dále lze také vidět, že regulace dýchání snížila minutovou ventilaci. To je z důvodu markantního nárůstu  $pO_2$  v arteriích. Je vidět, že celková koncentrace  $O_2$  je v tuto chvíli vyšší než při fyziologickém stavu. Z toho důvodu se na hemoglobin naváže veškerý možný kyslík a saturace v arteriích je na 100 %, zbytek kyslíku se transportuje rozpuštěný v krevní plazmě. Nakonec se lze podívat i na navýšení středního arteriálního tlaku.

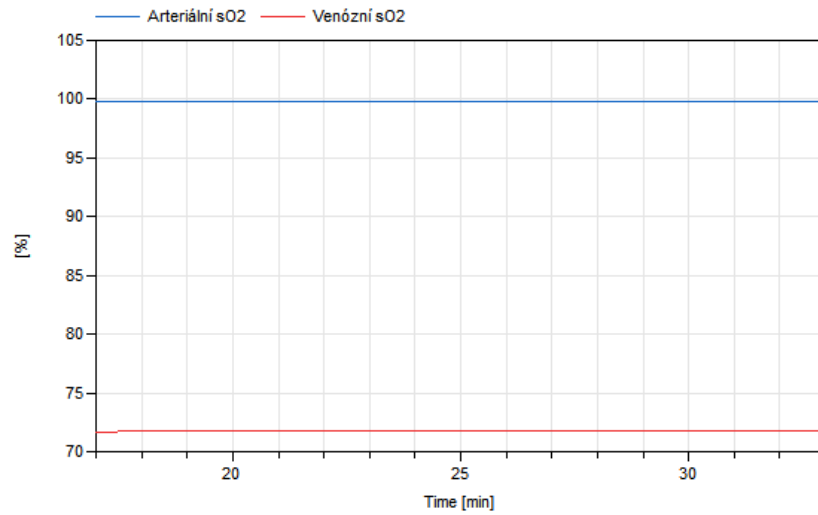


Obrázek 74: Průtokové veličiny po připojení ECMO u modelu s regulací při patologii srdečního selhání

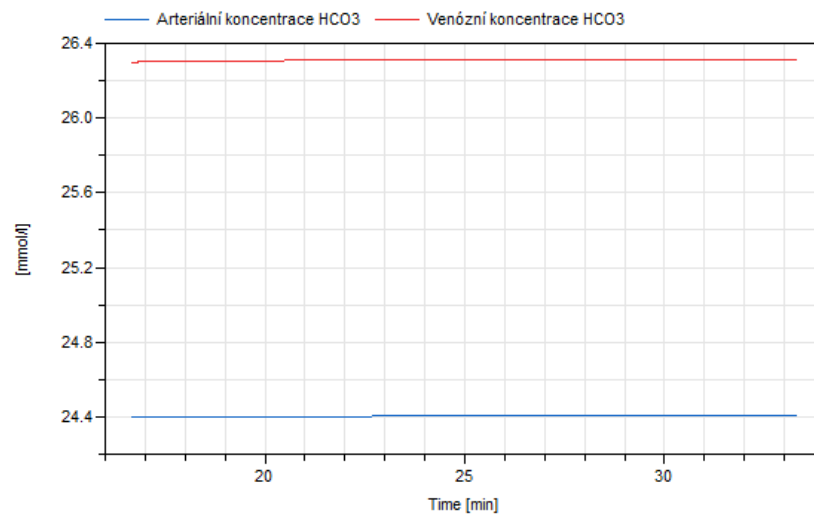


Obrázek 75: Parciální tlaky po připojení ECMO u modelu s regulací při patologii srdečního selhání

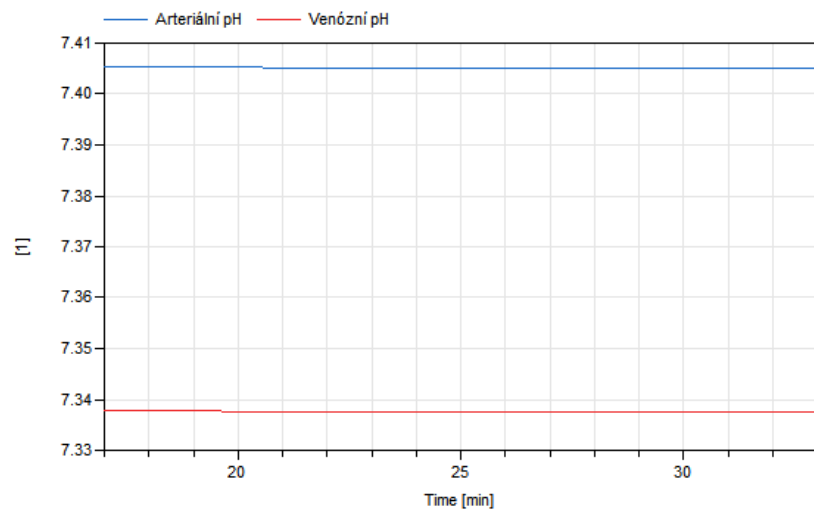




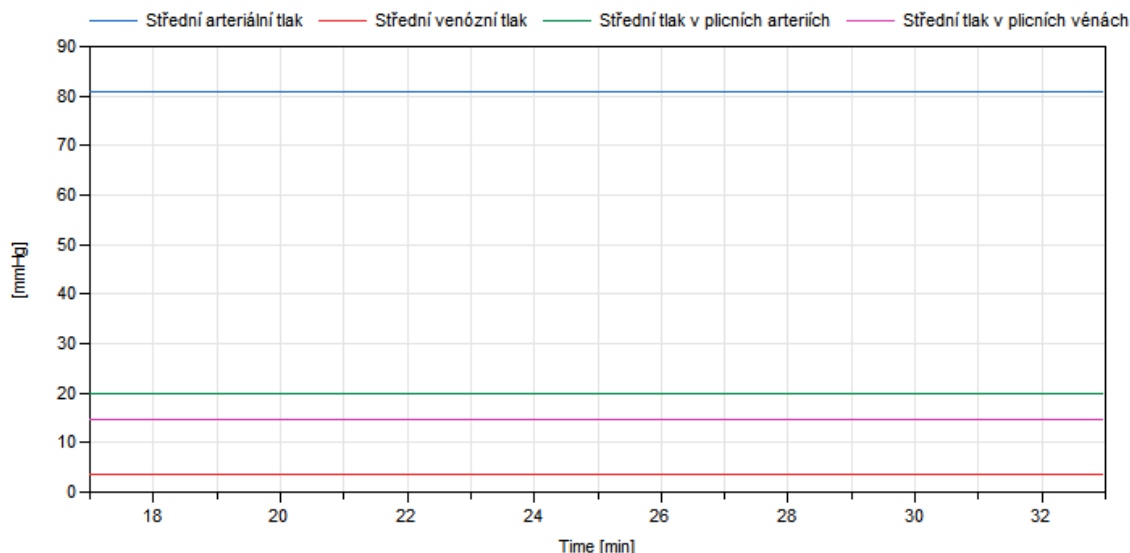
**Obrázek 76: Saturace hemoglobinu kyslíkem po připojení ECMO u modelu s regulací při patologii srdečního selhání**



**Obrázek 77: Koncentrace bikarbonátů po připojení ECMO u modelu s regulací při patologii srdečního selhání**



**Obrázek 78: Hodnoty pH po připojení ECMO u modelu s regulací při patologii srdečního selhání**



Obrázek 79: Krevní tlaky po připojení ECMO u modelu s regulací při patologii srdečního selhání

## 5.5 Shrnutí výsledků experimentů s modelem bez regulace

V této kapitole jsou ještě shrnuty výsledky experimentů na modelu bez regulace pomocí přehledné tabulky (č. 5). Při zvětšeném mrtvém prostoru nastává hypoxie a zároveň hyperkapnie a dochází k respirační acidóze. Tato porucha je následně kompenzována pomocí ECMO. K obdobné poruše dochází i při zvýšených pravolevých zkratech a lze pozorovat opět hypoxii, hyperkapnii a mírnější acidózu. V případě poruchy srdce nastává hypoxie v tkáních. V arteriích je normální hladina  $pO_2$  ale ve vénách už je snižená a naopak zvýšená hodnota  $pCO_2$ . Po připojení na VA-ECMO s daným nastavením nastává navýšení hodnoty  $pO_2$  a vlivem parametru *SWEEP* i snížení  $pCO_2$ . Při zvoleném nastavení dochází vlivem ECMO k alkalóze.

Tabulka 5: Shrnutí stavu acidobazické rovnováhy při simulovaných experimentech na modelu bez regulace

	Fyziologický stav		Zvětšený objem mrtvého prostoru ( <i>TV</i> = 500 ml; <i>DV</i> = 350 ml)				Navýšení pravolevých zkratů ( <i>Shunts</i> = 65 %)				Srdeční selhání ( <i>StarlingLeft</i> = 1/8 l/(mmHg·min), <i>StarlingRight</i> = 2/4 l/(mmHg·min))			
ECMO	Odpojeno		Odpojeno		VV-ECMO ( <i>RPM</i> = 2500 <i>ot./min</i> ; <i>SWEEP</i> = 2500 <i>ml/min</i> ; <i>FiO2</i> = 21 %)		Odpojeno		VV-ECMO ( <i>RPM</i> = 3500 <i>ot./min</i> ; <i>SWEEP</i> = 2000 <i>ml/min</i> ; <i>FiO2</i> = 80 %)		Odpojeno		VA-ECMO ( <i>RPM</i> = 3000 <i>ot./min</i> ; <i>SWEEP</i> = 5000 <i>ml/min</i> ; <i>FiO2</i> = 80 %)	
	Arterie	Vény	Arterie	Vény	Arterie	Před ECMO	Arterie	Vény	Arterie	Před ECMO	Arterie	Vény	Arterie	Před ECMO
pO <sub>2</sub> (mmHg)	104,3	37,2	54,0	34,9	102,9	40,1	26,6	10,6	95,6	37,8	94,4	18,6	410,0	35,7
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	38,1	47,8	88,3	104,1	45,1	55,2	57,5	69,6	36,2	44,7	38,6	64,4	21,9	29,0
sO <sub>2</sub> (%)	97,7	66,2	75,3	43	97,4	67,9	39,0	6,6	97,2	68,5	96,9	19,6	99,9	73,3
HCO <sub>3</sub> (mmol/l)	24,2	26,1	31,1	32,6	25,5	27,2	27,6	29,3	23,7	25,5	24,3	28,6	19,9	22,1
pH (-)	7,41	7,35	7,16	7,11	7,37	7,31	7,30	7,24	7,43	7,37	7,41	7,26	7,57	7,50

## 5.6 Porovnání výsledků simulací

V této kapitole jsou v tabulkách porovnány výsledky simulace vytvořeného modelu a online simulátoru Burkhoffa: Harvi.online. Modely jsou rozdílné a i parametry není tedy možné nastavit zcela totožně. Parametry byly tedy alespoň co nejvíce přiblíženy. Pro porovnání fyziologického stavu byla použita hodnota alveolární ventilace z modelu popsaného v této práci. V modelu Harvi.online toto nastavení způsobilo, že je pH o hodnotu 0,1 vyšší než v modelu této práce. I ostatní hodnoty se mírně liší, ale u těch to nemá takový vliv. Každý model má ale jiné nastavení spotřeby a produkce krevních plynů. V tabulce č. 6 jsou jednotlivé hodnoty sledovaných parametrů.

**Tabulka 6: Porovnání výstupů modelu s online simulátorem Harvi.online bez patologie a při podobně nastavené alveolární ventilaci (Burkhoff et al.)**

	Model této práce		Harvi.online	
Alveolární ventilace.(l/min)	5950		6000	
	arterie	vény	arterie	vény
pO <sub>2</sub> (mmHg)	104	37	117	41
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	38	48	26	37
sO <sub>2</sub> (%)	98	66	98	77
pH (-)	7,41	7,34	7,50	7,41

Zmiňovaný Burkhoffův simulátor umožňuje na srovnatelné úrovni pouze simulaci patologie pravolevých zkratů, a proto se budou modely porovnávat jen u této poruchy. Následně jsou také pozorovány hodnoty po připojení VV-ECMO i VA-ECMO. Frakce kyslíku v oxygenačním plynu je nastavena na 90 %. Otáčky byly zvoleny tak, aby stejné frakce z celkového průtoku krve protékaly skrze ECMO.

**Tabulka 7: Výstupy simulace z Harvi.online při patologii pravolevých zkratů 50 % (Burkhoff et al.)**

Alveolární ventilace = 6000 ml/min; Shunts = 50 %						
ECMO	Odpojeno		VV-ECMO		VA-ECMO	
	arterie	vény	před ECMO	za ECMO	před ECMO	za ECMO
pO <sub>2</sub> (mmHg)	42	29	44	243	55	204
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	37	48	30	25	28	21
sO <sub>2</sub> (%)	77	55	79	100	88	100
pH (-)	7,42	7,34	7,49	7,55	7,51	7,61

**Tabulka 8: Výstupy simulace vytvořeného modelu při patologii pravolevých zkratů 50 %**

Alveolární ventilace = 5950 ml/min; Shunts = 50 %						
ECMO	Odpojeno		VV -ECMO		VA-ECMO	
	arterie	vény	před ECMO	za ECMO	před ECMO	za ECMO
pO <sub>2</sub> (mmHg)	38	24,6	35	137	43	144
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	48	58,8	31	28	31	27
sO <sub>2</sub> (%)	67	34,4	72	99	81	99
pH (-)	7,35	7,3	7,48	7,50	7,48	7,52

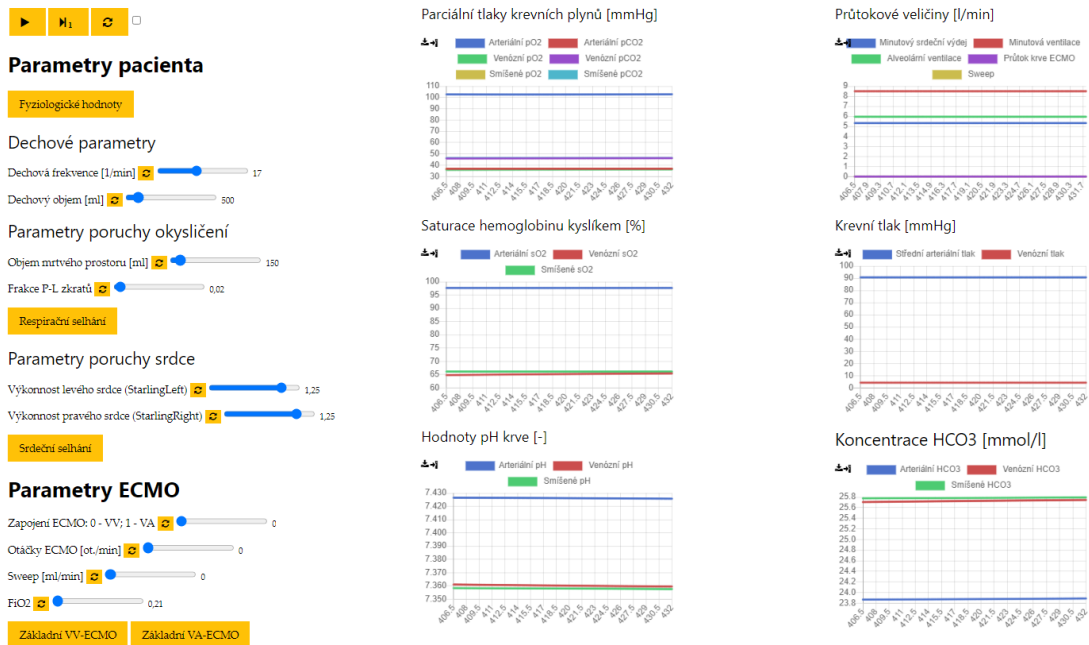
V tabulkách č. 7 a č. 8 lze pozorovat, že hodnoty parciálních tlaků u Bukhoffova modelu ukazují, že je v krvi více kyslíku a méně oxidu uhličitého. To platí v podstatě pro všechny případy. V tom se tedy modely liší. Po připojení na ECMO je tento rozdíl v místě po oxygenaci ještě vyšší. Nicméně lze pozorovat, že oba modely z pohledu krevních plynů a acidobazické rovnováhy reagují na patologii obdobně a to i při její kompenzaci. Kompenzace v tuto chvíli není nastavena ideálně, protože hodnoty pH jsou vyšší než by měly být za fyziologického stavu, ale i takové hodnoty jsou v případě připojení na ECMO dle článku od Bembea (2013) běžné.

## 5.7 Vizualizace modelu

Pro vizualizaci modelu ve webové aplikaci byl vybrán model bez regulace dýchání. Umožňuje totiž ovládat dechové parametry a tím dává uživateli širší možnosti nastavení. V prostředí Dymola je model možné vyexportovat jako jednotku FMU. Tento krok byl proveden a vyexportovaný soubor poté zkompilován do WebAssembly pomocí Bodylight.js Compiler. Výstup z compileru je soubor ve formátu zip, který obsahuje dva soubory. Prvním je popis modelu ve formátu xml a dalším je model ve formátu JavaScript. V následujícím kroku byl využit další blok Bodylight technologie. Jde o Bodylight Editor. V editoru byl vytvořen soubor formátu md, do kterého se zapíše následující úpravy v HTML jazyce. Do Bodylight editoru se také nahraje celý soubor zip z přechozího kroku. Následně byly v editoru vybrány potřebné proměnné, které se budou zobrazovat v grafech a parametry, skrze které se bude simulace ovládat. Jako zobrazované proměnné byly vybrány hodnoty parciálních tlaků, saturace hemoglobinu kyslíkem, hodnoty pH, krevní tlak a některé průtokové veličiny. Konkrétně jde o minutovou ventilaci, minutový srdeční výdej, průtok krve skrze ECMO a průtok oxygenačního plynu v ECMO. Pro nastavení parametrů byly vytvořeny posuvníky v omezeném rozsahu hodnot, ve kterém je možné je nastavit. Webová aplikace obsahuje také tlačítka s předpřipravenými scénáři. Jedno tlačítko nastaví parametry na

fyziologické hodnoty. Tyto hodnoty jsou ale na začátku přednastaveny, takže tlačítko dostává smysl až v případě návratu hodnot zpět po jejich změně. Další tlačítko slouží k poruše respirace a kombinuje patologii pravolevých zkratů (20 %) a zvětšený objem mrtvého prostoru (300 ml). Další tlačítko s přednastavenou patologií simuluje srdeční selhání. Sníží sklon Starlingovy křivky pro pravé i levé srdce na hodnotu 0,5 l/(mmHg·min). Aplikace obsahuje ještě další 2 tlačítka. Jedno pro přednastavené parametry VV-ECMO a druhé pro VA-ECMO. Tlačítka automaticky na zvolenou volbu zapojení také přepnou. Vizualizace vytvořené aplikace je vidět na obr. č. 70.

### ECMO simulátor



Obrázek 80: Ukázka vizualizace modelu v prostředí webové aplikace

## 6 Diskuse

Model, vytvořený v této práci, by měl sloužit jako podklad pro výukovou aplikaci studentů a zdravotníků. Interaktivní simulace ukazují inovativní přístup ke vzdělávání, který umožňuje přiblížit reálné situace ještě před tím, než se s nimi vzdělávaná osoba setká ve skutečnosti. Dává tedy příležitost k získání určité zkušenosti v dané problematice, na základě které je pak možné vyvodit uváženější reakci při řešení reálně vzniklé situace.

V celkovém konceptu tvorby interaktivní výuky se tato práce zaměřuje na část matematického modelování fyziologických a patofyziologických dějů v těle pacienta a na vliv na tyto děje po připojení mimotělní podpory života ECMO. Dalším krokem je vytvoření uživatelsky příjemného prostředí, ze kterého se bude model ovládat. Tato část byla také součástí práce, nicméně toto prostředí nabízí pouze základní ovládací prvky a zobrazené grafy měřených parametrů. Pro názornost simulovaných dějů je žádoucí vizualizovat problém v prostředí co nejbližší realitě. V případě tohoto modelu tomu můžou dobře posloužit animace, které dokáží na měnící se parametry interaktivně reagovat. Měřené parametry by se pak také měly zobrazovat v podobě co nejbližší realitě, např. animace reálně používaného monitoru. Technologie dnešní doby umožňují situace v dané problematice vizualizovat ale ještě lépe a zkušenost ze simulované situace tím prohloubit. Posloužit k tomu může virtuální, rozšířená, nebo tzv. mixovaná realita. Pomocí těchto technologií se uživatel může přenést přímo vedle pacienta se simulovaným problémem a symptomy. V případě mixované reality je pak možné využít prvky z fyzického světa, např. vytištěný ovládací panel pro ECMO. Manipulace s ním se pak promítne do simulované reality a vzdělávaná osoba může projít velice autentickým vzdělávacím programem. V pozadí této simulace bude matematický model, který ji bude celou řídit.

Vytvořený model je možné stále vylepšovat. V případě kardiovaskulárního modelu by bylo možné rozšířit systém cév, protože VV-ECMO i VA-ECMO má své podřazené variace zapojení, které v tomto modelu simulovat nelze. V rámci toho by mohl být rozšířen i model srdce, kde by každá z jeho čtyř dutin měla svoji elastickou kompartmentu pro mísení krve. Modelované srdce by mohlo být také dále rozšířeno o pulzatilní charakter, který by umožnil detailnější pohled na simulovaný stav jeho činnosti a jiných možných patologií kardiovaskulárního systému. Model pro respiraci simuluje dýchání také pouze pomocí průtoku, který představuje minutovou ventilaci. Parametry, jako jsou dechový objem a dechová frekvence v modelu měřit lze, ale periodicky se měnící objem a tlak v plicích, který představuje samotný nádech a výdech už ne. Další rozšíření by mohlo být v oblasti tkání, kde by se dala parametrizovat produkce oxidu uhličitého a spotřeba kyslíku pro každou z nich. V oblasti acidobazické rovnováhy by bylo vhodné simulovat činnost ledvin, které při její regulaci hrají také

svou roli. Možnost pro vylepšení je i ve vytvořené webové aplikaci, která simulaci neprovádí zcela plynule.

V rámci práce byl také model srovnán s online simulátorem Harvi.online. Ten představuje koncept elektronické učebnice, ve které je možné interaktivně simulovat kardiovaskulární fyziologii, hemodynamiku a terapii. Jde o pokročilý simulátor, který na rozdíl od modelu, který popisuje tato práce, dokáže simulovat i výše avizované podskupiny konkrétního zapojení pro VV-ECMO i VA-ECMO. Nedokáže, ale simulovat patologii zvětšeného objemu mrtvého prostoru. Dále také nemá integrovanou regulaci dýchání a nelze tedy simulovat reakci pacienta na změny koncentrací krevních plynů (Burkhoff et al.). Dalším simulátorem ECMO je ECMOjo. Jde o volně dostupnou aplikaci, ve které jsou připravené scénáře, na které má uživatel reagovat. Jde o poměrně uživatelsky příjemnou aplikaci, nicméně nelze nastavovat parametry pacienta dle vlastního uvážení a simulace se řídí dle připraveného scénáře (Burgess, 2010). Modelováním přístroje ECMO se zabývá také práce Struninové (2019). Řeší ale konkrétní problém s dekompresí levé komory při zapojení VA-ECMO. Pro model ale využila také jazyk Modelica s knihovnou Physiobrary a potvrzuje tím, že jsou vhodnou volbou pro modelování a simulace modality ECMO.



## 7 Závěr

Tato práce se zabývá tvorbou modelu pro simulaci fyziologických aspektů pacienta připojeného na mimotělní podporu života ECMO. Jde o dočasnou modalitu, která se používá u pacientů s vážnou poruchou plic a srdce. Používá se tedy jen v krajních případech, kdy na ní závisí pacientův život. Z tohoto důvodu je velmi důležitý trénink personálu pro tyto stresově náročné situace a pochopení, co se odehrává v pacientově těle na úrovni fyziologie.

Cílem práce bylo vytvořit model pacienta připojeného na ECMO, na kterém bude možné simulovat patologie, při kterých se modalita ECMO využívá. K tomuto účelu byl využit akauzální objektově orientovaný jazyk Modelica a pro něj vytvořené knihovny Physiobrary a Chemical. Součástí těchto knihoven jsou komponenty a média, které jsou pro tvorbu fyziologických modelů velmi užitečné. Model pacienta je tvořen jednoduchým kardiovaskulárním systémem propojeným se systémem respiračním. V práci se pracuje se dvěma verzemi modelu pacienta. Jeden zahrnuje regulaci dýchání a druhý ne. Na modelu bez regulace lze lépe pozorovat vliv jednotlivých patologií. Naopak na modelu s regulací je možné sledovat reakci respiračního systému na změnu koncentrací krevních plynů při simulované patologii. V modelu je možné měnit parametry, které ovlivňují objem mrtvého prostoru v plicích, frakci krve, která protéká skrze pravolevé zkraty a tedy obchází respirační systém a nakonec parametr ovlivňující výkonnost srdce. Pokud jsou tyto parametry nastaveny na fyziologické hodnoty, tak se po simulaci také ostatní hodnoty popisující hemodynamiku, acidobazickou rovnováhu a koncentraci krevních plynů ustálí na fyziologických hodnotách. Při simulaci patologie je tedy také možné pozorovat posun těchto sledovaných hodnot příslušným směrem. Dále je také možné měnit produkci a spotřebu krevních plynů na základě tělesné konstituce. Součástí modelu je také systém pro simulaci modality ECMO. V modelu je možné přepínat mezi venovenózním a venoarteriálním zapojením mimotělního oběhu. Dále je možné nastavovat frakci kyslíku ve směsi plynu, který slouží pro okysličení krve a parametry průtoků skrze ECMO. Je tak možné pozorovat, jaký vliv mají na kompenzaci simulovaných patologií. Z prováděných experimentů bylo vypořádáno, že zvyšování parametrů  $FiO_2$  a  $RPM$  má vliv především na zvyšování  $pO_2$  v krvi a saturaci hemoglobinu kyslíkem. Otáčky pak ovlivňují i hodnotu pH. Tento vliv je viditelný především při nižších otáčkách. Při navyšování se vliv zmenšuje. Při zvyšování parametru  $SWEEP$  bylo pozorováno snižování  $pCO_2$ . Model může tedy posloužit pro optimální nastavení přístroje při různých typech patologií a ve variabilním rozsahu poškození. Model byl nakonec pomocí technologie Bodylight.js převeden do podoby webové aplikace. Kde je možné pomocí posuvníků a tlačítek ovládat klíčové parametry a sledovat vybrané ukazatele o stavu pacienta. Hodnoty ukazatelů jsou zobrazeny v grafech a jsou proměnné v čase.

## Seznam použité literatury

ALLAN, Catherine K.a Jill ZALIECKAS. 2021 A Conceptual Framework for Development of a Simulation-Enhanced ECMO Training Program: Use of a Zone-Based Framework. In: *Comprehensive Healthcare Simulation: ECMO Simulation*. Cham: Springer International Publishing. DOI 10.1007/978-3-030-53844-6\_4. Dostupné z: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-53844-6\\_4](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-53844-6_4)

ANTONIUS, Tim. 2021. Physiologic Modeling. In: *Comprehensive Healthcare Simulation: ECMO Simulation*. Cham: Springer International Publishing. DOI 10.1007/978-3-030-53844-6\_8. Dostupné z: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-53844-6\\_8](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-53844-6_8)

BEMBEA, Melaniet Mm. et al. 2013. Magnitude of arterial carbon dioxide change at initiation of extracorporeal membrane oxygenation support is associated with survival. *The Journal of extracorporeal technology*, **45**(1). Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4557460/>

BLOCKWITZ, Torsten et al. 2012 Functional Mockup Interface 2.0: The Standard for Tool independent Exchange of Simulation Models [online]. In: *International Modelica conference*. Munich 2012-11-19, **9**(1), s. 173-184 [cit. 2021-8-4]. DOI 10.3384/ecp12076173. Dostupné z: [https://www.researchgate.net/publication/236329725\\_Functional\\_Mockup\\_Interface\\_20\\_The\\_Standard\\_for\\_Tool\\_independent\\_Exchange\\_of\\_Simulation\\_Models](https://www.researchgate.net/publication/236329725_Functional_Mockup_Interface_20_The_Standard_for_Tool_independent_Exchange_of_Simulation_Models)

BURGESS, Lawrence P. 2009. ECMOjo simulator. *ECMOjo*. University of Hawai. Telehealth Research Institute. 2010-09-30. Dostupné z: <http://ecmojo.sourceforge.net/index.php>

BURKHOFF, Daniel et al. Try-It-Nows: V-A ECMO. BURKHOFF, Daniel a Marc L. Dickstein. *Harvi* [online]. Dostupné z: <https://harvi.online/site/welcome/>

CHAVES, Renato Carneiro de Freitas, 2019. Extracorporeal membrane oxygenation: a literature review. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* [online]. **31**(3). DOI 10.5935/0103-507X.20190063. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7005959/>

DAŇKOVÁ, Šárka. 2002. Výběrové šetření o zdravotním stavu české populace: Index tělesné hmotnosti. *Ústav zdravotnických informací statistiky České republiky*. Praha, 1. 10. 2002. Dostupné z: [https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/48\\_02.pdf](https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/48_02.pdf)

DROZDÍK, Martin. Webassembly a smrt JavaScriptu? In: *Bonsai Development* [online]. 3. 9. 2019 [cit. 2021-6-2]. Dostupné z: <https://bonsai-development.cz/clanek/webassembly-a-smrt-javascriptu>

FROTHINGHAM, Scott. 2018. What is basal metabolic rate? *Healthline* [online]. 2. 11. 2018 [2021-05-02]. Dostupné z: <https://www.healthline.com/health/what-is-basal-metabolic-rate>

HALL, John E. 2016. *Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier. ISBN 978-1-4557-7016-8.

JOHNSTON, L. C.; D. LEE a C. J. BRUNO. 2021. The Critical Role of Simulation in ECMO Education. In: *Comprehensive Healthcare Simulation: ECMO Simulation*. Cham: Springer International Publishing.

DOI 10.1007/978-3-030-53844-6\_3 Dostupné z: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-53844-6\\_3](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-53844-6_3)

KAĎOUSKOVÁ, Barbora. HTML pro začátečníky aneb jak začít psát web. In: *Rascasone* [online]. 13. 4. 2021 [cit. 2021-6-2]. Dostupné z: <https://www.rascasone.com/cs/blog/html-pro-zacatecniky-jak-psat-web>

KITTNAR, Otomar. 2011. *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada. ISBN 978-802-4730-684.

KOFRÁNEK, Jiří et al. 2008. Kauzální nebo akauzální modelování: Dřinu lidem nebo dřinu strojům [online]. In: *Mezinárodní konference Technical Computing Prague*. Dostupné z: [http://dsp.vscht.cz/konference\\_matlab/MATLAB08/prispevky/058\\_kofranek.pdf](http://dsp.vscht.cz/konference_matlab/MATLAB08/prispevky/058_kofranek.pdf)

KOFRÁNEK, Jiří et al. 2009. Akauzální modelování: Nový přístup pro tvorbu simulačních her [online]. In: *Medsoft*. Praha: Creative Connections, 1(1) s. 61-75 [cit. 2021-5-17]. ISBN 978-80-904326-0-4. Dostupné z: [http://www.creativeconnections.cz/medsoft/2009/Medsoft\\_2009\\_Kofranek\\_Ji%C5%99%C3%AD\\_2.pdf](http://www.creativeconnections.cz/medsoft/2009/Medsoft_2009_Kofranek_Ji%C5%99%C3%AD_2.pdf)

KOFRÁNEK, Jiří et al. 2020. Nová generace elektronických učebnic se simulačním jádrem. In: *Medsoft* [online]. Praha: Creative Connections, 32(1), 63-72 [cit. 2021-02-01]. ISBN 978-80-906752-8-5. DOI:10.35191/medsoft\_2020\_1\_32\_63\_72. Dostupné z: [http://www.creativeconnections.cz/medsoft/2020/Medsoft\\_2020\\_Kofranek.pdf](http://www.creativeconnections.cz/medsoft/2020/Medsoft_2020_Kofranek.pdf)

MATEJÁK, Marek et al. 2014. *Physiolibrary - Modelica library for Physiology* [online]. 2014-03-10, 499-505 [cit. 2021-6-6]. : doi:10.3384/ecp14096499. Dostupné z: <https://ep.liu.se/ecp/096/052/ecp14096052.pdf>

MATEJÁK, Marek et al. 2015. *Free Modelica Library for Chemical and Electrochemical Processes* [online]. 2015-09-18, 359-366 [cit. 2021-6-6]. Doi:10.3384/ecp15118359. Dostupné z: <https://ep.liu.se/ecp/118/038/ecp15118359.pdf>

MOUREK, Jindřich. 2005 *Fyziologie: učebnice pro studenty zdravotnických oborů*. Praha: Grada. ISBN 8024711907.

MÜLLER, B et al. 1994. Calculating the basal metabolic rate and severe and morbid obesity. Bern: Praxis PMID: 11817239. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11817239/>

LUMB, Andrew B. a Caroline R. THOMAS. 2010. *Nunn's applied respiratory physiology*. 7th ed. Elsevier Churchill Livingstone. ISBN 978-0-7020-2996-7.

OŠŤÁDAL, Petr et al. 2018. *ECMO: Extrakorporální membránová oxygenace: Manuál pro použití u dospělých*. 2. vyd. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-591-0.

POLÁK, David et al. 2019. Technologie tvorby webových simulátorů [online]. In: *Medsoft*. Praha: Creative Connections, **11**(1), 56-64 [cit. 2019-11-25]. ISBN 978-80-904326-0-4. Dostupné z: [http://www.creativeconnections.cz/medsoft/2019/Medsoft\\_2019\\_Polak\\_Print.pdf](http://www.creativeconnections.cz/medsoft/2019/Medsoft_2019_Polak_Print.pdf)

POSPÍŠILOVÁ, Blanka a Olga PROCHÁZKOVÁ. 2010. *Anatomie pro bakaláře I: obecná anatomie, systémy pohybové a orgánové*. Liberec: Technická univerzita v Liberci. ISBN 9788073726751.

SACKS, Gordon S. 2004. The ABC's of Acid-Base Balance. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* [online]. **9**(4). DOI 10.5863/1551-6776-9.4.235 Dostupné z: [https://www.researchgate.net/publication/232766494\\_The\\_ABC's\\_of\\_Acid-Base\\_Balance](https://www.researchgate.net/publication/232766494_The_ABC's_of_Acid-Base_Balance)

SIGGAARD-ANDERSEN, Ole. 1963. Nomogram pro stanovení acidobazické rovnováhy v krvi při 37 °C [obrázek v knize]. In: TROJAN, Stanislav, 2003. *Lékařská fyziologie*. 4. vyd. Praha: Grada. ISBN 80-247-0512-5.

SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. 2009. *Color atlas of physiology*. 6th ed. Stuttgart: Thieme. ISBN 978-3-13-545006-3

STRUNINA, Svitlana. 2019. *Extracorporeal circulatory support in the therapy of cardiac arrest and cardiogenic shock*. Kladno. Doctoral Thesis. Czech Technical University in Prague. Faculty of Biomedical Engineering. Department of Biomedical technology. Dostupné z: <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/90792>

ŠILAR, Jan et al. 2019. Development of In-Browser Simulators for Medical Education: Introduction of a Novel Software Toolchain. *Journal of Medical Internet Research* [online]. **21**(7) [cit. 2021-5-17]. DOI 10.2196/14160. Dostupné z: <https://www.jmir.org/2019/7/e14160/>

TOMÍŠKOVÁ, Marta. 2011. Saturace hemoglobinu kyslíkem [online obrázek]. Dostupné z: [https://www.wikiskripta.eu/w/Soubor:Saturace\\_hemoglobinu\\_kysl%C3%ADkem.jpg#filelinks](https://www.wikiskripta.eu/w/Soubor:Saturace_hemoglobinu_kysl%C3%ADkem.jpg#filelinks)

TROJAN, Stanislav. 2003. Lékařská fyziologie. 4. vyd. Praha: Grada. ISBN 80-247-0512-5.

YARTSEV, Alex. 2015, 2019. Influence of minute ventilation on CO<sub>2</sub> [online obrázek]. In: YARTSEV, Alex. 2015, 2019. Relationship of arterial carbon dioxide and alveolar ventilation [cit. 2021-7-6]. Dostupné z: <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/respiratory-system/Chapter%20201/relationship-arterial-carbon-dioxide-and-alveolar-ventilation>

YARTSEV, Alex. 2015, 2019. Influence of oxygenation on the ventilatory effects of CO<sub>2</sub> [online obrázek]. In: YARTSEV, Alex. 2015, 2019. Relationship of arterial carbon dioxide and alveolar ventilation [cit. 2021-7-6]. Dostupné z: <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/respiratory-system/Chapter%20201/relationship-arterial-carbon-dioxide-and-alveolar-ventilation>

WATSON A. W. S. 1974. The Relationship Between Tidal Volume and Respiratory Frequency During Muscular Exercise. *British Journal of Sports Medicine*, **8**(2-3), 87–90.

WATSON. A- W. S. 1974. The Relationship Between Tidal Volume and Respiratory Frequency During Muscular Exercise [obrázek online]. In: ANON. Respiratory Methodology. *Pulse: Physiology Engine* [online]. [cit. 2021-7-6]. Dostupné z: [https://pulse.kitware.com/\\_respiratory\\_methodology.html](https://pulse.kitware.com/_respiratory_methodology.html)

# Příloha A

## Obsah CD:

- Diplomová práce – Simulační\_model\_extrakorporální\_oxygenace\_ECMO.pdf
- Vytvořený model – modelECMO.mo
- Soubory pro webovou aplikaci – ECMOapp.zip
- Obsah\_3.\_stran.zip
  - Použitá knihovna Physiobrary
  - Použitá knihovna Chemical