



UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta

MVDr. Michaela Popková

**Patofyziologie plicního poškození v podmínkách
hemodynamických podpor**

**Pulmonary pathophysiology during
circulatory support**

Autoreferát dizertační práce

Praha, 2020

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor:
Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady:
Prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA

Školící pracoviště:
Fyziologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Školitel:
MUDr. Mikuláš Mlček, Ph.D.

Dizertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

| | |
|-----------------------|----|
| Abstrakt..... | 4 |
| Abstract | 4 |
| Úvod..... | 6 |
| Hypotézy | 9 |
| Cíle práce | 9 |
| Metody | 10 |
| Výsledky | 14 |
| Diskuze | 18 |
| Závěr | 24 |
| Publikace autora..... | 25 |

Abstrakt

Úvod: Distenze levé komory srdeční a následně až vznik plicního edému jsou často diskutované komplikace veno-arteriální membránové oxygenace (VA ECMO) u pacientů s těžkým srdečním selháním. Cílem studie bylo na experimentálním modelu srdečního selhání sledovat vliv VA ECMO na distenzi levé komory, plicní hemodynamiku a akumulaci tekutin v plicích a navrhnout postup, jímž by bylo možné vzniku plicního edému předejít.

Metodika: Experimenty probíhaly na prasečích modelech v celkové anestézii. Na modelu chronického srdečního selhání byly sledovány vlivy zvyšujícího se „afterloadu“ na práci levé komory. Vliv zvyšujícího se „afterloadu“ na objem tekutin v plicích byl pak sledován na modelu akutního ischemického srdečního selhání. K detekci změn objemu tekutin byla využita elektrická impedanční tomografie (EIT). EIT data byla analyzována fázovou a frekvenční filtrací tak, aby byl zahrnut pouze funkční region plic. V rámci studie byly porovnány i různé metody dekomprese levé komory při současném užití s VA ECMO.

Výsledky: Postupné zvyšování průtoku mimotělní podporou VA ECMO vedlo u akutně i chronicky selhávající cirkulace ke zlepšení hemodynamických a oxygenačních parametrů. Vyšší průtoky VA ECMO však způsobily také významnou distenzi levé komory srdeční a zvýšení nároků na její práci. Navyšování „afterloadu“ bylo v případě srdečního selhání doprovázeno vzrůstajícím tlakem v zaklínění a zvýšením množství tekutin v plicích. Různé metody dekomprese levé komory (zavedení pumpy Impella, mezišňová septostomie nebo odsávání plicnicovou kanylou) příznivě ovlivnily práci levé komory nebo plicní hemodynamiku.

Závěr: Potvrdili jsme, že vysoké průtoky VA ECMO zvyšují „afterload“ levé komory, způsobují její distenzi a nepříznivě ovlivňují srdeční práci. Naše práce pak nově ukázala, že pozorované snížení elektrické impedance funkčního regionu plic u srdečního selhání může být při konstantních ventilačních parametrech interpretováno jako zvyšující se množství tekutin. Analýza signálu EIT se tak zdá být výhodnou metodou k monitoraci a časně detekci plicního poškození při terapii VA ECMO.

Klíčová slova: mimotělní membránová oxygenace, srdeční selhání, elektrická impedanční tomografie, hemodynamika, VA ECMO, EIT

Abstract

Introduction: Left-ventricular (LV) distension and consequent pulmonary congestion are complications frequently discussed in patients with severe LV dysfunction treated with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA ECMO). The goal of this study was to describe the influence of high VA ECMO flows to LV distension, lung hemodynamics, and lung fluid accumulation. Methods of LV decompression were studied to prevent lung edema.

Methods: In all experiments porcine models under general anesthesia were used. The effects of high extracorporeal blood flow (EBF) on LV heart work were assessed in a chronic heart failure model. The effects of LV afterload on lung fluid accumulation were evaluated by electrical impedance tomography (EIT) on acute heart failure models. Phase and frequency filtration and mathematical analysis were applied to the raw EIT data. Subsequently, minimally-invasive techniques of LV decompression were evaluated for LV work.

Results: The stepwise increases of VA ECMO flow improved both hemodynamic and oxygenation parameters. Nevertheless, it also caused distension and increased work of LV. The rise in EBF led to increased pulmonary capillary wedge pressure and lung fluid accumulation assessed by EIT in heart failure. The methods for LV decompression (Impella pump, atrial septostomy, and pulmonary artery drainage) positively affected cardiac work or lung hemodynamics.

Conclusion: The study proved, that the increase in VA ECMO flow rises LV afterload, causes LV distension, and increases heart work. We newly demonstrate that the decrease in electrical impedance of functional lung regions could be interpreted as lung fluid accumulation. Therefore, analysis of the EIT signal seems to be a promising method to monitor lung fluid changes in patients with VA ECMO therapy and could prevent pulmonary edema.

Key words: extracorporeal membrane oxygenation, heart failure, electrical impedance tomography, hemodynamic, VA ECMO, EIT

Úvod

Srdeční selhání patří ve vyspělých zemích k nejčastějším příčinám úmrtí. Nejvyšší incidence srdečního selhání je u pacientů starších 70 let (Cowie 2013). Všichni pacienti vyžadují intenzivní a komplexní terapeutický přístup. I přes vhodně zvolenou terapii ale může srdeční selhání dále progredovat a negativně ovlivňovat délku a kvalitu života pacientů. V případech, kdy konvenční terapie selhává, mohou dočasně nahradit funkci srdce hemodynamické podpory oběhu.

Hemodynamické podpory oběhu

ECMO (extrakorporální membránová oxygenace) je typ oběhové podpory, který umožňuje náhradu systémové cirkulace i plicních funkcí. V kardiologických indikacích je používáno hlavně veno-arteriální (VA) ECMO. Principem je odsávání venózní krve z oblasti velkých žil a pravé síně. Odsávaná krev je centrifugální mimotělní krevní pumpou poháněná do membránového oxygenátoru a okysličená je navracena do aorty.

Podpora VA ECMO nachází uplatnění v případech, kdy není dodávka kyslíku pro potřeby organismu dostatečná a $DO_2:VO_2$ klesne pod 2:1 anebo jestliže by terapie vedoucí k udržení tohoto poměru organismus poškozovala (Lequier *et al.* 2017). Typickým příkladem je refrakterní kardiogenní šok, kdy podstatně snížený srdeční výdej, i přes dostatečný intravaskulární objem a aplikaci vysokých dávek pozitivně inotropních léků, není schopen zajistit dostatečnou perfúzi orgánů.

S rozšiřujícím se spektrem indikací se také častěji objevují komplikace, které významně ovlivňují prognózu pacientů. K těm nejčastějším patří krvácivé stavy a trombóza systému (Makdisi a Wang 2015).

Aktuálně diskutovaným nežádoucím účinkem VA ECMO je negativní vliv na hemodynamiku spojený s distenzí levé komory srdeční, která se objevuje až v 60 % případů, a následně vznik plicního edému (Fuhrman *et al.* 1999, Combes *et al.* 2008, Sidebotham *et al.* 2012, Petroni *et al.* 2014, Burkhoff *et al.* 2015, Ostadal *et al.* 2015, Hála *et al.* 2020). Plicní edém se objevuje až u 20 % pacientů a negativně ovlivňuje jejich prognózu (Combes *et al.* 2008, Soleimani a Pae 2012, Petroni *et al.* 2014, Distelmaier *et al.* 2020).

Plicní edém při VA ECMO

Patofyziologie vzniku plicního edému při podpoře VA ECMO nebyla dosud zcela objasněna a existuje několik hypotéz, které vznik plicního poškození vysvětlují. Z hemodynamického pohledu zvyšuje VA ECMO „afterload“ levé komory, proti kterému dysfunkční levá komora obtížněji

vypuzuje krev. Levá komora dilatuje, zvětšuje se konečný diastolický a hlavně konečný systolický objem, zvyšuje se spotřeba kyslíku a prohlubuje dysfunkce myokardu. Při závažné systolické dysfunkci může aortální chlopeč zůstat v době očekávané ejekce uzavřená (Fuhrman *et al.* 1999, Soleimani a Pae 2012, Petroni *et al.* 2014, Ostadal *et al.* 2015). V případě chronického srdečního selhání je komora více poddajná, dilatuje a dochází k anulární dilataci a mitrální insuficienci. Ačkoliv mitrální regurgitace sníží objemové přetížení levé komory, současně zvyšuje tlak v levé síni, a tím podporuje městnání krve v plicích (Soleimani a Pae 2012). Při akutním selhání je levá komora naopak méně poddajná a zvýšený konečný diastolický tlak redukuje koronární průtok a prohlubuje ischémii myokardu (Soleimani a Pae 2012, Burkhoff *et al.* 2015). Do levé komory také stále přitéká krev z pravé komory přes plíce a krev z bronchiálních arterií a thebesiánských žil (Sidebotham *et al.* 2012, Boulate *et al.* 2013, Chung M 2014). Z uvedeného vyplývá, že rizikovější skupinou pro rozvoj plicního edému budou i pacienti s primární mitrální nebo aortální insuficiencí a s výrazně nízkou ejekční frakcí levé komory.

Literatura diskutuje také o vhodných ventilačních parametrech za podmínek ECMO. Doporučení související s VA ECMO při srdečním selhání jsou nejednotná. Většina z nich se shoduje na tom, že je vhodné zvolit strategii protektivní plicní ventilace (Brower *et al.* 2000, Schmidt 2014, Abrams a Brodie 2016, Lim *et al.* 2017). VA ECMO snižuje průtok krve plicemi (Vardi *et al.* 1995, Lim *et al.* 2017), a proto může při neredukované ventilaci dojít k lokální alkalóze a významné ventilačně-perfúzní nerovnováze (Schmidt 2014). Naopak jestliže nebudou plíce ventilovány vůbec, mohou kolabovat a lokální hypoxie může přispívat k plicní vazokonstrikci, zvýšení krevního tlaku v plicích a redistribuci tekutin z cév do extravaskulárního prostoru (Moudgil *et al.* 2005, Chung M 2014, Lim *et al.* 2017).

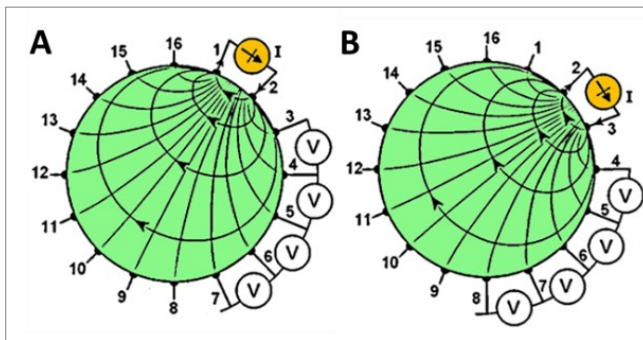
Při léčbě distenze levé komory a plicní kongesce při VA ECMO se využívá konzervativní terapie obdobná jako při léčbě pacientů s kongestivním srdečním selháním. Farmakologická terapie je založena na podávání diuretik, inotropik a vazodilatátorů. Zásadní je zvláště užití inotropik, která zvýší srdeční kontraktilitu, podpoří otevírání aortální chlopně a redukují objemové a tlakové přetížení levého srdce (Roumy *et al.* 2020). Zvažováno by mělo být snížení průtoku mimotělním oběhem tak, aby byla udržena perfúze periferií na straně jedné, ale současně vysoký „afterload“ neomezoval ejekci levé komory (Seo *et al.* 1991, Ostadal *et al.* 2015, Roumy *et al.* 2020). Možností volby při řešení dekomprese levého srdce jsou invazivní a minimálně invazivní metody – například mezisíňová septostomie vedoucí k dekompresi levé síně, aktivní „unloading“ levé komory pomocí katetrové pumpy Impella, intraaortální

balónová kontrapulzace usnadňující ejekci levé komory nebo přímé odsávání krve z plicní tepny („venting“ plicnicovou kanylou).

Elektrická impedanční tomografie

Elektrická impedanční tomografie (EIT) je neinvazivní zobrazovací metoda informující o rezistivitě tkání. Pro hodnocení tkáňové rezistivity využívá střídavého proudu a rozdílných elektrických vlastností tkání. Zvýšení objemu plynu v plicích rezistivitu zvyšuje, zatímco zvětšení objemu krve nebo tekutin ji snižuje (Adler *et al.* 1997, Cheney *et al.* 1999, Frerichs *et al.* 2017, Becher *et al.* 2019). Pro měření se využívá pás upevněný kolem hrudníku, na němž jsou rozmístěny elektrody, které střídavě vysílají elektrický proud o nízké intenzitě a snímají změny elektrického potenciálu na povrchu hrudníku (obrázek 1). Pomocí této metody tak můžeme hodnotit změny impedance a vytvářet pak 2D obraz v reálném čase, avšak pouze tomograficky v rovině pásu (Frerichs *et al.* 2017).

Změny elektrické impedance v průběhu dechového cyklu jsou snadno hodnotitelné a EIT se proto v klinické praxi využívá pro kontinuální monitoraci mechanicky ventilovaných pacientů (Bachmann *et al.* 2018). Hodnocení perfúze a objemu tekutin je vzhledem k nízké amplitudě změn technicky mnohem náročnější a je zatím předmětem výzkumu (Grant *et al.* 2011, Borges *et al.* 2012, Nguyen *et al.* 2012, Frerichs *et al.* 2017).



Obrázek 1. Metoda sběru dat EIT, která využívá sousedních elektrod jako budících. A: Na první pár elektrod (1-2) umístěný na hrudníku je přiveden elektrický proud, zbývající páry elektrod snímají změny napětí, které takto aplikovaný proud vyvolal. B: Budící a snímající elektrody se cyklicky mění. Upraveno podle Malmivuo a Plonsey (1995).

Hypotézy

- 1) Průtok mimotělní podporou oběhu VA ECMO zvyšuje „afterload“ levé komory a zvýšení tlaku se přenáší i na venózní část plicní cirkulace.
- 2) Neadekvátní plicní ventilace při VA ECMO může přispívat ke změnám propustnosti plicních kapilár, extravazální distribuci tekutin a omezení difúze plynů.

Cíle práce

Na základě uvedených hypotéz byly definovány tyto cíle:

- 1) Identifikovat hemodynamické mechanismy vedoucí k rozvoji plicního poškození při zavedeném systému mimotělní membránové oxygenace.
- 2) Navrhnout minimálně invazivní metody, které by přispěly k prevenci, diagnostice a terapii plicního poškození.

Metody

Pro dosažení vytyčených cílů bylo pracováno s velkými biomodely (*Sus scrofa domestica*) srdečního selhání. Na těch byl demonstrován vliv VA ECMO na systémovou hemodynamiku, práci levé komory i na plicní parametry. Mechanická ventilace byla nastavena na protektivní režim, aby bylo eliminováno ventilátorem indukované plicní poškození a zároveň byla udržena oxygenace krve v plicích.

Modely srdečního selhání

K experimentální práci byly vyvinuty modely akutního a chronického srdečního selhání. Část měření byla prováděna na zdravé cirkulaci s intaktní hemodynamikou.

Model akutního srdečního selhání byl indukován 40-50 minut trvajícím balónovou okluzí proximální části levé koronární arterie (RIA – *ramus interventricularis anterior*). Výsledkem bylo akutní ischemické srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí, hypoperfúzí a hyposaturací.

Modelem chronického srdečního selhání byla tachykardií indukovaná dilatační kardiomyopatie. Upravený kardiostimulátor byl implantován podkožně a srdeční frekvence byla stimulována elektrodou zavedenou do hrotu pravé komory. V průběhu 4-8 týdnů byla postupně stimulační frekvence navyšována (200-240/min). Výsledkem byl model dilatované kardiomyopatie se zvětšením všech srdečních oddílů a s významně sníženou systolickou funkcí pravé i levé komory.

Monitorace v průběhu ECMO protokolu

Během experimentů byly monitorovány vitální funkce a hloubka anestézie. Cévní vstupy byly zajištěny punkční perkutánní Seldingerovou technikou: centrální žilní katetr (*vena jugularis externa*), měření systémového tlaku (*arteria femoralis*), Swan-Ganz katetr (*arteria pulmonalis*), PV katetr (přes *arteria carotis communis* do levé komory). Na *arteria carotis* a *arteria subclavia* bylo chirurgickým přístupem umístěno čidlo pro měření průtoku krve. Regionální tkáňová oxymetrie byla monitorována pomocí neonatálních senzorů. Pro hodnocení srdeční mechaniky byla využita také transtorakální a intrakardiální echokardiografie. Pravidelně byla odebírána krev pro měření koagulace a krevních plynů. Po zavedení ECMO kanyl byly hodnoty krevních plynů v mimotělním okruhu zaznamenávány kontinuálně.

VA ECMO protokol

Ve všech experimentech byla na animální modely aplikována mimotělní podpora oběhu ve formě veno-arteriální extrakorporální membránové oxygenace zavedené perkutánně femoro-femorálním přístupem. Protokol ECMO v každém z experimentů spočíval ve stupňovitěm zvyšování průtoku mimotělní podporou oběhu.

Protokol zdravé cirkulace a akutního srdečního selhání

Na osm pokusných zvířat byla podpora ECMO aplikována nejprve na intaktní cirkulaci, poté bylo indukováno akutní ischemické srdeční selhání a následně opět aplikována podpora ECMO podle definovaného protokolu.

Parametry plicní ventilace byly nastaveny na protektivní režim. Dechový objem a PEEP (positive end-expiratory pressure) byly konstantní, FiO₂ byla minimálně 30 %, dechová frekvence byla regulována tak, aby byla udržována normokapnie. Objem intravenózně podávaných tekutin byl konstantní. Průtok mimotělní podporou ECMO (EBF – extracorporeal blood flow) byl zvyšován od 1 l/min (kategorie EBF 1) do 4 l/min (EBF 4) každých 7-12 minut. Sledované parametry byly odečítány v expiriu na konci každého kroku a porovnávány mezi sebou. V případě, že střední arteriální tlak klesl pod 50 mm Hg, byla podána kontinuální infúze noradrenalinu a opět zastavena, jakmile byl MAP (mean arterial pressure) > 60 mm Hg. Parametry hemodynamiky a EIT byly odečítány v expiriu na konci každého kroku.

Protokol modelu chronického srdečního selhání

Chronické srdeční selhání bylo indukováno u pěti pokusných zvířat. Před zahájením ECMO protokolu byla ukončena komorová stimulace a celý následný experiment probíhal v sinusovém rytmu. Dechový objem i dechová frekvence byly na ventilátoru regulovány pro udržení normokapnie. Průtok mimotělním oběhem byl postupně zvyšován po 1 l/min každých 10-15 minut od nejnižšího průtoku (300 ml/min, EBF 0) až po 5 l/min (EBF 5). Sledované parametry byly odečítány na konci každého kroku a zprůměrovány byly hodnoty odečtené ze tří dechových cyklů na konci expiria.

Protokoly s ventovými technikami

Při hodnocení vlivu ventovacích technik s podporou VA ECMO na hemodynamiku jsme pracovali s modely akutního ischemického srdečního selhání. U čtyř pokusných zvířat byla provedena balónová mezišitňová septostomie, šesti pokusným zvířatům byla zavedena transaortální pumpa Impella a u jiných šesti zvířat bylo ventování levé komory zprostředkováno

drenáží krve pomocí kanyly zavedené do *arteria pulmonalis*. Ventilace byla protektivní s konstantním dechovým objemem a PEEP, normokapie byla udržována změnou dechové frekvence.

U skupiny s mezišňovou septostomií (4 zvířata) byl EBF zvyšován po 1 l/min každých 10 minut (od EBF 2 do EBF 5). Hodnoty hemodynamiky a EIT byly odečítány na konci každého kroku v expiriu a porovnány mezi sebou.

Poslední skupina byla randomizována do dvou podskupin (6 + 6 zvířat) – s Impellou a s plicnicovou kanylou napojenou do ECMO okruhu. Sledované parametry hemodynamiky a práce levé komory byly odečítány při nejvyšším průtoku ECMO. Mimotělní podpora byla vždy ponechána 10 minut bez „ventingu“ (NO VENT) a následně bylo 10 minut ventováno – VENT (Impella nebo plicnicová kanyla). Získané hodnoty byly porovnávány mezi sebou – v každé skupině vždy NO VENT a VENT Impella nebo plicnicová kanyla.

Elektrická impedanční tomografie

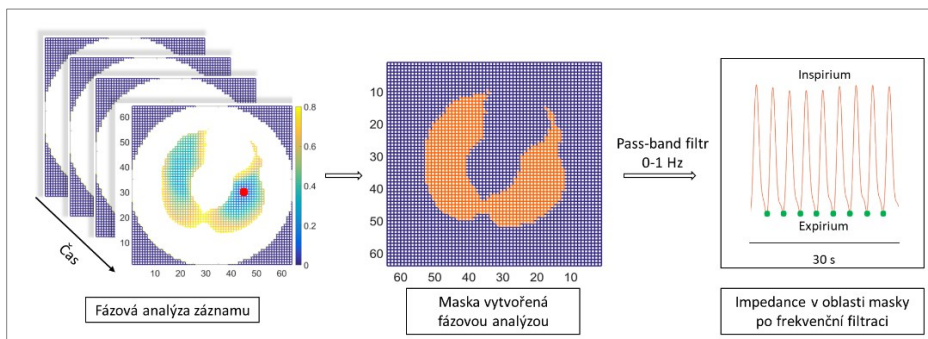
V experimentech s akutním srdečním selháním a zdravou cirkulací byla pro monitorování objemu tekutin v plicích využita metoda elektrické impedanční tomografie (obrázek 2). Pro sběr dat EIT sloužil pás se 32 elektrodami umístěný kolem hrudníku biomodelu.

Předmětem zájmu byly změny objemu tekutin v regionu plic. Matematickou filtrací byly odstraněny změny, které nesouvisí s dýcháním – odfiltrovány frekvence vyšší než 1 Hz a fázovou filtrací odstraněny změny, které byly vzdáleny o více než 0.8π od pixelu odpovídajícímu lokalizaci plicní tkáně. Vytvořená maska odpovídala funkčnímu regionu plicní tkáně. Elektrická impedance v expiriu (EELI – end-expiratory lung impedance) byla pro tuto masku zprůměrována, normalizována k nejnižší EBF a hodnoty získané na konci každého EBF porovnány mezi sebou.

Statistické zpracování dat

Hodnoty byly uvedeny jako průměr \pm střední chyba průměru (SEM – standard error of mean). Všechna data byla testována testem normality. Úspěšnost v indukci srdečního selhání a porovnání rozdílů vlivu „ventingu“ plicnicovou kanylou a pumpou Impella byla provedena Wilcoxonovým testem. Rozdíly mezi jednotlivými průtoky ECMO byly analyzovány testem jednofaktorové analýzy rozptylu pro závislá měření (repeated-measures one-way ANOVA) s Tukeyho porovnávacím testem (post hoc analýza). U parametrů s nenormálním rozložením hodnot byl použit Friedmanův test a jako post hoc analýza Dunnův test.

Hodnota $P \leq 0.05$ byla považována za statisticky významnou.



Obrázek 2. Analýza signálu EIT. Zleva doprava je znázorněna filtrace a analýza dat. Obrázek vlevo znázorňuje sběr dat v čase v matici 64x64 pixelů a fázovou filtraci. Červená tečka ukazuje plicní tkáň levé plíce a barevně je odlišen fázový posun od tohoto bodu. Prostřední obrázek je maska vytvořená za časový úsek, která ještě projde frekvenční filtrací (pass-band 0-1 Hz). Vpravo je změna elektrické impedance během několika dechových cyklů a znázorněno hodnocení expiračních hodnot (EELI – end-expiratory lung impedance) na konci každého kroku ECMO. Elektrická impedance byla normalizována vždy k nejnižšímu ECMO průtoku.

Výsledky

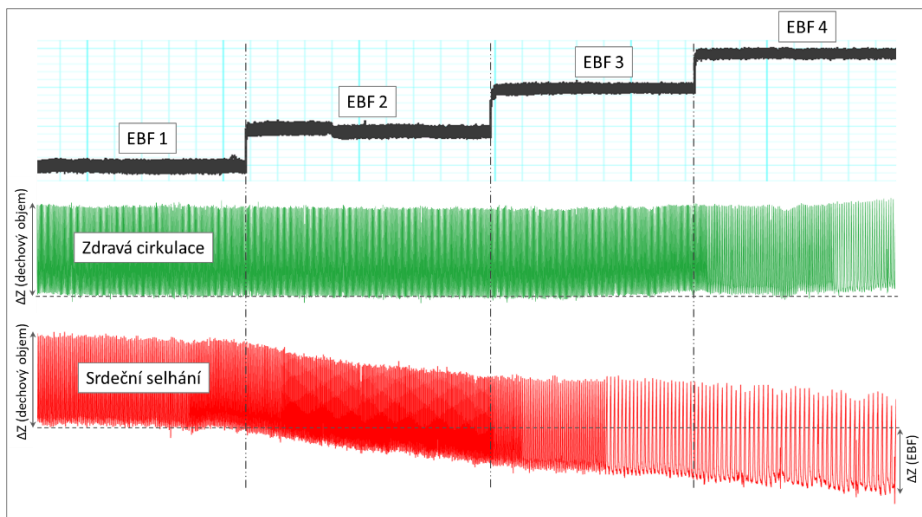
Vliv VA ECMO na hemodynamiku a elektrickou impedanci plic

ECMO protokol se vzrůstajícím průtokem mimotělní podporou byl nejprve aplikován na zdravou cirkulaci a poté na indukované akutní ischemické srdeční selhání.

Srdeční výdej zdravých zvířat byl průměrně 5.5 ± 0.7 l/min a indukci srdečního selhání se snížil na 2.9 ± 0.3 l/min, MAP klesl z 76 ± 5 mm Hg na 51 ± 4 mm Hg, průtok *arteria carotis* klesl z 419 ± 37 ml/min na 248 ± 22 ml/min. Saturace smíšené venózní krve (SvO_2) klesla z 76 ± 3 % na 59 ± 6 % a tkáňová oxygenace měřená na hlavě (rSO_2) z 72 ± 2 % na 54 ± 3 %.

Vliv VA ECMO na hemodynamické a oxygenační parametry a EELI u zdravé i selhané cirkulace je uveden v tabulce 1 a 2.

Se zvyšujícím se průtokem VA ECMO se hodnota EELI u modelu zdravé cirkulace neměnila (stoupla o 0.6 %), kdežto v případě akutního srdečního selhání významně klesala, a to o 2.6 % ($P < 0.001$). Graficky znázorněno na obrázku 3.



Obrázek 3. Příklad EIT křivek u jednoho pokusného zvířete. Na obrázku je vidět postupné zvyšování EBF (šedá) a změny elektrické impedance plicní tkáně. EIT zdravé cirkulace je znázorněna zeleně, pro srdeční selhání pak červeně. U zdravé cirkulace se impedance neměnila, ale u srdečního selhání významně klesala. ΔZ (dechový objem) reprezentuje změnu impedance během jednoho dechového cyklu, ΔZ (EBF) relativní změnu impedance při zvýšení průtoku ECMO z EBF 1 na EBF 4. ΔZ (EBF) tvoří u tohoto pokusného zvířete zhruba 60 % hodnoty ΔZ (dechový objem).

Tabulka 1. Vliv zvyšujícího se průtoku VA ECMO na hemodynamické parametry a elektrickou impedanci plic u zdravé cirkulace.

| Parametr | Jednotky | EBF 1 | EBF 2 | EBF 3 | EBF 4 | P hodnota | % rozdíl |
|----------------------------|-----------|-----------|----------------|---------------|---------------|-----------|------------|
| | | | | | | | EBF 1 vs 4 |
| MAP | mm Hg | 75 ± 5 | 84 ± 5 | *87 ± 6 | **92 ± 6 | < 0.01 | 23 |
| Průtok a. carotis | ml/min | 395 ± 26 | 425 ± 30 | *456 ± 31 | 435 ± 38 | < 0.05 | 10 |
| MPAP | mm Hg | 29 ± 4 | 27 ± 4 | *24 ± 3 | **23 ± 3 | < 0.001 | -21 |
| PCWP | mm Hg | 5.4 ± 0.9 | 5.4 ± 0.9 | 5.1 ± 0.5 | 4.4 ± 0.6 | < 0.05 | -19 |
| CVP | mm Hg | 4.4 ± 0.5 | 3.9 ± 0.5 | 3.3 ± 0.6 | *2.6 ± 0.7 | < 0.01 | -41 |
| SvO ₂ | % | 76 ± 3 | 80 ± 3 | *82 ± 2 | *83 ± 3 | < 0.01 | 9 |
| rSO ₂ hlava | % | 72 ± 2 | 73 ± 2 | *76 ± 2 | **76 ± 1 | < 0.01 | 6 |
| rSO ₂ končetina | % | 69 ± 2 | 69 ± 2 | 69 ± 2 | 70 ± 2 | ns | 1 |
| EELI | relativní | 1.000 | 0.9992 ± 0.006 | 1.006 ± 0.007 | 1.006 ± 0.009 | ns | 0.6 |

Tabulka 2. Efekt zvyšujícího se průtoku VA ECMO na hemodynamiku a elektrickou impedanci plic akutně selhávající cirkulace.

| Parametr | Jednotky | EBF 1 | EBF 2 | EBF 3 | EBF 4 | P hodnota | % rozdíl |
|----------------------------|-----------|-----------|----------------|------------------|-------------------|-----------|------------|
| | | | | | | | EBF 1 vs 4 |
| MAP | mm Hg | 52 ± 5 | 53 ± 5 | 60 ± 4 | **74 ± 6 | < 0.01 | 44 |
| Průtok a. carotis | ml/min | 258 ± 28 | 310 ± 43 | 319 ± 23 | **410 ± 34 | < 0.01 | 59 |
| MPAP | mm Hg | 32 ± 4 | 29 ± 5 | 25 ± 3 | 25 ± 3 | ns | -24 |
| PCWP | mm Hg | 8.3 ± 1.9 | 8.8 ± 2.0 | 10.5 ± 2.1 | *10.3 ± 1.8 | < 0.001 | 24 |
| CVP | mm Hg | 7.5 ± 0.5 | 6.5 ± 0.5 | 6.0 ± 0.5 | *5.1 ± 0.4 | < 0.01 | -32 |
| SvO ₂ | % | 56 ± 6 | 67 ± 4 | *74 ± 3 | ****84 ± 4 | < 0.0001 | 49 |
| rSO ₂ hlava | % | 52 ± 4 | 54 ± 5 | 61 ± 3 | **66 ± 3 | < 0.01 | 26 |
| rSO ₂ končetina | % | 58 ± 3 | 61 ± 2 | 62 ± 3 | **65 ± 3 | < 0.01 | 13 |
| EELI | relativní | 1.000 | 0.9861 ± 0.003 | **0.9785 ± 0.005 | ***0.9744 ± 0.006 | < 0.001 | -2.6 |

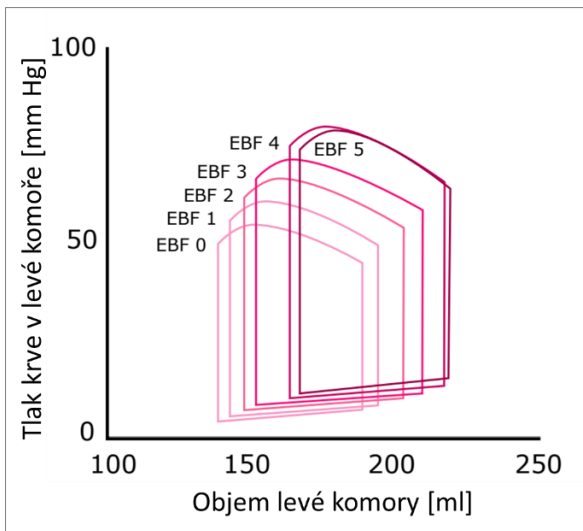
Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SEM. Hodnoty statisticky významně odlišné od EBF 1 jsou označeny * pro P < 0.05, ** pro P < 0.01, *** pro P < 0.001, **** pro P < 0.001. P hodnoty v předposledním sloupci ukazují významnost trendu. V posledním sloupci jsou uvedeny relativní změny parametrů.

Vliv VA ECMO na parametry levé komory

Po 4-8 týdnech tachykardické stimulace byl u 5 pokusných zvířat vytvořen model dekompenzovaného chronického srdečního selhání se srdečním výdejem 2.9 ± 0.4 l/min a ejekční frakcí pod 30 %. Odečítání dat probíhalo až po vypnutí elektrické stimulace srdce v sinusovém rytmu.

Zvýšením průtoku ECMO z EBF 0 na EBF 5 vzrostly pracovní tlaky levé komory – ESP (end-systolic pressure) z 49 ± 15 mm Hg na 73 ± 11 mm Hg, konečný diastolický tlak (EDP – end-diastolic pressure) z 7 ± 2 mm Hg na 15 ± 3 mm Hg. Objem levé komory na konci systoly (ESV – end-systolic volume) se zvýšil z 139 ± 17 ml na 167 ± 15 ml a EDV z 189 ± 26 ml na 218 ± 30 ml. Tepový objem byl při nejnižším průtoku 51 ± 20 ml a při EBF 5 52 ± 21 ml/min. Nejvyšších hodnot (59 ± 20 ml) dosahoval při EBF 3 a následně klesal.

Tepová práce srdce byla vypočítána z pracovního diagramu levé komory a zvyšovala se s EBF – od EBF 0 do EBF 4 z 1434 ± 941 mm Hg \times ml na 2105 ± 1060 mm Hg \times ml – následně při EBF 5 klesla na 1892 ± 1036 mm Hg \times ml. Index kontraktility reprezentovaný poměrem $dP/dt_{max}/EDV$ nevykazoval během protokolu žádný trend. Při minimálním průtoku byl 2.2 ± 0.8 mm Hg/s/ml a při EBF 5 3.0 ± 0.9 mm Hg/s/ml. Pracovní diagramy při jednotlivých krocích znázorňuje obrázek 4.



Obrázek 4. Schéma znázorňující průměrné PV křivky při jednotlivých průtocích mimotělní podporou VA ECMO u modelu chronického srdečního selhání. Upraveno podle Hala *et al.* (2020).

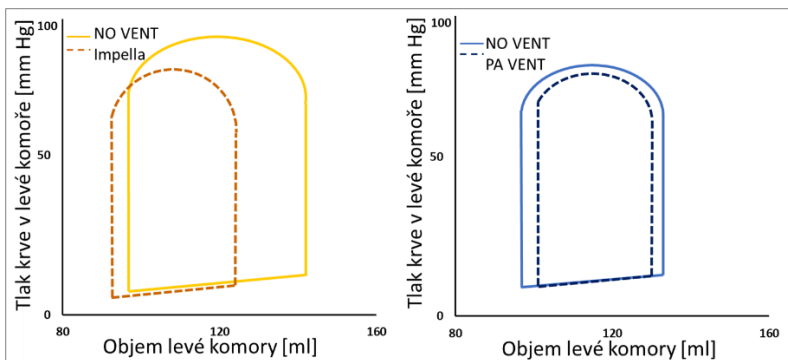
Vliv ventovacích technik souběžně použitých s VA ECMO

Pokusná zvířata byla randomizována do dvou skupin – skupina s transaortální pumpou Impella a skupina s nepřímým „ventingem“ levé komory plicnicovou kanylou. Akutní ischemické srdeční selhání bylo definováno poklesem srdečního výdeje na méně než 50 ml/kg/min nebo poklesem SvO₂ na méně než 50 %.

Měření parametry byly odečítány při nejvyšším EBF. Maximální EBF byl ve skupině s pumpou Impella 4.0 ± 0.1 l/min a ve skupině s „ventingem“ plicnicovou kanylou 3.8 ± 0.9 l/min. Dvěma zvířatům ve skupině s Impellou a pěti ve skupině s „ventingem“ plicnicovou kanylou byl podán během ECMO protokolu z důvodu hypotenze noradrenalin, jednomu zvířeti ze skupiny s plicnicovou kanylou byl k noradrenalinu pro hemodynamicky nestabilní junkční rytmus podán dopamin.

Ve skupině s Impellou se parametry levé komory mezi fází NO VENT a VENT měnily takto: EDV ze 144 ± 27 ml na 124 ± 31 ml, ESV z 96 ± 27 mm Hg na 91 ± 26 mm Hg, EDP ze 13 ± 4 mm Hg na 8 ± 2 mm Hg a ESP z 88 ± 7 mm Hg na 74 ± 7 mm Hg. Tepová práce srdce (SW) významně klesla ze 3999 ± 828 mm Hg×ml na 1797 ± 422 mm Hg×ml, potenciální energie (PE) klesla z 5094 ± 1137 mm Hg×ml na 3487 ± 1171 mm Hg×ml, PVA (pressure-volume area) z 8092 ± 1553 mm Hg×ml na 5284 ± 1250 mm Hg×ml.

V případě skupiny s „ventingem“ plicnicovou kanylou se parametry levé komory mezi fází NO VENT a VENT lišily takto: EDV klesl z 134 ± 16 ml na 130 ± 14 ml, ESV stoupl z 96 ± 14 ml na 101 ± 10 ml. EDP zůstal 13 ± 4 mm Hg a ESP klesl z 79 ± 9 mm Hg na 75 ± 7 mm Hg. SW se snížila z 1962 ± 430 mm Hg×ml na 1361 ± 409 mm Hg×ml, PE z 3769 ± 563 mm Hg×ml na 3816 ± 507 mm Hg×ml, PVA z 8092 ± 1553 mm Hg×ml na 5284 ± 1250 mm Hg×ml.



Obrázek 5. Schéma znázorňující průměrné PV křivky modelu akutního srdečního selhání při nejvyšším průtoku EBF s a bez „ventingu“ levé komory. Plnou čarou jsou znázorněny PV křivky bez „ventingu“, přerušovaně s „ventingem“, žlutě s pumpou Impella, modře s plicnicovou kanylou.

Diskuze

Patofyziologie plicního edému je v podmínkách hemodynamických podpor v literatuře často diskutována a nejčastěji je spojována se zvýšeným „afterloadem“ levé komory (Fuhrman *et al.* 1999, Soleimani a Pae 2012, Burkhoff *et al.* 2015, Rao *et al.* 2018, Distelmaier *et al.* 2020, Roumy *et al.* 2020).

Cílem naší práce bylo studovat vliv zvyšujícího se „afterloadu“ způsobeného vysokým průtokem VA ECMO na tlakově-objemovou charakteristiku práce levé komory, plicní a systémovou hemodynamiku a zejména na hodnocení změn objemu tekutin v plicích metodou EIT. Cílem bylo také navrhnout postup, jenž by umožňoval snížit negativní vliv vyšších průtoků ECMO na potenciálně nebezpečnou levokomorovou distenzi.

Vliv mimotělní membránové oxygenace na zdravou cirkulaci

Vedlejší, ale zajímavým výstupem naší práce, jsou výsledky ukazující vliv VA ECMO průtoku na zdravou cirkulaci. I při nejvyšším VA ECMO průtoku (80 ml/kg/min), který odpovídá zhruba 75 % klidového srdečního výdeje, se systémové hemodynamické parametry neměnily tak výrazně, jako u modelů srdečního selhání. To ukazuje na výraznou schopnost kompenzačních mechanismů intaktní cirkulace.

Se zvyšujícím se EBF klesalo v našich měřeních PCWP (v průměru o 19 %), ale změna nedosáhla statistické významnosti, a EIT na konci expiria (EELI) se významně neměnila (v průměru vzrostla o 0.6 %). Tato nevýrazná změna plicní impedance značí, že nedocházelo ke zvyšování objemu tekutin v plicích. Naopak lze uvažovat, že mohlo docházet i k „unloadingu“ odsáváním žilní krve VA ECMO kanylou – CVP a MPAP velmi významně klesaly.

Modely srdečního selhání

V minulosti byly pro kardiovaskulární experimenty preferovány psí biomodely. Ty byly ale postupně nahrazeny zejména modely prasečími, které lépe napodobují lidskou fyziologii (Spannbauer *et al.* 2019). Navíc, pokud jde o modelování akutní ischemie myokardu, je anatomie prasečího srdce podobná lidskému (Ishikawa *et al.* 2014). Oproti psímu koronárnímu řečišti má mnohem méně kolaterál a umožňuje tak snazší indukci srdečního selhání okluzí koronární arterie (Spannbauer *et al.* 2019). Také v našich experimentech jsme pracovali s prasečím modelem akutního i chronického srdečního selhání.

Akutní srdeční selhání

Pro naši práci byl zvolen ischemický model srdečního selhání s minimálně invazivním přístupem (Ishikawa *et al.* 2014), který byl indukován

balónovou okluzí koronární arterie, vedoucí ke vzniku akutního srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí. Model věrně napodobuje klinickou situaci, kdy po déletrvající ischémii myokardu dojde po provedení koronární intervence k reperfúzi. Nevýhodou tohoto modelu je vysoké riziko vzniku komorových arytmií (Li *et al.* 2014, Spannauer *et al.* 2019). Okluze proximální RIA v našich experimentech trvala 40-50 minut a u všech pokusných zvířat se v průběhu indukce srdečního selhání objevila komorová fibrilace. Nicméně systémová cirkulace byla v průběhu fibrilace podpořena mimotělním oběhem a všechny defibrilace externím výbojem po deflaci koronárního balónu byly úspěšné.

Chronické srdeční selhání

Žádný z akutních modelů nedokáže napodobit kompenzační mechanismy organismu rozvíjející se při chronicky selhávající cirkulaci. Chronický model tachykardií indukované kardiomyopatie, využitý u skupiny našich experimentů, vykazuje známky systémových adaptačních mechanismů a morfologických i funkčních změn kardiomyocytů (Yarbrough a Spinale 2003, Schmitto *et al.* 2011, Spannauer *et al.* 2019). Detailně je náš protokol chronického srdečního selhání popsán v příložené studii Hala *et al.* (2018). Spojení experimentálního modelu chronického srdečního selhání s VA ECMO je v literatuře zatím nepopsané. Doba do objevení se klinických příznaků akutní dekompenzace byla mezi 4 až 8 týdny. V době zavádění vykazovala zvířata klinické příznaky srdečního selhání – dyspnoe, tachypnoe, tachykardii, šelest v oblasti hrotu srdce, polydipsii a zvýšenou unavitelnost. Echokardiografický nález prokázal dilataci všech srdečních oddílů, sníženou ejekční frakci levé komory, mitrální a trikuspidální regurgitaci, ale také ascites nebo perikardiální a pleurální výpotky.

Vliv VA ECMO na srdeční selhání

U osmi pokusných zvířat bylo po úvodním VA ECMO protokolu se zdravou cirkulací indukováno ischemické srdeční selhání, které se vyznačovalo hypotenzí, hypoperfúzí, zvýšením PCWP a CVP a sníženou oxygenací.

Při postupném zvyšování průtoku mimotělní podporou VA ECMO od EBF 1 po EBF 4 se MAP zvýšil o 44 %, průtok karotickou tepnou o 59 % a SvO₂ o 49 %. CVP byl při EBF 1 vyšší, než u modelu zdravé cirkulace, a se zvyšujícím se EBF významně klesal (o 32 %), nicméně pokles nebyl provázen snížením MPAP. Oproti zdravé cirkulaci, kdy PCWP klesal, zde významně vzrostl o 24 %.

Stejně jako u zdravé cirkulace zmíněné výše byla EELI funkčního regionu plic i u modelu akutního srdečního selhání normalizována k hodnotě

změřené při 1 l/min. Takto normalizovaná elektrická impedance u modelu akutního srdečního selhání klesla o 2.6 % ($P < 0.001$).

U všech pěti zvířat s indukovaným chronickým srdečním selháním se při zvyšování EBF významně zlepšovala perfúze i oxygenace tkání. Při porovnání s akutním srdečním selháním se tyto parametry zvyšovaly významněji.

Vliv VA ECMO na práci levé komory

Rychlý tok oxygenované krve z reinfúzní kanyly VA ECMO do aorty zvyšuje „afterload“ levé komory. Ta je proto nucena vypuzovat krev proti zvýšenému odporu a při snížené inotropii reaguje svou distenzí. Tato situace může progredovat až do městnání krve v malém oběhu a vzniku plicního edému. Incidence levokomorové distenze při VA ECMO se v literatuře uvádí ve velmi širokém rozmezí mezi 12 a 68 % (Soleimani a Pae 2012, Distelmaier *et al.* 2020). Také naše studie s chronicky selhávající cirkulací prokazuje distenzi levé komory při středních a vyšších průtocích VA ECMO.

Systolický tlak krve v levé komoře byl při nejvyšším průtoku ECMO o 49 % vyšší než při nejnižším průtoku, EDP byl vyšší dokonce o 114 %. To může nepochybně přispívat ke stagnaci krve v plicním řečišti. Při každém kroku došlo ke zvýšení EDV a ještě více ESV. Situaci, kdy selhávající levá komora není schopna udržet tepový objem, odpovídá fakt, že i přesto, že se objem krve v levé komoře na konci diastoly zvýšil o 15 %, tepový objem se zvýšil pouze o 2 %. Autoři Soleimani a Pae (2012) uvádějí u kardiogenního šoku s těžkou systolickou dysfunkcí absenci systolické ejekce a zamezení otevírání aortální chlopně při vysokém průtoku VA ECMO. Nicméně v našich chronických experimentech byla i při nejvyšším stupni EBF ejekce zachována.

Index kontraktility ($dP/dt_{max}/EDV$) se postupně zvyšoval, ale změny nedosáhly statistické významnosti. Tepová práce levé komory (SW) stoupla o 32 %, do EBF 4 stoupla dokonce o 40 % a následně při posledním kroku nevýznamně poklesla, což souvisí nejspíše se snížením tepového objemu. Stejný trend změn SW zaznamenali také autoři studie Ostadal *et al.* (2015). Kromě toho, že zvýšený „afterload“ vedl v naší studii k distenzi levé komory, demonstruje kombinace zvýšené SW bez snížení $dP/dt_{max}/EDV$ vyšší nároky na energetickou spotřebu levé komory.

V žádném z našich experimentů nevedl vysoký „afterload“ ke vzniku klinicky patrného plicního edému. To mohlo být z části způsobeno tím, že byla podpora zavedena pouze krátkou dobu, anebo byly plicní změny běžnými klinickými metodami nedetekovatelné.

EIT pro hodnocení objemu tekutin v plicích

EIT má v klinické praxi využití při hodnocení plicní ventilace. Impedanční měření hrudníku a plic je ovlivňováno především změnou objemu plynu a tekutin. Změny, ke kterým dochází v důsledku dechového cyklu, jsou řádově vyšší než změny, ke kterým dochází při srdeční revoluci anebo při akumulaci tekutin při plicním edému.

Analýza impedančního signálu

Nejčastěji je rekonstrukce obrazu z EIT signálu založená na detekci specifických frekvencí a statistických metodách (Frerichs *et al.* 2017), výsledný obraz ale nemusí odpovídat skutečné anatomii plic. Naproti tomu izofázová analýza, kdy vyhledáme regiony se stejnou fází (Riedel *et al.* 2009, Graf a Riedel 2017), upravená naším vlastním algoritmem, umožňuje identifikovat region plic daleko přesněji.

Cílem naší práce bylo hodnocení změn objemu tekutin v plicích. Aby byl eliminován vliv hydratace a ventilace na EELI, byly objemy intravenózně podaných tekutin a ventilační parametry udržovány přísně konstantní. Pracovali jsme s objemově řízenou ventilací; dechový objem a PEEP se v průběhu protokolu neměnily.

I přesto došlo ke změnám statické plicní compliance (C_{stat}). Překvapivě se plicní compliance snížila brzy po napojení ECMO okruhu (ze 40 na 32 ml/cm H₂O), nejspíše v důsledku kontaktu cévního řečiště s mimotělním okruhem. Poklesla také během indukce srdečního selhání (z 32 na 25 ml/cm H₂O). Toto snížení mohlo být do jisté míry způsobeno vlastním srdečním selháním, ale i kombinací s dlouhodobou pozicí na zádech.

Ventilační parametry při zvyšování průtoku VA ECMO

Mechanická ventilace byla nastavena na protektivní režim, aby bylo eliminováno ventilátorem indukované plicní poškození a zároveň byla udržena oxygenace krve v plicích (Schmidt 2014, Lim *et al.* 2017).

U zdravé cirkulace v průběhu ECMO protokolu C_{stat} klesla o 1 ml/cm H₂O a střední tlak v dýchacích cestách (P_{mean}) se snížil o 0.9 cm H₂O. Snížení P_{mean} při současném snížení C_{stat} by mohlo být spojeno s poklesem objemu vzduchu v plicích. To by EELI mohlo ovlivnit směrem k nižším hodnotám. Takovéto změny jsme ale nepozorovali. Naopak, při zvyšujícím se průtoku EELI nesignifikantně rostla. To by mohlo odrážet dobrou srdeční kontraktilitu, případně výbornou autoregulaci oběhu.

Také v případě srdečního selhání se střední tlak v dýchacích cestách se zvýšením EBF snížil, a to o 1 cm H₂O. Překvapivě ale tato změna nebyla spojená se změnou statické plicní compliance. Úměrně s poklesem P_{mean} se tak

mohl snížit i objem vzduchu v plicích, nicméně změna byla tak malá, že by nemohla být jedinou příčinou měřeného poklesu plicní impedance.

Hodnocení elektrické impedanční tomografie

Vezmeme-li v úvahu, že byl kombinací frekvenční a fázové analýzy identifikován pouze funkční region plic a současně byl eliminován vliv ventilace a intravenózně podávaných tekutin, představuje snižující se elektrická impedance u modelu akutního srdečního selhání (o 2.6 % mezi EBF 1 a EBF 4) zvyšování objemu tekutin v plicích způsobené zvýšením „afterloadu“ levé komory (reprezentovaným zvýšením MAP o 44 %). Zvyšující se PCWP při současném významném snižování „preloadu“ intenzivním odsáváním žilní krve (snížení CVP o 32 %) jen potvrzuje hypotézu o zvyšování objemu tekutin v plicích.

Pro kontinuální hodnocení objemu tekutin je také využívána metoda transpulmonální termodiluce (TPTD – transpulmonary thermodilution) (Brown *et al.* 2013). Assaad *et al.* (2018) v „review“ porovnávají výhody a nevýhody dalších diagnostických metod s TPTD, která vykazuje vysokou citlivost. Avšak Sobota *et al.* (2019) demonstrovali, že TPTD není tak senzitivní jako EIT a nemusela by zachytit dočasné změny objemu tekutin, ke kterým v důsledku zvýšeného ECMO průtoku došlo. EIT by tak mohla reflektovat změny objemu tekutin v plicích ještě dříve, a umožňovala by vhodně upravovat terapii s cílem předcházet vzniku plicního edému.

Metody dekomprese levé komory

Na rozdíl od pumpy Impella, která čerpá krev aktivně vlastním pohonem z levé komory do aorty, plicnicová kanyla levou komoru „unloaduje“ nepřímo pomocí pumpy ECMO okruhu. Studie sledovala vliv současného použití obou metod s VA ECMO na práci levé komory. Pokusné skupiny se statisticky významně odlišovaly pouze ve vlivu na MPAP a SW.

Současné použití Impelly s VA ECMO způsobilo pokles pracovních tlaků i objemů levé komory: EDP o 38 %, EDV o 14 %, ESP o 16 % a ESV o 5 %. Tepová práce levé komory tak byla s Impellou významně nižší, než bez ní (o 55 %). Odsávání Impellou vedlo také ke snížení PCWP (o 17 %) za současně konstantního středního tlaku v plicní tepně. Celková práce levé komory reprezentovaná PVA klesla o 35 %.

Na druhou stranu využití plicnicové kanyly, která nasávala krev z plicní tepny (1.6 l/min), způsobilo významný pokles MPAP (o 49 %) a také výraznější pokles PCWP než u „ventingu“ Impellou. Metoda ale měla jen omezený vliv na parametry levé komory. EDP, EDV a ESP se téměř nezměnily, a ESV vzrostl o 5 %. I v případě tohoto nepřímého „ventingu“ jsme zaznamenali pokles SW o 31 % a PVA o 10 %.

Obě z porovnávaných metod vedly ke snížení PVA, která je úměrná spotřebě kyslíku myokardem ($PVA = SW + PE$). Zatímco SW kleslo v obou pokusných skupinách (u Impelly statisticky významně), vliv na PE byl odlišný. Ve skupině s Impellou klesla PE o 15 %, zatímco vliv na PE byl v případě plicnicové kanyly minimální (pokles o 1 %).

Použití „unloadingu“ pumpou Impella se tak zdá být efektivnější v ohledu na práci a tlakově-objemové parametry levé komory. „Unloading“ prostřednictvím plicnicové kanyly by zase mohl být, vzhledem k výraznějšímu snižování tlaku v plicní tepně a PCWP, vhodný u pacientů s plicní hypertenzí a se známkami plicního edému.

Závěr

Práce měla za cíl popsat patofyziologické mechanismy vedoucí ke vzniku plicního poškození při použití mimotělního krevního oběhu VA ECMO. Hypotézou bylo, že průtok mimotělní podporou zvyšuje „afterload“ levé komory, působí její distenzi a tlakové změny se následně přenáší i na venózní část plicní cirkulace.

Na modelu chronického srdečního selhání jsme potvrdili, že zvýšený „afterload“ při vyšších průtocích VA ECMO způsobuje distenzi levé komory srdeční a zvýší nároky na její práci. Měření na modelu akutního srdečního selhání pak ukázala, že vysoký „afterload“ levé komory způsobuje zvýšení objemu tekutin v plicích. K detekci změn objemu tekutin sloužila metoda elektrické impedanční tomografie. Impedanční signál byl matematicky analyzován fázovou a frekvenční filtrací tak, aby reflektoval pouze změny impedance plicní tkáně v tomografickém řezu. Při zvyšování průtoku mimotělním oběhem se u modelu zdravé cirkulace plicní impedance nezměnila, ale u modelu srdečního selhání významně klesala. Z těchto výsledků vyvozujeme, že průtok VA ECMO je v případě dysfunkční levé komory spojen se zvyšováním objemu tekutin v plicích a může tak přispívat k rozvoji plicního edému.

V průběhu experimentů bylo pracováno s objemově řízenou protektivní plicní ventilací tak, aby byla zachována oxygenace krve přitékající do levé komory a zároveň aby ventilace neovlivňovala elektrickou impedanci plicní tkáně. Pro pacienty léčené VA ECMO je v praxi strategie protektivní plicní ventilace vhodná z důvodu předcházení ventilací indukovanému poškození plic.

V poslední části práce byla srovnávána účinnost intervencí (ventovacích technik), které snižují zatížení levé komory a eventuálně mírní rozvoj plicního edému v souvislosti s průtokem VA ECMO. V případě levokomorové distenze se jako neúčinnější z použitých ventovacích technik zdá být implantace axiálního čerpadla Impella, které mělo v porovnání s „ventingem“ plicnicovou kanylou výraznější vliv na parametry i práci levé komory. „Venting“ prostřednictvím plicnicové kanyly zase oproti ostatním metodám významně snižoval plicnicový tlak, a tak by mohl být vhodnou alternativou u pacientů se současnou plicní hypertenzí.

Publikace autora

Publikace, které jsou podkladem dizertační práce

1. POPKOVA M, KURISCAK E, HALA P, JANAK D, TEJKL L, BELOHLAVEK J, OSTADAL P, NEUZIL P, KITTNAR O, MLCEK M: Increasing Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Flow Reduces Electrical Impedance of the Lung Regions in Porcine Acute Heart Failure. *Physiol Res* 69: 609-620, 2020. **IF 1.655**
2. HALA P, MLCEK M, OSTADAL P, POPKOVA M, JANAK D, BOUCEK T, LACKO S, KUDLICKA J, NEUZIL P, KITTNAR O: Increasing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation flow puts higher demands on left ventricular work in a porcine model of chronic heart failure. *J Transl Med* 18 (1): 75, 2020. **IF 4.541**
3. HALA P, MLCEK M, OSTADAL P, JANAK D, POPKOVA M, BOUCEK T, LACKO S, KUDLICKA J, NEUZIL P, KITTNAR O: Tachycardia-Induced Cardiomyopathy as a Chronic Heart Failure Model in Swine. *J Vis Exp* 132: 57030, 2018. **IF 1.184**
4. HALA P, MLCEK M, OSTADAL P, JANAK D, POPKOVA M, BOUCEK T, LACKO S, KUDLICKA J, NEUZIL P, KITTNAR O: Regional tissue oximetry reflects changes in arterial flow in porcine chronic heart failure treated with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Physiol Res* 65: S621-S631, 2016. **IF 1.461**
5. JANAK D, HALA P, MLCEK M, POPKOVA M, LACKO S, KUDLICKA J, KITTNAR O: Detection of microembolic signals in the common carotid artery using Doppler sonography in the porcine model of acute heart failure treated by veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Physiol Res* 66: S529-S536, 2017. **IF 1.324**

Publikace bez vztahu k tématu dizertační práce

1. HARTINGER JM, LUKAC P, MITAS P, MLCEK M, POPKOVA M, SUCHY T, SUPOVA M, ZAVORA J, ADAMKOVA V, BENAKOVA H, SLANAR O, SIMA M, BARTOS M, CHLUP H, GRUS T: Vancomycin-releasing cross-linked collagen sponges as wound dressings. *Bosn J Basic Med Sci*, 2019. **IF 1.940**

2. MLCEK M, BELOHLAVEK J, HUPTYCH M, BOUCEK T, BELZA T, LACKO S, KRUPICKOVA P, HRACHOVINA M, POPKOVA M, NEUZIL P, KITTNAR O: Head-up tilt rapidly compromises hemodynamics in healthy anesthetized swine. *Physiol Res* 64: S677-683, 2015. **IF 1.643**
3. KITTNAR O, RIEDLBAUCHOVA L, ADLA T, SUCHANEK V, TOMIS J, LOZEK M, VALERIANOVA A, HRACHOVINA M, POPKOVA M, VESELKA J, JANOUSEK J, LHOTSKA L: Outcome of resynchronization therapy on superficial and endocardial electrophysiological findings. *Physiol Res* 67: S601-S610, 2018. **IF 1.324**
4. LACKO S, MLCEK M, HALA P, POPKOVA M, JANAK D, HRACHOVINA M, KUDLICKA J, HRACHOVINA V, OSTADAL P, KITTNAR O: Severe acute heart failure - experimental model with very low mortality. *Physiol Res* 67: 555-562, 2018. **IF 1.324**
5. LUKÁČ P, HARTINGER JM, MLČEK M, POPKOVÁ M, SUCHÝ T, ŠUPOVÁ M, ZÁVORA J, ADÁMKOVÁ V, BENÁKOVÁ H, SLANAŘ O, BARTOŠ M, CHLUP H, LAMBERT L, GRUS T: A novel gentamicin-releasing wound dressing prepared from freshwater fish *Cyprinus carpio* collagen cross-linked with carbodiimide. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers* 34: 246-262, 2019. **IF 1.598**

Přehled literatury

1. ABRAMS D, BRODIE D: The clinical management of patients on partial/total extracorporeal support. *Curr Opin Crit Care* **22**: 73-79, 2016.
2. ADLER A, AMYOT R, GUARDO R, BATES JH, BERTHIAUME Y: Monitoring changes in lung air and liquid volumes with electrical impedance tomography. *J Appl Physiol* (1985) **83**: 1762-1767, 1997.
3. ASSAAD S, KRATZERT WB, SHELLEY B, FRIEDMAN MB, PERRINO A, JR.: Assessment of Pulmonary Edema: Principles and Practice. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **32**: 901-914, 2018.
4. BACHMANN MC, MORAIS C, BUGEDO G, BRUHN A, MORALES A, BORGES JB, COSTA E, RETAMAL J: Electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* **22**: 263, 2018.
5. BECHER T, WENDLER A, EIMER C, WEILER N, FRERICHS I: Changes in Electrical Impedance Tomography Findings of ICU Patients during Rapid Infusion of a Fluid Bolus: A Prospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med* **199**: 1572-1575, 2019.
6. BORGES JB, SUAREZ-SIPMANN F, BOHM SH, TUSMAN G, MELO A, MARIPUU E, SANDSTROM M, PARK M, COSTA EL, HEDENSTIERNA G, AMATO M: Regional lung perfusion estimated by electrical impedance tomography in a piglet model of lung collapse. *J Appl Physiol* (1985) **112**: 225-236, 2012.
7. BOULATE D, LUYT C-E, POZZI M, NICULESCU M, COMBES A, LEPRINCE P, KIRSCH M: Acute lung injury after mechanical circulatory support implantation in patients on extracorporeal life support: an unrecognized problem†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* **44**: 544-550, 2013.
8. BROWER RG, MATTHAY MA, MORRIS A, SCHOENFELD D, THOMPSON BT, WHEELER A: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **342**: 1301-1308, 2000.
9. BROWN LM, CALFEE CS, HOWARD JP, CRAIG TR, MATTHAY MA, MCAULEY DF: Comparison of the thermolulution measured extravascular lung water with chest radiographic assessment of pulmonary oedema in patients with acute lung injury. *Ann Intensive Care* **3**: 25, 2013.
10. BURKHOF D, SAYER G, DOSHI D, URIEL N: Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol* **66**: 2663-2674, 2015.
11. CHENEY M, ISAACSON D, NEWELL JC: Electrical Impedance Tomography. *Society for Industrial and Applied Mathematics* **41**: 85-101, 1999.
12. CHUNG M SA, CARLESE A: Monitoring of the Adult Patient on Venoaerterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *The Scientific World Journal*, 2014.
13. COMBES A, LEPRINCE P, LUYT CE, BONNET N, TROUILLET JL, LEGER P, PAVIE A, CHASTRE J: Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med* **36**: 1404-1411, 2008.
14. COWIE MR: Essentials of Heart Failure. *Oxford, UK*, John Wiley & Sons Inc, 2013.
15. DISTELMAIER K, WIEDEMANN D, LAMPICHLER K, TOTHD, GALLI L, HABERL T, STEINLECHNER B, HEINZ G, LAUFER G, LANG IM, GOLIASCH G, SPEIDL WS: Interdependence of VA-ECMO output, pulmonary congestion and outcome after cardiac surgery. *Eur J Intern Med*, 2020.
16. FRERICHS I, AMATO MB, VAN KAAM AH, TINGAY DG, ZHAO Z, GRYCHTOL B, BODENSTEIN M, GAGNON H, BOHM SH, TESCHNER E, STENQVIST O, MAURI T, TORSANI V, CAMPOROTA L, SCHIBLER A, WOLF GK, GOMMERS D, LEONHARDT S, ADLER A, GROUP TS: Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. *Thorax* **72**: 83-93, 2017.
17. FUHRMAN P, HERNAN L, ROTTA A: Pathophysiology of Cardiac Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Artificial Organs* **23**: 966-969, 1999.
18. GRAF M, RIEDEL T: Electrical impedance tomography: Amplitudes of cardiac related impedance changes in the lung are highly position dependent. *PLoS One* **12**: e0188313, 2017.
19. GRANT CA, PHAM T, HOUGH J, RIEDEL T, STOCKER C, SCHIBLER A: Measurement of ventilation and cardiac related impedance changes with electrical impedance tomography. *Crit Care* **15**: R37, 2011.
20. HALA P, MLCEK M, OSTADAL P, JANAK D, POPKOVA M, BOUCEK T, LACKO S, KUDLICKA J, NEUZIL P, KITTNAR O: Tachycardia-Induced Cardiomyopathy As a Chronic Heart Failure Model in Swine. *J Vis Exp*, 2018.
21. HALA P, MLCEK M, OSTADAL P, POPKOVA M, JANAK D, BOUCEK T, LACKO S, KUDLICKA J, NEUZIL P, KITTNAR O: Increasing venoaerterial extracorporeal membrane oxygenation flow puts higher demands on left ventricular work in a porcine model of chronic heart failure. *J Transl Med* **18**: 75, 2020.
22. HALA P, MLČEK M, OŠTÁDAL P, POPKOVÁ M, JANÁK D, BOUČEK T, LACKO S, KUDLIČKA J, NEUŽIL P, KITTNAR O: Increasing venoaerterial extracorporeal membrane oxygenation flow puts higher

- demands on left ventricular work in a porcine model of chronic heart failure. *Journal of Translational Medicine* **18**: 75, 2020.
23. ISHIKAWA K, AGUERO J, TILEMANN L, LADAGE D, HAMMOUDI N, KAWASE Y, SANTOS-GALLEGO CG, FISH K, LEVINE RA, HAJJAR RJ: Characterizing preclinical models of ischemic heart failure: differences between LAD and LCx infarctions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **307**: H1478-1486, 2014.
 24. LEQUIER L, LORUSSO R, MACLAREN G, PEEK G, BROHAN TV: Extracorporeal Life Support: The ELSO Red Book. ELSO, 2017.
 25. LI X, SHAO D, WANG G, JIANG T, WU H, GU B, CAO K, ZHANG J, QI L, CHEN Y: Effects of different LAD-blocked sites on the development of acute myocardial infarction and malignant arrhythmia in a swine model. *J Thorac Dis* **6**: 1271-1277, 2014.
 26. LIM HS, HOWELL N, RANASINGHE A: Extracorporeal Life Support: Physiological Concepts and Clinical Outcomes. *J Card Fail* **23**: 181-196, 2017.
 27. MAKDISI G, WANG IW: Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis* **7**: E166-176, 2015.
 28. MALMIVUO J, PLONSEY R (1995). Impedance Tomography. Bioelectromagnetism : Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields Oxford/New York, Oxford University Press: 559-567.
 29. MOUDGIL R, MICHELAKIS ED, ARCHER SL: Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* (1985) **98**: 390-403, 2005.
 30. NGUYEN DT, JIN C, THIAGALINGAM A, MCEWAN AL: A review on electrical impedance tomography for pulmonary perfusion imaging. *Physiol Meas* **33**: 695-706, 2012.
 31. OSTADAL P, MLCZEK M, KRUGER A, HALA P, LACKO S, MATES M, VONDRAKOVA D, SVOBODA T, HRACHOVINA M, JANOTKA M, PSOTOVA H, STRUNINA S, KITTNAR O, NEUZIL P: Increasing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation flow negatively affects left ventricular performance in a porcine model of cardiogenic shock. *J Transl Med* **13**: 266, 2015.
 32. PETRONI T, HARROIS A, AMOUR J, LEBRETON G, BRECHOT N: Intra-Aortic Balloon Pump Effects on Macrocirculation and Microcirculation in Cardiogenic Shock Patients Supported by Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Critical Care Medicine* **42**: 2075-2082, 2014.
 33. RAO P, KHALPEY Z, SMITH R, BURKHOFF D, KOCIOL RD: Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest. *Circ Heart Fail* **11**: e004905, 2018.
 34. RIEDEL T, KYBURZ M, LATZIN P, THAMRIN C, FREY U: Regional and overall ventilation inhomogeneities in preterm and term-born infants. *Intensive Care Med* **35**: 144-151, 2009.
 35. ROUMY A, LIAUDET L, RUSCA M, MARCUCCI C, KIRSCH M: Pulmonary complications associated with veno-arterial extra-corporeal membrane oxygenation: a comprehensive review. *Crit Care* **24**: 212, 2020.
 36. SCHMIDT M: Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care* **18**, 2014.
 37. SCHMITTO JD, MOKASHI SA, LEE LS, POPOV AF, COSKUN KO, SOSSALLA S, SOHNS C, BOLMAN RM, 3RD, COHN LH, CHEN FY: Large animal models of chronic heart failure (CHF). *J Surg Res* **166**: 131-137, 2011.
 38. SEO T, ITO T, IIO K, KATO J, TAKAGI H: Experimental study on the hemodynamic effects of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation with an automatically driven blood pump on puppies. *Artif Organs* **15**: 402-407, 1991.
 39. SIDEBOTHAM D, ALLEN S, MCGEORGE A, BECA J: Catastrophic left heart distension following initiation of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in a patient with mild aortic regurgitation. *Anaesth Intensive Care* **40**: 568-569, 2012.
 40. SOBOTA V, MÜLLER M, ROUBÍK K: Intravenous administration of normal saline may be misinterpreted as a change of end-expiratory lung volume when using electrical impedance tomography. *Scientific Reports* **9**: 5775, 2019.
 41. SOLEIMANI B, PAE WE: Management of Left Ventricular Distension During Peripheral Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock. *Perfusion* **27**: 326-331, 2012.
 42. SPANNBAUER A, TRAXLER D, ZLABINGER K, GUGERELL A, WINKLER J, MESTER-TONCZAR J, LUKOVIC D, MULLER C, RIESENHUBER M, PAVO N, GYONGYOSI M: Large Animal Models of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFREF). *Front Cardiovasc Med* **6**: 117, 2019.
 43. VARDI A, JESSEN ME, CHAO RY, BRINK LW, LEVIN DL, JOHNSON RL: Effect of extracorporeal membrane oxygenation flow on pulmonary capillary blood flow. *Crit Care Med* **23**: 726-732, 1995.
 44. YARBROUGH WM, SPINALE FG: Large animal models of congestive heart failure: a critical step in translating basic observations into clinical applications. *J Nucl Cardiol* **10**: 77-86, 2003.