



UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta

MVDr. Michaela Popková

Fyziologický ústav

**Patofyziologie plicního poškození v podmínkách
hemodynamických podpor**

Pulmonary pathophysiology during circulatory support

Dizertační práce

Školitel:

MUDr. Mikuláš Mlček, Ph.D.

Doktorský studijní program v biomedicině

Fyziologie a patofyziologie člověka

Praha, 2020

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V dne

Podpis

Identifikační záznam:

POPKOVÁ, Michaela. *Patofyziologie plicního poškození v podmínkách hemodynamických podpor. [Pulmonary pathophysiology during circulatory support]*. Praha, 2020. 93 stran, 4 přílohy. Dizertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Fyziologický ústav.
Vedoucí práce: MLČEK, Mikuláš.

Obsah

1 Úvod	9
1.1 Srdeční selhání	9
1.1.1 Akutní srdeční selhání	10
1.1.2 Chronické srdeční selhání	10
1.2 Plicní edém	11
1.2.1 Starlingovy síly v plicních kapilárách	11
1.2.2 Patofyziologie plicního edému	11
1.2.3 Kardiogenní plicní edém	12
1.3 Terapie pacientů se srdečním selháním	12
1.4 Hemodynamické podpory	12
1.4.1 Technika zavedení a funkce ECMO	13
1.4.2 Dodávka kyslíku do tkání a indikace VA ECMO	14
1.4.3 Perfúze myokardu a práce levé komory srdeční	15
1.4.4 Patofyziologie a komplikace VA ECMO	17
1.4.5 Plicní edém při VA ECMO	17
1.4.6 Terapie plicního edému a levokomorové distenze	19
1.4.7 Metody dekomprese levé komory	20
1.5 Elektrická impedanční tomografie	22
2 Hypotézy a cíle	25
2.1 Hypotézy popisující patofyziologii vzniku plicního edému při VA ECMO	25
2.2 Cíle práce	25
3 Metody	27
3.1 Animální model	27
3.2 Anesteziologický protokol	28
3.3 Experimentální příprava a monitorace	28
3.4 Modely srdečního selhání	30
3.4.1 Model akutního srdečního selhání	30
3.4.2 Model chronického srdečního selhání	31
3.5 Postupy napojení mimotělní podpory oběhu	32
3.5.1 ECMO protokol zdravé cirkulace a modelu akutního srdečního selhání	33
3.5.2 ECMO protokol modelu chronického srdečního selhání	34
3.5.3 ECMO protokoly s ventovacími technikami	35
3.6 Vyhodnocování měřených parametrů	38
3.6.1 Analýza parametrů práce levé komory	38
3.6.2 Elektrická impedanční tomografie	38
3.7 Statistické zpracování dat	40
4 Výsledky	41
4.1 Studie sledující vliv VA ECMO na hemodynamiku a elektrickou impedanci plic u zdravé cirkulace a modelu akutního srdečního selhání	41
4.1.1 Vliv VA ECMO na hemodynamiku zdravé cirkulace	42

4.1.2	Vliv VA ECMO na ventilační parametry zdravé cirkulace.....	42
4.1.3	Vliv VA ECMO na elektrickou impedanci plic zdravé cirkulace.....	42
4.1.4	Vliv VA ECMO na hemodynamiku akutně selhávající cirkulace	45
4.1.5	Vliv VA ECMO na ventilační parametry akutně selhávající cirkulace	45
4.1.6	Vliv VA ECMO na elektrickou impedanci plic akutně selhávající cirkulace	45
4.2	Studie sledující vliv VA ECMO na chronicky selhávající cirkulaci.....	48
4.2.1	Vliv VA ECMO na hemodynamiku a oxygenaci.....	48
4.2.2	Vliv VA ECMO na parametry levé komory.....	48
4.3	Studie sledující vliv VA ECMO a souběžně použitých ventovacích technik	53
4.3.1	Vliv VA ECMO na hemodynamiku a elektrickou impedanci u akutního srdečního selhání po provedení mezisíňové septostomie	53
4.3.2	Vliv „unloadingu“ levé komory pomocí transaortální pumpy Impella nebo plicnicové kanyly na hemodynamiku a práci levé komory	56
5	Diskuze	61
5.1	Vliv mimotělní membránové oxygenace na zdravou cirkulaci.....	61
5.2	Modely srdečního selhání	62
5.2.1	Charakteristika modelu akutního srdečního selhání	63
5.2.2	Charakteristika modelu chronického srdečního selhání.....	63
5.3	Vliv VA ECMO na akutně selhávající cirkulaci.....	64
5.4	Vliv VA ECMO na chronicky selhávající cirkulaci	65
5.5	Vliv VA ECMO na práci levé komory	65
5.6	Porovnání saturačních parametrů mezi akutním a chronickým srdečním selháním	66
5.7	Elektrická impedanční tomografie pro hodnocení tekutin v plicích	67
5.7.1	Analýza impedančního signálu	68
5.7.2	Korelace plicní impedance u zdravé cirkulace	68
5.7.3	Korelace plicní impedance u srdečního selhání	69
5.7.4	Hodnocení elektrické impedanční tomografie	69
5.7.5	Efekt hydratace na změny plicní impedance	70
5.7.6	Klinické možnosti hodnocení množství tekutin v plicích	70
5.8	Hodnocení vlivu mezisíňové septostomie na hemodynamiku a elektrickou impedanci plic.....	70
5.9	Hodnocení vlivu Impelly a „ventingu“ plicnicovou kanylou na parametry levé komory.....	71
6	Závěr.....	75
7	Abstrakt.....	77
8	Abstract	79
9	Publikace autora.....	81
9.1	Publikace, které jsou podkladem dizertační práce	81
9.2	Publikace bez vztahu k tématu dizertační práce	81
10	Použitá literatura.....	83
11	Přiložené publikace	93

Seznam zkratek

ACT	activated clotting time – aktivovaný koagulační čas
CCO	continuous cardiac output – kontinuální srdeční výdej
CVP	central venous pressure – centrální žilní tlak
DO ₂	dodávka kyslíku do tkání
EBF	extracorporeal blood flow – průtok mimotělním oběhem
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation – mimotělní membránová oxygenace
EDP	end-diastolic pressure – končený diastolický tlak
EDV	end-diastolic volume – končený diastolický objem
EELI	end-expiratory lung impedance – elektrická impedance na konci výdechu
EIT	elektrická impedanční tomografie
ELSO	Extracorporeal Life Support Organisation
etCO ₂	end-tidal CO ₂ – parciální tlak oxidu uhličitého na konci výdechu
FiO ₂	fraction of inspired oxygen – frakce kyslíku ve vdechované směsi
GIT	gastrointestinální trakt
IABP	intra-aortic balloon counterpulsation – intraaortální balónková kontrapulzace
IM, IV, PO	intramuskulární, intravenózní, perorální
Impella	transaortální axiální pumpa
LVAD	left ventricular assist device – levokomorová podpora
MAP	mean arterial pressure – střední tlak v artérii
MPAP	mean pulmonary arterial pressure – střední tlak v plicní tepně
MVO ₂	myocardial oxygen consumption – spotřeba kyslíku myokardem
NIRS	near-infrared spectroscopy
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure – plicnicový tlak v zaklínění
PE	myocardial potential energy – potenciální energie myokardu
PEEP	positive end-expiratory pressure – pozitivní end-expirační tlak
PI	index pulzatility
P _{mean}	střední tlak v dýchacích cestách
PVA	pressure-volume area
RIA	ramus interventricularis anterior
rSO ₂	regionální tkáňová oxymetrie
SaO ₂	saturace arteriální krve kyslíkem
SEM	standard error of mean – střední chyba průměru
SIRS	systemic inflammatory response syndrome – systémová zánětlivá odpověď
SV	stroke volume – tepový objem
SvO ₂	mixed venous blood saturation – saturace smíšené venózní krve kyslíkem
SW	stroke work – tepová práce
VA, VV	veno-arteriální, veno-venózní
VAD	ventricular assist device – komorová podpora
ΔZ	změna plicní impedance

1 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, který spočívá v kombinaci zdravého životního stylu, medikace léčiv a přístrojové léčby. Nezřídka tito pacienti vyžadují také hospitalizaci. I přes vhodně zvolenou terapii však může srdeční selhání dále postupovat a negativně ovlivňovat délku života pacientů. V případech, kdy konvenční terapie selhává, mohou dočasně nahradit funkci srdce hemodynamické podpory oběhu.

V terapii pacientů s akutním srdečním selháním mají hemodynamické podpory své místo již více než 60 let. V posledních 20 letech se spektrum využitelnosti oběhových podpor výrazně rozšířilo, a to jak v souvislosti s rozvojem nových technologií, tak zvládnutím rychlého a minimálně invazivního perkutánního zavedení systému bez nutnosti hrudní operace. Se širším spektrem indikací a využitím i u méně rizikových pacientů se stále častěji diskutují komplikace spojené s využíváním cirkulačních podpor.

ECMO (extrakorporální membránová oxygenace) je typ oběhové podpory, který umožňuje náhradu systémové cirkulace i plicních funkcí. Podle registru mezinárodní organizace Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) se počet pacientů, u kterých bylo použito ECMO, každým rokem zvyšuje. V roce 2019 bylo ECMO použito ve více než 15000 případech. Z toho většinu tvořili pediatričtí a neonatální pacienti, avšak vzrůstající tendenci má zvláště využití u dospělých pacientů (Thiagarajan *et al.* 2017, Elso 2018, 2019).

1.1 Srdeční selhání

Základními předpoklady fyziologické funkce oběhového systému je dodávat tkáním dostatečné množství oxygenované krve pro udržení aktuálních metabolických nároků. Pojem srdeční selhání označuje situaci, kdy srdce nedokáže udržet minutový srdeční výdej (CO – cardiac output) přiměřený metabolickým potřebám tkání (Ošťádal a Vízek 2005, Hall 2011). Je to komplexní klinický syndrom způsobený strukturálním a funkčním narušením plnění a vyprazdňování srdce (Douglas *et al.* 2019), které způsobí redukci minutového srdečního výdeje a/nebo zvýšení krevních tlaků v srdci (Ponikowski Piotr *et al.* 2016).

Výkonnost srdce můžeme vyjádřit pomocí minutového srdečního výdeje. Je to množství krve protékající systémovým krevním řečištěm v průběhu jedné minuty, které je dáno tepovým objemem (SV – stroke volume) a srdeční frekvencí (Ošťádal a Vízek 2005).

Tepový objem je množství krve vypuzené do aorty jedním srdečním stahem. Je určován výší „preloadu“ (dán napětím vláken komorového myokardu na konci diastoly) a „afterloadu“ (napětí komorového myokardu během systoly), úrovní srdeční kontraktility (schopnost myokardu se stáhnout, inotropie), frekvencí stahů a jejich synchronicitou. Za fyziologické situace závisí tepový objem na „afterloadu“ jen málo. Při poruše systolické funkce se však komora stává „afterload dependentní“ a zvýšení tlaku v aortě významně snižuje tepový objem a zvyšuje tlak v levé síni (Ošťádal a Vízek 2005).

1.1.1 Akutní srdeční selhání

Pod pojmem akutní srdeční selhání rozumíme náhlý pokles srdečního výdeje, který nedokáže zajistit aktuální potřeby organismu a jehož důsledkem může být rychlý pokles arteriálního tlaku krve a městnání krve před levou (kongesce až edém plic) nebo pravou (systémové městnání) komorou. Ten může být způsoben extrémními změnami srdeční frekvence, poklesem inotropie, poruchou plnění komor nebo zvýšením cévní rezistence, proti které se srdce nedokáže vyprázdnit (Ošťádal a Vízek 2005).

Pro stavy s velmi závažným poklesem srdečního výdeje je využíván pojem kardiogenní šok (Ošťádal a Vízek 2005). Srdce nedokáže i přes dostatečné plnění komor udržet minutový srdeční výdej nutný pro pokrytí energetických nároků myokardu a dochází k prohloubení srdeční dysfunkce a uspišení cirkulačního kolapsu (Hall 2011). Patofyziologie kardiogenního šoku nemusí mít svůj původ pouze v akutním srdečním selhání, ale může být také konečným důsledkem pokročilého chronického srdečního selhání (Ponikowski Piotr *et al.* 2016). Vhodným léčebným postupem je sice možné cirkulační kolaps zlepšit, ale i přes adekvátní terapeutický přístup je prognóza pacientů s kardiogenním šokem nepříznivá (Hall 2011, Douglas *et al.* 2019).

1.1.2 Chronické srdeční selhání

K chronickému srdečnímu selhání vede dlouhodobé tlakové nebo objemové přetížení srdce. Jako odpověď na iniciální snížení výkonnosti srdce jsou aktivovány kompenzační mechanismy, které pomáhají udržet krevní cirkulaci (průtok a tlak krve) na konstantní úrovni. Významnou roli hrají při rozvoji chronického srdečního selhání zvláště neurohumorální regulace, které umožňují udržet dlouhodobě konstantní srdeční výdej (Floras 2009). Nicméně pokud stav dále progreduje, vedou ke zvýšeným nárokům na myokard, čímž přispívají k rychlejší progresi onemocnění (Ošťádal a Vízek 2005, Cowie 2013).

Kompenzační mechanismy vedou také ke zvyšování tlaku krve v žilách, zvyšování objemu cirkulující krve a při levostranném srdečním selhání ke zvyšování tlaku v levé komoře na konci diastoly (EDP – end-diastolic pressure). Tento tlak se propaguje přes levou síň do plicních vén a kapilár, zvyšuje v plicních kapilárách filtrační tlak a predisponuje ke vzniku kongestivního srdečního selhání a plicního edému (Nečas *et al.* 2005, Hall 2011).

1.2 Plicní edém

Plicní edém je definován jako zvýšení objemu tekutiny v extravaskulárním prostoru plic (intersticiium nebo intersticiium a alveolární prostor) (Nečas *et al.* 2005, Ošťádal a Vízek 2005).

1.2.1 Starlingovy síly v plicních kapilárách

Pohyb tekutiny přes stěnu plicních kapilár je zajišťován stejně jako v systémovém řečišti Starlingovými silami:

$$V = K \times (P_k - P_i + \Pi_i - \Pi_k)$$

Jednotlivé hodnoty se ale odlišují v závislosti na konkrétní tkáni. Pro plicní kapiláry platí: V je objem tekutiny, který se přesune přes kapilární stěnu, K (filtrační koeficient) je konstanta určující propustnost stěny kapiláry (ovlivněna plochou kapilár a jejich permeabilitou), P_k je hydrostatický tlak krve v plicní kapiláře ($\sim +7$ mm Hg), P_i hydrostatický tlak intersticiální tekutiny (~ -8 mm Hg), Π_i onkotický tlak intersticiální tekutiny ($\sim +14$ mm Hg) a Π_k onkotický tlak plazmy ($\sim +28$ mm Hg) (Hall 2011). Za fyziologické situace jsou tyto faktory v rovnováze a množství tekutiny, které přestoupí přes plicní endotel, je minimální (10-20 ml/hod). Vzhledem k tomu, že plicemi za jednu hodinu proteče asi 150 litrů plazmy, je to pouze 0.01 % z celkového objemu plazmy a toto množství je bez obtíží odstraňováno lymfatickým systémem, jehož cévy jsou přítomny perikapilárně v těsné blízkosti alveolů (Nečas *et al.* 2005, Ošťádal a Vízek 2005, Hall 2011).

1.2.2 Patofyziologie plicního edému

Ke vzniku plicního edému může dojít, pokud je některý z výše uvedených faktorů (permeabilita endotelu nebo epitelu, hydrostatické tlaky, onkotické tlaky, lymfatická drenáž) v nerovnováze (Hall 2011). Dle příčiny vzniku plicního edému jej dělíme na kardiogenní a nekardiogenní (Ošťádal a Vízek 2005). Dle rozsahu rozlišujeme intersticiální a alveolární plicní edém (Nečas *et al.* 2005).

Vzhledem k určité propustnosti endotelu plicních kapilár pro proteiny je při vzestupu hydrostatického tlaku krve v plicních cévách přechod tekutiny z intravaskulárního do intersticiálního prostoru snazší než v cévách systémového řečiště. Naopak alveolární epitel je pro bílkoviny nepropustný, a bílkoviny tak v intersticiu představují osmotickou sílu bránící přestupu tekutiny do alveolů. Tomu současně napomáhá i více negativní hydrostatický tlak v intersticiu. Zaplavení alveolů tekutinou je proto pozdějším a závažným nálezem (Nečas *et al.* 2005, Ošťádal a Vízek 2005, Hall 2011).

1.2.3 Kardiogenní plicní edém

Kardiogenní plicní edém je edém vzniklý změnami hydrostatického nebo onkotického tlaku. Nejčastější formou plicního edému je edém způsobený zvýšením hydrostatického tlaku krve se současným zvýšením tlaku v levé síni při srdeční nedostatečnosti. Tlak v levé síni u zdravého člověka nepřesahuje 6 mm Hg. Při selhání funkce levé komory nebo při závažné mitrální insuficienci se zvýší tlak v levé síni, následně v plicních kapilárách, a zvýšení nad 30 mm Hg může vést až k plicnímu edému. V případě chronického stavu (více než 2 týdny) je tolerance díky kompenzačním mechanismům a lepší drenáži lymfatickým systémem vyšší (Hall 2011).

1.3 Terapie pacientů se srdečním selháním

Akutní srdeční selhání je urgentní stav, který vyžaduje okamžitou terapii. Ta je založena na oxygenoterapii a konzervativní terapii vedoucí k udržení srdečního výdeje. Pro redukci objemového přetížení se aplikují diuretika, pro redukci „preloadu“ léky s vazodilatačním efektem. Jestliže je pacient prezentován se závažnou tkáňovou hypoperfúzí a hypotenzí (typicky kardiogenní šok), je třeba doplnit terapii o inotropika a vazopresory. Výrazné zvýšení krevního tlaku ale zvyšuje „afterload“ levé komory a použití vazopresorů tak může současně zvyšovat energetické nároky myokardu a prohlubovat srdeční nedostatečnost (Fuhrman *et al.* 1999, Cowie 2013).

V případech, kdy srdeční selhání dále progreduje a konvenční terapie selhává, je možné využít implantovatelné pomůcky nebo mimotělní hemodynamické podpory.

1.4 Hemodynamické podpory

V současné době existuje několik typů mechanických podpor. Nejdéle a donedávna nejčastěji používaným typem podpory je intraaortální balónková kontrapulzace (IABP).

Využívá se především u šokových stavů po kardiotoronii, při akutním infarktu myokardu nebo před katetrizační léčbou koronárních tepen (Kettner 2004). Uplatní se také v kombinaci s jinými podpůrnými systémy (Petroni *et al.* 2014). Další skupinou jsou mechanické podpory (VAD – ventricular assist device) podporující nebo nahrazující funkci jedné nebo obou srdečních komor. Různá schémata zapojení dávají možnost pravokomorové (RVAD), levokomorové (LVAD) nebo oboustranné (BiVAD) podpory.

Samostatně stojící mimotělní membránová oxygenace je krátkodobou cirkulační podporou. Extrakorporální membránová oxygenace (ECMO) je ověřenou metodou v léčbě těžkého respiračního anebo kardiálního selhání jak v pediatrické, tak dospělé intenzivní péči (Bělohlávek J 2010). Poskytuje čas k překlenutí k uzdravení, k implantaci trvalé podpory, k orgánové transplantaci nebo k rozhodnutí o dalším postupu léčby (Ošťádal P 2012, Makdisi a Wang 2015, Ostadal *et al.* 2018).

Existují dvě základní možnosti zapojení ECMO. První je veno-arteriální ECMO (VA ECMO), které podporuje jak plicní, tak systémový oběh, druhou je veno-venózní ECMO (VV ECMO), které podporuje pouze funkce plic. U neonatálních pacientů je nejčastěji používáno VV ECMO při léčbě respirační insuficience, u pediatrických a dospělých pacientů jsou využívány v podobném rozsahu obě metody (Thiagarajan *et al.* 2017). Naše práce je zaměřena na VA ECMO s kardiovaskulární indikací.

1.4.1 Technika zavedení a funkce ECMO

Periferní ECMO je minimálně invazivní metoda, při které se kanyly zavádí perkutánně. V kardiologických indikacích je používáno hlavně veno-arteriální ECMO. Principem je odsávání venózní krve pomocí dlouhé kanyly zavedené přes *vena femoralis* nebo *vena jugularis* do pravé síně. V případech nedostatečného průtoku přes ECMO je možné využít oba přístupy současně. Odsávaná krev je centrifugální mimotělní krevní pumpou poháněná do membránového oxygenátoru, oxygenována a oxid uhličitý je eliminován, a okysličená krev se navrácí cestou perkutánně zavedené kanyly nejčastěji do femorální tepny do aorty (veno-arteriální zapojení). Míra oxygenace krve v oxygenátoru je určena rychlostí krevního průtoku a dodávkou kyslíku. Zvýšením průtoku plynů přes směšovač plynů docílíme vyššího difúzního gradientu pro oxid uhličitý a tím zvýšené eliminace CO₂ (Ošťádal P 2012, Chung M 2014, Shekar *et al.* 2014, Makdisi a Wang 2015, Lequier *et al.* 2017).

Průtok krve přes ECMO je regulovaný nastavením otáček krevní pumpy na řídicí konzoli. Minutový průtok je závislý především na velikostech nasávací (20-28 F) a výpustní (15-23 F) kanyly, žilním návratu a na arteriální rezistenci (Ošťádal P 2012, Shekar *et al.* 2014,

Makdasi a Wang 2015, Ostadal *et al.* 2018). Ke snížení průtoku krve přes ECMO může vést hypovolémie, zvýšená systémová cévní rezistence a zvýšený střední arteriální tlak („afterload“). Průtok krve musí být dostatečně vysoký na to, aby byl zajištěn adekvátní perfúzní tlak a dostatečná výměna dýchacích plynů, nicméně musí být udržen i „preload“ a výdej levé komory. Ve většině případů je udržován průtok krve mimotělním oběhem 50-100 ml/kg/min (Chung M 2014, Ostadal *et al.* 2018).

1.4.2 Dodávka kyslíku do tkání a indikace VA ECMO

Jednou ze základních funkcí kardiovaskulárního systému je dopravit ke tkáním substráty potřebné pro metabolismus tkání a odstranit odpadní produkty látkové přeměny. Hodnota metabolického obratu je nejčastěji vztahována ke spotřebě kyslíku (VO_2). Zvýšení dodávky kyslíku do tkání (DO_2) je velmi dobře regulováno změnou srdečního výdeje (CO) prostřednictvím komplexní nervové a hormonální regulace.

Kyslík se v krvi vyskytuje ve formě navázané na hemoglobin (naprostá většina) a ve formě fyzikálně rozpuštěné. Obvykle je využívána metoda měření parciálního tlaku fyzikálně rozpuštěného kyslíku (paO_2), který lze stanovit pomocí analyzátoru krevních plynů. DO_2 pak můžeme vypočítat pomocí rovnice:

$$DO_2 = CO \times [Hb \times 1,34 \times SaO_2 + paO_2 \times 0,03]$$

V klidu je využito asi 20-25 % kyslíku dopraveného do tkání. Poměr $DO_2:VO_2$ je fyziologicky 5:1 (20 % extrakce kyslíku) a organismus dokáže velmi dobře tolerovat i 50 % extrakci kyslíku (2:1). Dalším snižováním poměru už ale není schopen zajistit dostatek kyslíku pro oxidativní metabolismus tkání a musí být více zapojen metabolismus anaerobní se zvýšenou produkcí laktátu, systémovou hypoxií a acidózou, vedoucí až ke kardiovaskulárnímu a metabolickému kolapsu (Lequier *et al.* 2017, Bartlett 2020).

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 (vysoký tlak v plicích, vysoká frakce kyslíku ve vdechované směsi, vysoké dávky léků) (Lequier *et al.* 2017).

VA ECMO je využíváno hlavně pro zlepšení systémového oběhu, nicméně tím, že v mimotělním oběhu dochází k oxygenaci krve a k eliminaci oxidu uhličitého, podporuje i respirační funkce (Abrams D 2014). Mezi nejčastější indikace u dospělých pacientů patří kardiogenní šok (Combes *et al.* 2008, Ostadal *et al.* 2018) a kardiopulmonální resuscitace

(Thiagarajan *et al.* 2017, Elso 2018, 2019). Obecně jsou to stavy nereagující na konvenční léčbu. Typickým příkladem je refrakterní kardiogenní šok, kdy podstatně snížený srdeční výdej, i přes dostatečný intravaskulární objem a aplikaci vysokých dávek inotropik, není schopen zajistit adekvátní perfúzi orgánů. Hlavní indikací nasazení VA ECMO při závažném kardiogenním šoku jsou stavy jako akutní koronární syndrom, srdeční arytmogenní bouře refrakterní k další léčbě, sepse se závažnou oběhovou depresí, předávkování léky, myokarditida, plicní embolie, izolované srdeční trauma a akutní anafylaxe. ECMO je také využíváno u pacientů s postkardiotomickým kardiogenním šokem, po srdečně-plicní transplantaci nebo jako most k transplantaci. Slouží k přechodu na dlouhodobé VAD systémy nebo pro podporu oběhu u pacientů s chronickou kardiomyopatií. ECMO je také používáno v průběhu velmi rizikových srdečních intervencí. Umožní tak například provést ablaci při běžící hemodynamicky nestabilní arytmií nebo rizikovou koronární intervencí. Méně častým důvodem užití VA ECMO je pravostranné srdeční selhání komplikované plicní hypertenzí a plicní embolie (Ošťádal P 2012, Abrams D 2014, Makdisi a Wang 2015).

1.4.3 Perfúze myokardu a práce levé komory srdeční

Za fyziologické situace jsou nároky myokardu na kyslík závislé především na srdeční frekvenci, „preloadu“ a „afterloadu“ (Douglas *et al.* 2019). Vzhledem k vysoké klidové arteriovenózní diferenci kyslíku (myokardiální VO_2 odpovídá 70-80 % DO_2) mohou být zvýšené nároky myokardu na kyslík pokryty pouze zvýšením koronárního průtoku (Ošťádal a Vízek 2005, Hall 2011). Koronární perfúze je ovlivněna především lokálními metabolickými produkty (Douglas *et al.* 2019) a je proporcionální k délce trvání diastoly a diastolickému tlaku v koronárních tepnách a inverzně proporcionální žilnímu tlaku v koronárním sinu (Fuhrman *et al.* 1999).

Za podmínek srdečního selhání, kdy je snížen srdeční výdej a diastolický tlak krve a tachykardie (jako kompenzační mechanismus v důsledku sympatoadrenální stimulace) zkracuje trvání diastoly, je tedy perfúze myokardu narušena. Současně při redukované kontaktilitě a ejekční frakci bude docházet k distenzi levé komory, zvýšení konečného diastolického tlaku a napětí ve stěně komory, důsledkem čehož bude koronární průtok také ovlivněn (Fuhrman *et al.* 1999, Douglas *et al.* 2019).

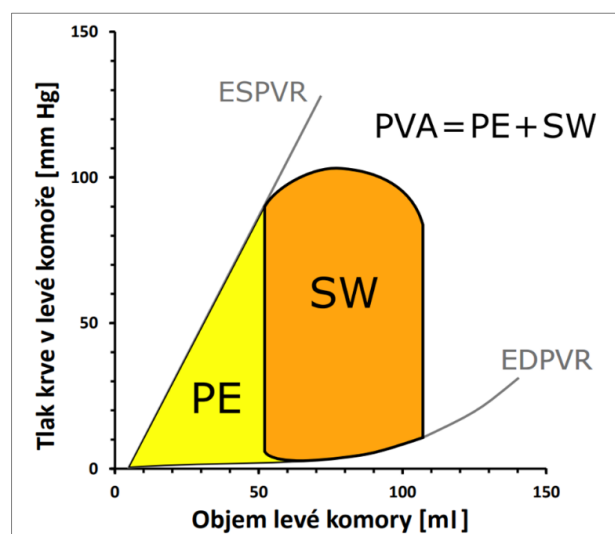
VA ECMO zlepšuje systémovou perfúzi, ale vliv na perfúzi myokardu zatím není zcela jasný. Fuhrman *et al.* (1999) uvádí, že ECMO zvýší diastolický tlak krve a tím i průtok koronárním řečištěm, také Belohlavek *et al.* (2012) na prasečím modelu srdeční zástavy popisují zlepšení myokardiální perfúze při VA ECMO. Distenze levé komory ale může

omezovat průtok krve subendokardem a prohloubit ischemii myokardu (Doufle a Ferguson 2016, Rao *et al.* 2018). Zlepšení koronární perfúze prokázaly experimentální i klinické studie při použití pulzatilního ECMO (Cremers *et al.* 2015, Ostadal *et al.* 2018).

1.4.3.1 Práce levé komory

Mechanická práce srdce může být velmi dobře popsána tlakově-objemovou (PV – pressure-volume) křivkou popisující srdeční cyklus levé komory. Při grafickém znázornění reprezentují její jednotlivé části fázi izovolumické kontrakce, ejekční fázi, izovolumickou relaxaci a fázi plnění levé komory. Systola ve fyziologii začíná na počátku izovolumické kontrakce a končí nejvyšším tlakem krve během ejekční fáze, diastola začíná ve fázi, kde dominuje relaxace kardiomyocytů nad kontrakcí a tlak v levé komoře začíná klesat, spadá do ní tedy část ejekční fáze, izovolumická relaxace a fáze plnění. Tepový objem je reprezentován šířkou PV křivky (Hall 2011, Douglas *et al.* 2019).

PV křivka znázorňuje také srdeční práci a spotřebu kyslíku myokardem. Plocha ohraničená tlaky a objemy levé komory představuje tepovou práci srdce (SW – stroke work), je dána objemem krve, který je vypuzen proti „afterloadu“. Potenciální energie (PE) je plocha, která je ohraničena linií ESPVR (end-systolic pressure-volume relationship) a EDPVR (end-diastolic pressure-volume relationship). Představuje energii, která je generována v průběhu kontrakce, ale není převedena na vnější práci (tepová práce). Spotřeba kyslíku myokardem je lineárně úměrná celkové ploše PV křivky, kterou můžeme pojmenovat jako „pressure-volume area“ (PVA) a zahrnuje jak potenciální energii, tak tepovou práci srdce (Burkhoff *et al.* 2015, Douglas *et al.* 2019).



Obrázek 1. Schéma tlakově-objemové křivky levé komory. PVA představuje celkovou mechanickou energii během kontrakce komory. S ní koreluje spotřeba kyslíku myokardem. EDPVR – vztah end-diastolického tlaku a objemu levé komory, ESPVR – vztah mezi koncovým systolickým tlakem a objemem v levé komoře, PE – potential energy, elastická potenciální energie, PVA – pressure-volume area, SW – stroke work, tepová práce.

1.4.4 Patofyziologie a komplikace VA ECMO

I když je metodika použití VA ECMO stále propracovanější, často se objevují komplikace, které významně ovlivňují prognózu pacientů. Nejčastější komplikací je krvácení (20 % případů) (Makdisi a Wang 2015). Ke krvácení dochází v místě kanylace v důsledku poškození cév, ale výjimečné není ani krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT) způsobené kombinací antikoagulační terapie a předchozího ischemického poškození GIT. Jako prevence vzniku krevní sraženiny v ECMO okruhu, kanyle nebo oxygenátoru je třeba udržovat krev nesrážlivou (aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas > 60 s, ACT – activated clotting time > 200 s). To společně se snížením počtu trombocytů a narušením funkce srážecích faktorů přispívá ke vzniku krvácivých stavů (Elso 2015, Makdisi a Wang 2015, Ostadal *et al.* 2018). Nicméně i zde existuje riziko vzniku tromboembolie (Janak *et al.* 2017), a to zvláště u dlouhodobé podpory anebo při přerušení antikoagulační léčby (Makdisi a Wang 2015, Ostadal *et al.* 2018). V 10-20 % případů se objevuje ischemie dolních končetin způsobená obstrukcí femorální artérie (Ostadal *et al.* 2018).

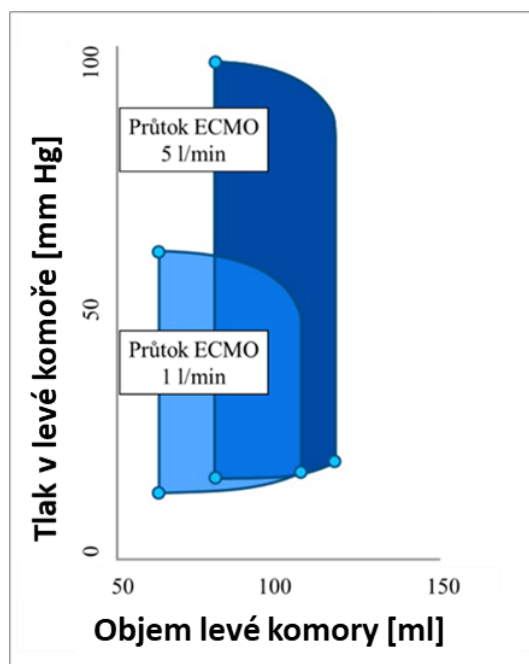
V důsledku kontaktu krve s cizorodým materiálem (ECMO okruh) může dojít ke spuštění zánětlivé reakce organismu podobné syndromu systémové zánětlivé reakce (SIRS – systemic inflammatory response syndrome) (Millar *et al.* 2016). Kriticky nemocní pacienti s kardiogenním šokem jsou sami o sobě predisponováni ke zvýšené zánětlivé odpovědi, a protože jsou plicí v kontextu SIRS cílovým orgánem, povede zánětlivá odpověď k jejich poškození (Roumy *et al.* 2020).

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, Distelmaier *et al.* 2020, Hála *et al.* 2020). Plicní edém se objevuje u 20-30 % pacientů (Combes *et al.* 2008, Soleimani a Pae 2012, Demondion *et al.* 2014, Petroni *et al.* 2014) a zhoršuje jejich prognózu (Distelmaier *et al.* 2020). Tato komplikace je všeobecně známá, ale stále chybí podrobné studie, které by definovaly patofyziologické mechanismy vzniku a kvantifikovaly nejdůležitější faktory ovlivňující vznik plicního edému tak, aby mu bylo možné předcházet navržením alternativního postupu.

1.4.5 Plicní edém při VA ECMO

Existuje několik hypotéz vysvětlujících vznik plicního edému při VA ECMO. VA ECMO ve femoro-femorálním zapojení navrácí oxygenovanou krev do sestupné aorty,

tím zvyšuje „afterload“ levé komory, proti kterému dysfunkční levá komora obtížněji vypuzuje krev. Levá komora dilatuje, zvětšuje se konečný diastolický a hlavně konečný systolický objem, což zvyšuje spotřebu kyslíku a prohlubuje dysfunkci myokardu. Při závažné systolické dysfunkci může aortální chlopeč zůstat uzavřená i v době očekávané ejekce (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, Distelmaier *et al.* 2020, Hála *et al.* 2020). Při akutním selhání je levá komora naopak méně poddajná a zvýšený konečný diastolický tlak dále redukuje koronární průtok a prohlubuje ischemii 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 artérií 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.



Obrázek 2. Tlakově-objemová křivka levé komory modelu akutního srdečního selhání při průtoku VA ECMO 1 a 5 l/min. Zvýšením průtoku VA ECMO vzroste „afterload“ levé komory, zvyšuje se konečný diastolický a systolický objem levé komory. Obrázek vytvořen podle dat Ostadal *et al.* (2015).

Recentní literatura také diskutuje o vhodných ventilačních parametrech za podmínek ECMO. Doporučení ohledně ventilačních parametrů jsou definována při použití VV ECMO u pacientů s respiračním onemocněním. Nejčastěji je doporučována protektivní ventilační

strategie, která je běžnou součástí ventilace pacientů se syndromem akutního respiračního selhání (Brower *et al.* 2000). Metoda pracuje s nízkými dechovými objemy (6-8 ml/kg), při udržování nižšího tlaku v plicích ($P_{\text{plato}} < 25 \text{ cm H}_2\text{O}$) v kombinaci se středně vysokým pozitivním tlakem v dýchacích cestách na konci výdechu (PEEP – positive end-expiratory pressure $\geq 10 \text{ cm H}_2\text{O}$). Doporučení související s VA ECMO při srdečním selhání jsou však nejednotná. Většina z nich se shoduje na tom, že je vhodné pacienty ventilovat metodou protektivní anebo ultraprotektivní ventilace (dechový objem 4 ml/kg) (Schmidt 2014, Abrams a Brodie 2016). Při vyšším PEEP se může zvyšovat plicní vaskulární rezistence, která může při dysfunkční pravé komoře zvýšit pravostranný „afterload“, naopak pacienti s levostranným selháním srdečním mohou z vyššího PEEP profitovat. 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). Zatím neexistují směrnice, které by definovaly a doporučily ventilační režim při VA ECMO. Ten je tedy volen nejčastěji empiricky podle indikace zapojení VA ECMO a také podle konkrétní situace a ve většině případů se zdá jako nejvhodnější strategie protektivní ventilace (Schmidt 2014, Lim *et al.* 2017).

Při přechodu z krátkodobé na dlouhodobou podporu (například ECMO na LVAD) u části pacientů vzniká postimplantační akutní poškození plic (APP), které výrazně zvyšuje jejich mortalitu. Jako jeden z rizikových faktorů vzniku akutního plicního poškození byl identifikován rozvoj plicního edému po zavedení krátkodobé mimotělní podpory (Boulate *et al.* 2013). Postimplantační APP se objevuje také při neadekvátní mechanické ventilaci, renální a hepatální insuficienci (multiorgánová dysfunkce) a využití pulzatilních BiVAD (Soleimani a Pae 2012, Boulate *et al.* 2013).

1.4.6 Terapie plicního edému a levokomorové distenze

Při léčbě distenze levé komory a plicního edému při VA ECMO se využívá konzervativní terapie obdobná jako při léčbě pacientů s kongestivním srdečním selháním. Farmakologická terapie je založena na použití 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 je také invazivní řešení dekompresí levého srdce. Metody jsou stále častěji využívány a v dostupné literatuře se také objevují jednotlivé studie, které sledují a porovnávají vliv různých metod na hemodynamiku. Většinou se jedná o experimentální studie a žádná z metod není spolehlivě indikovatelná pro rutinní použití (Vlasselaers *et al.* 2006, Soleimani a Pae 2012, Strunina a Ostadal 2016), nicméně se stále častěji objevují také klinické studie sledující vliv jednotlivých metod na prognózu pacientů (Vlasselaers *et al.* 2006, Lim 2020, Piechura *et al.* 2020).

1.4.7 Metody dekomprese levé komory

Jestliže mimotělní podpora oběhu působí evidentní distenzi levé komory anebo jsou přítomny známky plicního edému (echokardiografie, zvýšený plicní tlak v zaklínění, radiografický nebo ultrasonografický nález plicního edému) (Ponikowski P. *et al.* 2016, Assaad *et al.* 2018), měla by být zahájena dekomprese levé komory. Vzhledem k tomu, že je jen málo studií porovnávajících vliv na hemodynamiku nebo dlouhodobé přežívání pacientů, je užití konkrétní techniky dáno především zkušenostmi na pracovišti. Vliv na hemodynamiku je také ovlivněn indikací VA ECMO. Prvním z kroků, který pomůže ke snížení distenze levé komory, je redukce průtoku mimotělním oběhem (Rao *et al.* 2018, Roumy *et al.* 2020). To samozřejmě ovlivní stupeň podpory systémové perfúze, proto je využití omezené. Všeobecně je doporučováno udržovat průtok VA ECMO s ohledem nejen na systémovou perfúzi a oxygenaci, ale také na práci levé komory (Ostadal *et al.* 2015, Hala *et al.* 2016, Hála *et al.* 2020, Roumy *et al.* 2020). Další z neinvazivních postupů je užití inotropik a vazodilatátorů. Inotropika však jsou u velké části pacientů při implantaci ECMO již užívána a také společně se zlepšením srdeční kontraktility zvyšují nároky myokardu na kyslík. Vazodilatátory by sice umožnily snížit „afterload“ a zlepšit tak vyprazdňování levé komory, nicméně obvykle bývá u pacientů s VA ECMO již tak nedostatečná perfúze tkání a další snížení středního arteriálního tlaku by tak nebylo žádoucí (Rao *et al.* 2018, Roumy *et al.* 2020). Proto jsou často k dekompresi levé komory využívány miniinvazivní metody, například mezisíňová septostomie, pumpa Impella, intraaortální balónková kontrapulzace (IABP) nebo odsávání krve z plicní tepny („venting“ plicnicovou kanylou).

1.4.7.1 Mezisíňová septostomie

Metoda levo-pravého zkratu byla jednou z prvních užívaných u pacientů s levokomorovou distenzí (Rao *et al.* 2018). Pro pasivní dekompresi levé komory lze provést chirurgickou septotomii v oblasti septa síní anebo použít balónový katetr zavedený přes septum

z pravé do levé síně. Studie ukazují, že je atriální septostomie bezpečná metoda vhodná pro dekompresi levé komory (Seib *et al.* 1999, Alhussein *et al.* 2017) a to i u pediatrických pacientů (Kotani *et al.* 2013, Baruteau *et al.* 2018). Seib *et al.* (1999) i Baruteau *et al.* (2018) navíc v klicnických studiích referují nejen o snížení tlaku v levé síni, ale také o zlepšení známek plicního edému u pacientů, kterým byla septostomie provedena. Ještě výraznější dokomprese může být dosaženo, pokud je do levé síně zaveden katetr pro její aktivní drenáž (Aiyagari *et al.* 2006). O vlivu atriální septostomie na hemodynamiku koronární perfúze při VA ECMO zatím není dostatek informací.

1.4.7.2 Intraaortální balónková kontrapulzace

Vhodnou variantou prevence vzniku plicního edému se jeví užití intraaortální balónkové kontrapulzace (IABP) společně s VA ECMO. Metoda je sama o sobě dlouhodobě používána a je proto mnoho studií, které hodnotí její vliv na hemodynamiku i prognózu pacientů (Sjauw *et al.* 2009, Thiele *et al.* 2012, Petroni *et al.* 2014). Do hrudní aorty je perkutánně femorální tepnou zaveden balón, který se střídavě nafukuje v diastole a vyfukuje v systole. Diastolická inflace balónku pomáhá udržet diastolický tlak a zlepšuje tak koronární perfúzi a zásobení myokardu kyslíkem. Systolická deflace snižuje „afterload“ levé komory a zvyšuje pulzní objem. Usnadní práci a sníží zatížení levého srdce, a tím ovlivní spotřebu kyslíku myokardem. Metoda je indikována zvláště u pacientů s velmi nízkou levostrannou ejekční frakcí (Petroni *et al.* 2014). Klinické studie ukazují pozitivní vliv současného užití IABP s VA ECMO jako prevence vzniku plicního edému u pacientů s kardiogenním šokem při VA ECMO terapii (Brecht *et al.* 2017). Také skupina doktora Saurena (Sauren *et al.* 2007) v experimentu na animálním modelu pozorovala pozitivní vliv kombinace VA ECMO s IABP na práci levé komory – vyšší koronární průtok, snížení spotřeby kyslíku myokardem a snížení systolického tlaku v levé komoře. Stále častěji se tak objevovalo doporučení pro využití IABP u téměř všech pacientů s VA ECMO. Nicméně ne všechny studie se na rutinním užití shodují. Například Belohlavek *et al.* (2012) v experimentální studii ukázali, že IABP nemusí být v kombinaci s VA ECMO výhodou a Park *et al.* (2014) v klinické studii neprokázal, že by současné užití VA ECMO a IABP příznivě ovlivnilo přežívání pacientů s kardiogenním šokem způsobeným infarktem myokardu. Použití VA ECMO a IABP se proto nedoporučuje rutinně u každého pacienta (Donker *et al.* 2019).

1.4.7.3 „Venting“ transaortální axiální pumpou

Transaortální axiální pumpa – Impella (Abiomed, Danvers, MA, USA) je typem miniinvazivně zaváděné levokomorové mechanické podpory oběhu (LVAD), která patří

v současnosti také k těm nejčastěji aplikovaným v klinické praxi. Krev je nasávána z dutiny levé komory přes transaortálně zavedený katetr. Aktivně nasátá krev je následně vypuzena do vzestupné aorty. Impella tak umožní „unloading“ levé komory, čímž přispívá ke snížení její distenze a následně ke snížení srdeční práce a nároků myokardu na kyslík. Nejenže tak zvyšuje srdeční výdej, ale i zlepšuje perfúzi koronárních tepen (Jensen *et al.* 2018, Kowalewski *et al.* 2020). Impella může být využita samostatně k podpoře srdečního výdeje nebo ve spojení se současně zavedenou mimotělní podporou oběhu – typicky VA ECMO (Lim 2020, Piechura *et al.* 2020). Studie navíc ukazují, že současné použití Impelly s VA ECMO zlepšuje oproti samostatnému ECMO prognózu pacientů (Pappalardo *et al.* 2017, Rao *et al.* 2018).

1.4.7.4 „Venting“ plicnicovou kanylou

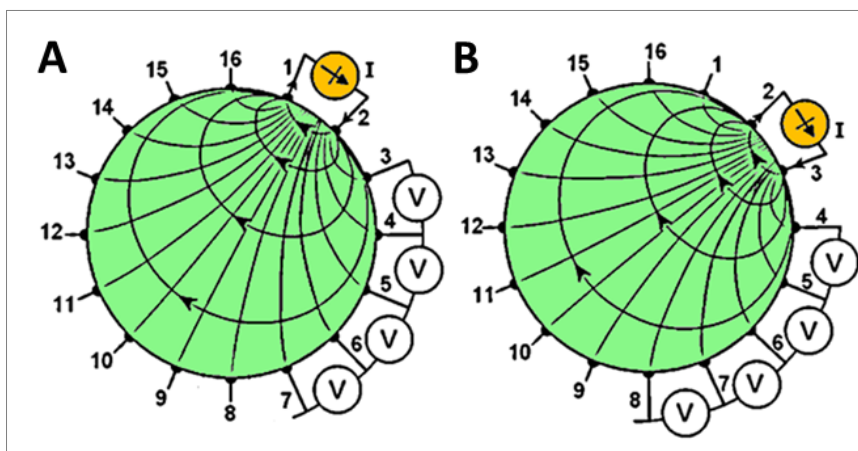
Nepřímý „venting“ levé komory může být zajištěn také zavedením žilní kanyly, která je následně napojena na mimotělní okruh ECMO, do plicní tepny. Krev je tak z plicní tepny aktivně odsávána a nepřímo je redukován „preload“ levé komory. Metoda nepatří k často používaným, nicméně ojedinělé studie popisují pozitivní dopad na přežívání pacientů (Avalli *et al.* 2011, Lorusso *et al.* 2016). Donker *et al.* (2019) ale upozorňuje, že by teoreticky mohlo intenzivní odsávání krve snížit průtok krve plicemi a způsobit jejich ischemii, a doporučuje proto monitorovat průtok plicní tepnou a etCO₂.

1.5 Elektrická impedanční tomografie

Elektrická impedanční tomografie (EIT) byla pro medicínské využití vyvinuta v 80. letech 20. století, kdy se začala užívat pro hodnocení regionální plicní ventilace (Frerichs *et al.* 2017). EIT je neinvazivní zobrazovací metoda informující o měrném elektrickém odporu (rezistivitě) tkání. Pro hodnocení tkáňové rezistivity využívá střídavého proudu a rozdílných elektrických vlastností tkání (Putensen *et al.* 2019). Zvýšení objemu plynu v plicích rezistivitu zvyšuje, zatímco zvětšení objemu krve nebo tekutin ji sníží (Adler *et al.* 1997, Cheney *et al.* 1999, Noble *et al.* 2000, Bodenstein *et al.* 2012, Frerichs *et al.* 2017, Becher *et al.* 2019, Sobota *et al.* 2019). Na pásu upevněném kolem hrudníku v jedné transverzální rovině jsou rozmístěny elektrody (typicky 16-32), které střídavě vysílají elektrický proud o nízké intenzitě (1-10 mA, < 250 kHz) a snímají změny elektrického potenciálu na povrchu hrudníku (Malmivuo a Plonsey 1995, Putensen *et al.* 2019) (obrázek 3). Pomocí této metody tak můžeme hodnotit změny impedance v rovině pásu a v ní pak v oblastech zájmu vytvářet rekonstruovaný planární 2D obraz, podobně jako ve výpočetní tomografii. Nevýhodou metody je omezené prostorové rozlišení systému (Frerichs *et al.* 2017).

Změny elektrické impedance v průběhu dechového cyklu jsou díky výrazné rozdílnosti impedance plynu a měkkých tkání v plicích poměrně snadno hodnotitelné. EIT se proto v klinické praxi využívá pro kontinuální monitoraci mechanicky ventilovaných pacientů a pro hodnocení regionálních plicních funkcí u pacientů například se syndromem akutní dechové tísně (Frerichs *et al.* 2017, Bachmann *et al.* 2018). Hodnocení perfúze je vzhledem k nízké amplitudě změn mnohem náročnější a je zatím předmětem výzkumu (Grant *et al.* 2011, Borges *et al.* 2012, Nguyen *et al.* 2012, Frerichs *et al.* 2017).

Dostupné studie se zaměřují nejen na hodnocení plicní ventilace a perfúze, ale také na kvantifikaci plicního edému (Trepte *et al.* 2016), hodnocení plicní hypertenze (Proenca *et al.* 2016) a stanovení srdečního výdeje (Proenca *et al.* 2015). Pro odlišení signálu souvisejícího s dýcháním a s plicní perfúzí se experimentálně využívá několik technik. Nejjednodušším způsobem, jak separovat ventilační a perfúzní složku, je hodnocení EIT signálu při apnoe. To je možné pro lepší vizualizaci zkombinovat i s využitím bolusového podání hypertonických roztoků jako analoga kontrastních látek (Frerichs *et al.* 2002, Borges *et al.* 2012). Další možností je využití synchronizace s EKG (Vonk Noordegraaf *et al.* 1998). Často jsou zmiňovány metody frekvenční filtrace dat. Autoři Deibele *et al.* (2008) ve své práci uplatnili multidimenzionální dynamickou filtraci signálu, která se stala podkladem i pro další studie. Různě modifikované filtrační techniky jsou studovány také v kombinaci s dalšími již zmiňovanými metodami (Frerichs *et al.* 2009, Grant *et al.* 2011, Borges *et al.* 2012). Některé z metod pro hodnocení cirkulace mají potenciál i pro využití při „real-time monitoringu“ pacientů, avšak většina je vzhledem k nedostatečnému množství referenčních dat stále předmětem výzkumu, který probíhá jak na klinické, tak na experimentální úrovni.



Obrázek 3. Metoda sběru dat EIT, která využívá sousedních elektrod jako budících. A: Na první pár elektrod (1-2) umístěný na hrudníku je přiveden elektrický proud, zbyvajících párů elektrod pak snímají změny napětí, které takto aplikovaný proud vyvolal. B: Budící a snímající elektrody se cyklicky mění. Upraveno podle Malmivuo a Plonsey (1995).

2 Hypotézy a cíle

2.1 Hypotézy popisující patofyziologii vzniku plicního edému při VA ECMO

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

2.2 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.

3 Metody

Pro dosažení vytyčených cílů byly při práci využity velké biomodely srdečního selhání. Na těch byl demonstrován vliv VA ECMO na systémovou hemodynamiku, práci levé komory a na plicní parametry. Příložený dokument Hala *et al.* (2018) popisuje metodiku modelu chronického srdečního selhání, se kterým bylo pracováno v experimentech zaměřených na práci srdce při zvyšujícím se „afterloadu“ levé komory způsobeném vyšším průtokem VA ECMO. Výsledky těchto experimentů shrnují studie Hala *et al.* (2016) a Hála *et al.* (2020). Vliv průtoku VA ECMO na cirkulaci a objem tekutin v plicích byl studován také na zdravém biomodelu a na modelu akutního ischemického srdečního selhání, metodika modelu akutního srdečního selhání je popsána ve studii Popkova *et al.* (2020). Tato studie také podrobně popisuje metodiku práce s daty získanými elektrickou impedanční tomografií. Stejného modelu akutního srdečního selhání bylo využito při hodnocení vlivu ventovacích technik na plicní i systémovou hemodynamiku. Výsledky o vlivu pumpy Impella a „ventingu“ plicnicovou kanylou shrnuje manuskript Meani *et al.* (2020). V poslední části dizertační práce jsou uvedeny také zatím nepublikované výsledky ukazující vliv mezisíňové septostomie při VA ECMO na hemodynamiku a elektrickou impedanci plic.

Pokusy probíhaly v experimentální laboratoři srdeční fyziologie ve Fyziologickém ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Projekty pokusů byly schváleny odbornou komisí pro práci s laboratorními zvířaty 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Ministerstvem zemědělství. Projekty splňují pravidla správné laboratorní praxe (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th edition, published by National Academies Press 2011) a jsou v souladu se zákonem č. 246/1992 Sb. na ochranu zvířat proti týrání ve znění pozdějších předpisů.

3.1 Animální model

Prase domácí (*Sus scrofa domestica*) bylo jako pokusný model zvoleno z důvodu fyziologické a anatomické podobnosti s člověkem, a tím pádem i vhodné přenositelnosti získaných dat do klinické praxe. Zvolený model navíc umožňuje použití technického vybavení běžně využívaného v humánní medicíně. Všechny experimenty byly prováděny na samicích, jejichž průměrné váhy byly 43 ± 2 kg v případě chronického srdečního selhání, 57 ± 2 kg v případě zdravé cirkulace s následným akutním srdečním selháním, 60 ± 3 kg u zvířat s mezisíňovou septostomií a 54 ± 2 kg v případě hodnocení ventovacích technik – pumpy Impella a plicnicové kanyly.

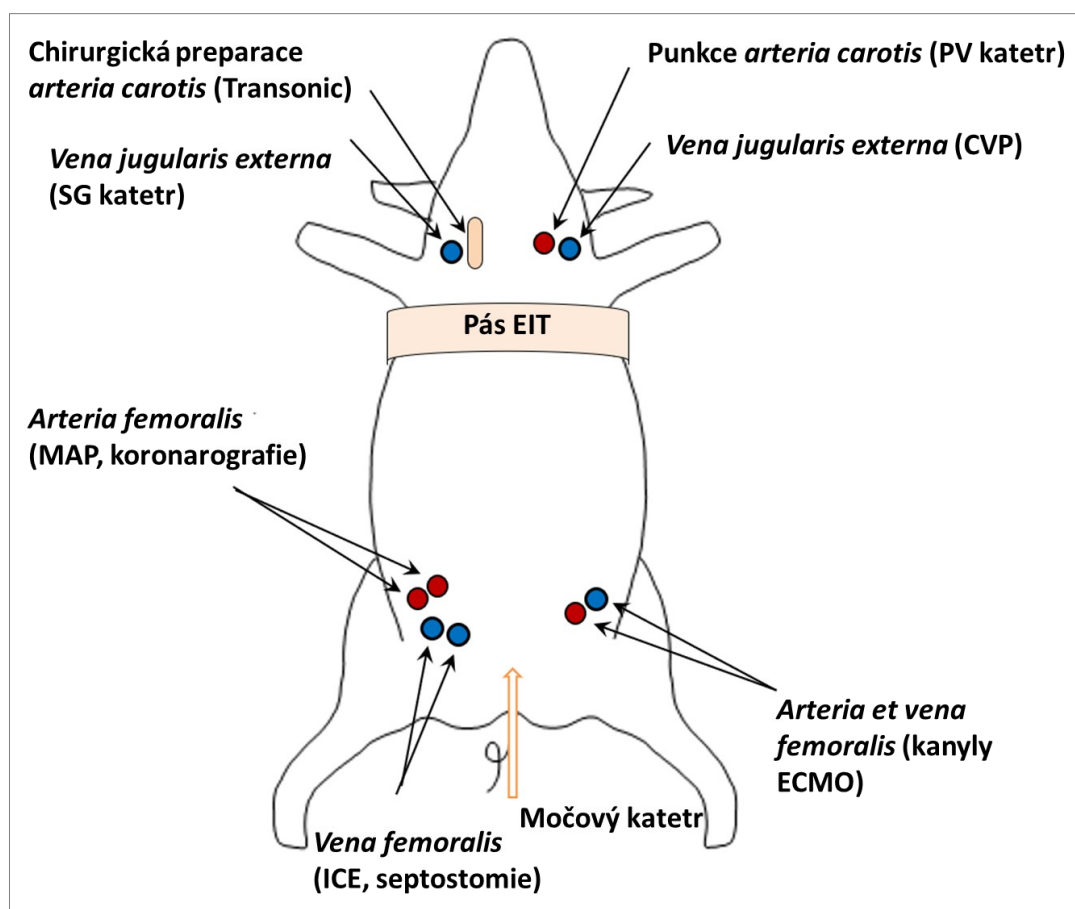
3.2 Anesteziologický protokol

Po dvanáctihodinovém lačnění byla pokusná zvířata zvážena, premedikována (midazolam 0.2-0.4 mg/kg IM, ketamin 15-25 mg/kg IM) a následně zakanylována do marginální ušní žíly. Indukce do anestézie byla provedena po preoxygenaci bolusovým podáním propofolu (2 mg/kg IV). Po endotracheální intubaci byla zvířata připojena na plicní ventilátor (Hamilton G5, Hamilton Medical AG, Switzerland), parametry plicní ventilace byly nastaveny tak, aby byla udržena normokapie (etCO₂ 35-45 mm Hg), saturace periferní krve 95-100% a současně tlak v dýchacích cestách nepřevýšil 25 cm H₂O. V období příprav a instrumentace byl nastaven automatický režim Intellivent. Během experimentu byla anestézie udržována kontinuální infúzí propofolu (6-10 mg/kg/h IV) a midazolamu (0.1-0.2 mg/kg/h IV) a kombinována s opiátovou analgézií (morfin 0.1-0.3 mcg/kg/h IV). V případě modelů s vyvinutým chronickým srdečním selháním bylo dávkování anestetik nutně individuálně regulovat. Pooperační analgézie byla u chronických pokusů zajišťována aplikací morfinu (0.2 mg/kg IV, SC) a perorálním podáváním nesteroidních antiflogistik (meloxikam 0.3-0.5 mg/kg PO). Perioperačně (a v případě chronických pokusů i 5 dní po implantaci kardiostimulátoru) byla profylakticky podávána antibiotika (cefazolin 1g IV po dvanácti hodinách).

3.3 Experimentální příprava a monitorace

Během experimentů byly monitorovány vitální funkce, hloubka anestézie, EKG, SpO₂, etCO₂, tělesná teplota. Cévní vstupy byly zajištěny punkční percutánní Seldingerovou technikou; graficky znázorněny ve schématu (obrázek 4). Centrální žilní katetr (Edwards Oximetry Central Venous Catheter, Edwards Lifesciences, USA) byl umístěn do *vena jugularis externa* pro měření centrálního žilního tlaku (CVP – central venous pressure) a pro podávání tekutin a anestetik. Systémový tlak (MAP – mean arterial pressure) byl měřen v *arteria femoralis*. Swan-Ganz katetr (CCO Combo Catheter, Vigilance II, Edwards Lifesciences, USA) umístěný do plicní tepny, sloužil k měření tlaku v plicnici (MPAP – mean pulmonary arterial pressure), tlaku v zaklínění (PCWP – pulmonary capillary wedge pressure), saturace smíšené venózní krve (SvO₂) a srdečního výdeje (CCO – cardiac output). Na karotickou tepnu bylo chirurgickým přístupem umístěno čidlo pro měření průtoku krve (4PSB nebo 6PSB, Transonic Systems, USA). U experimentů s chronickým srdečním selháním byla analogická sonda umístěna také na *arteria subclavia*. Regionální tkáňová oxymetrie byla monitorována pomocí „near infrared“ spektroskopie za použití neonatálních senzorů umístěných na pravé hrudních končetině, hlavě a dorsolaterálně na levé části trupu (INVOS Oximeter, Somanetics, USA).

Cestou *arteria carotis communis* byl zaveden PV katetr pro měření tlaku a objemu krve v levé komoře (7F nebo 5F VSL Pigtail, Scisense, Transonic Systems, USA), napojen byl na ADV 500 PV System. Pro hodnocení srdeční práce bylo využito také transtorakální a intrakardiální echokardiografie (Acuson P500 Ultrasound system, Siemens, USA). Krev byla pravidelně odebírána pro měření aktivovaného koagulačního času (ACT – activated clotting time) a krevních plynů (Astrup, analyzátor krevních plynů ABL80 FLEX, Denmark). Po zavedení ECMO kanyl byly hodnoty krevních plynů v mimotělním okruhu kontinuálně monitorovány a zaznamenávány v místě za oxygenátorem, a to přístrojem CDI TM Blood Parameter Monitoring System 500, Terumo Cardiovascular System Corporation, USA.



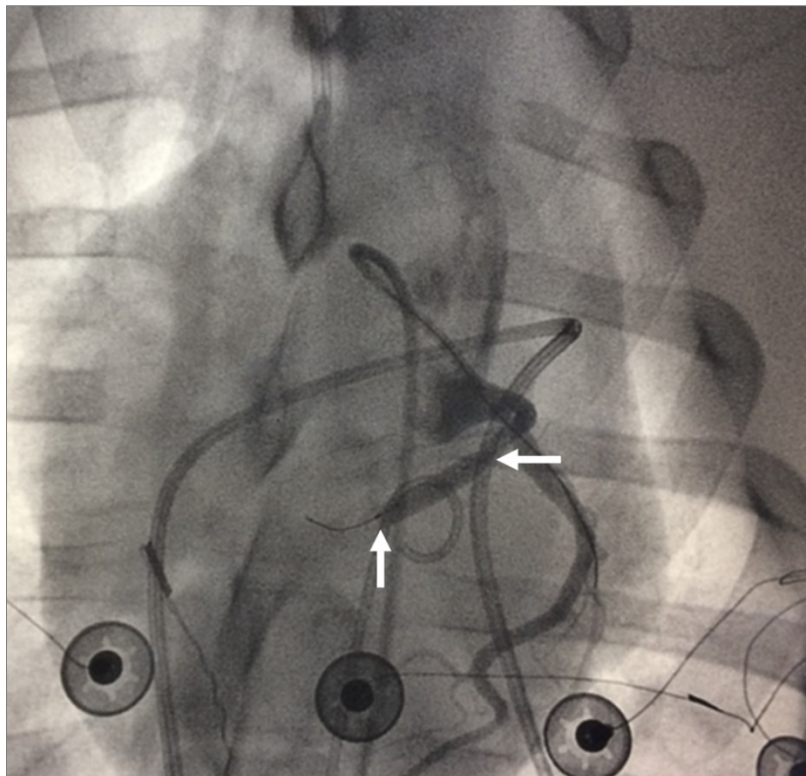
Obrázek 4. Schématické znázornění invazivních vstupů a umístění registračního pásu kolem hrudníku k záznamu tomografického signálu EIT. V závorkách uvedeny diagnostické metody či zavedené intervenční katetry. EIT – elektrická impedanční tomografie, PV – pressure-volume, SG – Swan-Ganz, ICE – intracardiac echocardiography.

3.4 Modely srdečního selhání

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

3.4.1 Model akutního srdečního selhání

Akutní srdeční selhání bylo po předcházející instrumentaci a nutné stabilizaci indukováno 40-50 min trvající koronární okluzí. Pod fluoroskopickou kontrolou (obrázek 5) byla balónovým katetrem (Falcon Bravo PTCA balloon catheter, INVAtec, Italy, průměr balónu 4-5 mm) okludována proximální část levé koronární artérie (RIA – *ramus interventricularis anterior*). V případě, že se během okluze objevila komorová fibrilace (VF – ventricular fibrillation), bylo pro udržení systémové perfúze VA ECMO nastaveno na průtok 60 ml/kg/min a v definovaný čas byla po deflaci balónu a podání amiodaronu (150-300 mg IV) provedena elektrická defibrilace. Výsledkem bylo srdeční selhání, které vyžadovalo podporu ECMO. V několika případech bylo pro udržení středního arteriálního tlaku nad 50 mm Hg nutné podání noradrenalinu (0.01-0.06 mcg/kg/min IV) a jednomu pokusnému zvířeti ze skupiny s „ventingem“ dopamin (20 mcg/kg/min IV).



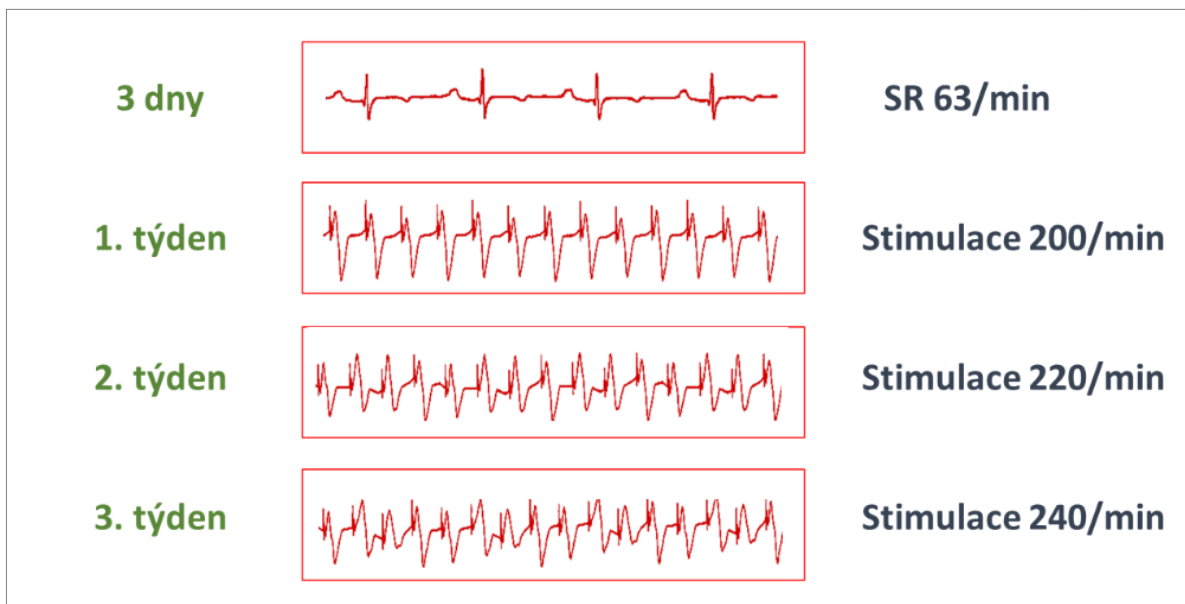
Obrázek 5. Fluoroskopické vyšetření koronárních artérií. Okluzní balón (bílé šipky) ve větvi levé koronární tepny.

3.4.2 Model chronického srdečního selhání

Jako model chronického srdečního selhání byla vyvinuta metodika tachykardií indukované dilatační kardiomyopatie. Detailně je metodologie popsána v článku Hala *et al.* (2018). Ve zkratce byl cestou *vena jugularis externa* zaveden kardiostimulační systém s elektrodou umístěnou do hrotu pravé komory. Vlastní stimulátor (Effecta, Biotronik SE & Co. KG, Germany) byl uložen do podkoží na dorzální straně krku a po technické úpravě konektorů umožňoval komorovou stimulaci nefyziologicky vysokými frekvencemi.

Po zhruba 5 denní rekonvalescenci s antibiotickým krytím byla spuštěna elektrická stimulace srdce. Ve druhém týdnu byla stimulační frekvence 200/min, následující týden 220/min, v případě dobré tolerance byla frekvence dle klinického stavu dále titrována až na 240/min (obrázek 6).

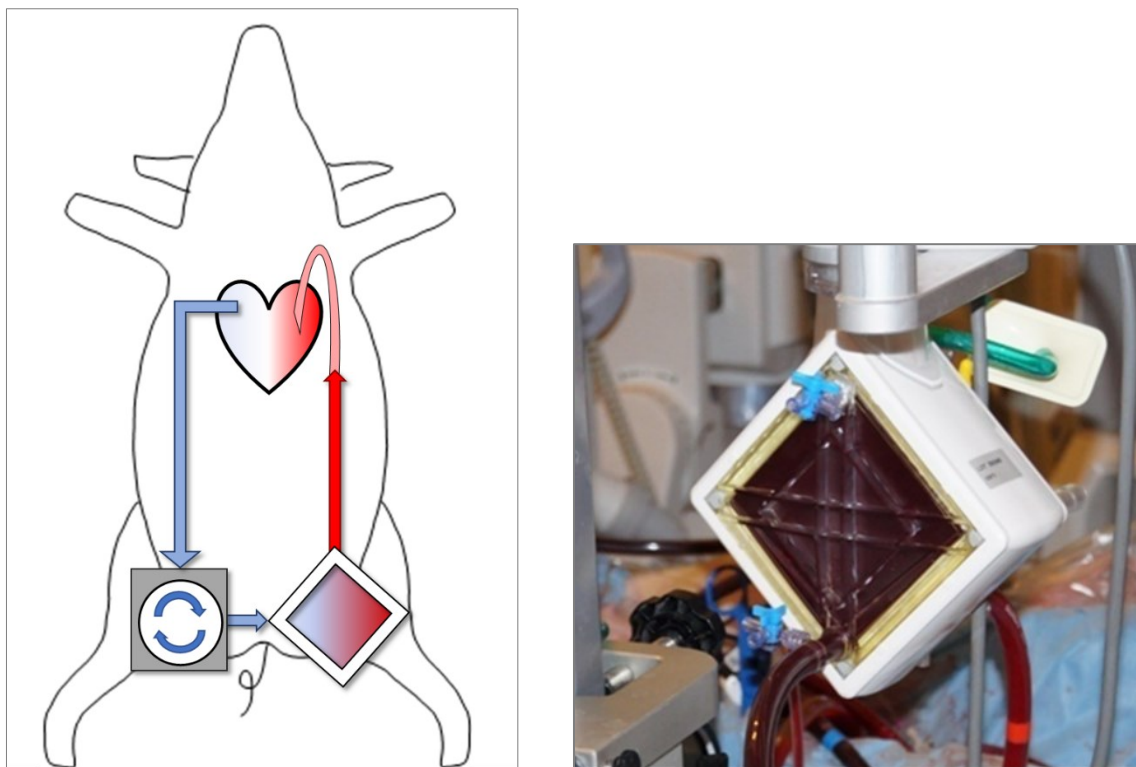
Stupeň srdečního selhání byl hodnocen na základě klinického vyšetření (apatie, inapetence, tachypnoe, polyurie, polydipsie) a podle echokardiografického nálezu: pokročilá kardiomyopatie se sníženou ejekční frakcí. Protokol trval vzhledem k individuálně rozdílné odezvě na rychlou stimulaci 4-8 týdnů. Výsledkem byl model dilatované kardiomyopatie se zvětšením všech srdečních oddílů a s významně sníženou systolickou funkcí pravé i levé komory.



Obrázek 6. Protokol indukce modelu chronického srdečního selhání. Postupné navyšování stimulační frekvence vedlo k rozvoji dilatované kardiomyopatie. SR – sinusový rytmus. Upraveno dle Hala *et al.* (2018).

3.5 Postupy napojení mimotělní podpory oběhu

Ve všech experimentech byla na animální modely aplikována mimotělní podpora oběhu ve formě veno-arteriální extrakorporální membránové oxygenace zavedené perkutánně femorálním přístupem (obrázek 7).



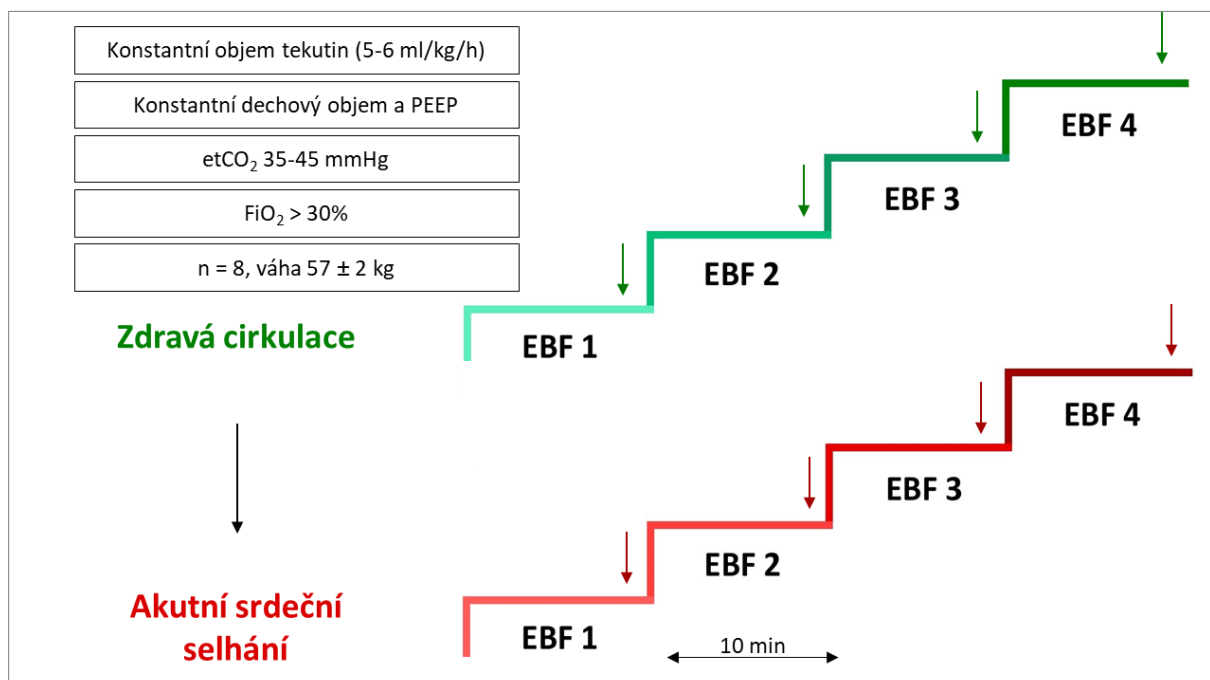
Obrázek 7. Schéma VA ECMO (vlevo) a fotografie oxygenátoru (neboli výměníku plynů či umělé plíce) mimotělního okruhu (vpravo). Při veno-arteriálním zapojení ECMO je žilní krev drénována z oblasti pravé síně, krevní pumpou poháněna směrem k oxygenátoru a po výměně plynů navracena do arteriálního řečiště.

ECMO okruh se skládal ze vstupní kanyly (o průměru 21F nebo 23F) zavedené punkčně do *vena femoralis*, centrifugální pumpy, oxygenátoru, směšovače plynů a výstupní kanyly zavedené do *arteria femoralis* (15F nebo 18F). Konec nasávací kanyly byl umístěn do blízkosti pravé síně a konec výstupní kanyly do sestupné aorty. Pozice kanyl byla ověřena fluoroskopicky. Průtok ECMO okruhem byl měřen průtokovou sondou (ME 9PXL, Transonic, USA) na výstupní kanyle. Pro zajištění neustálé perfúze okruhu byl udržován průtok krve okruhem minimálně 300 ml/min. Průtok vzduchu a kyslíku směšovačem plynů byl nastaven tak, aby ve výstupní kanyle byl pO_2 150-200 mm Hg a pCO_2 35-45 mm Hg (průběžně upravováno na základě kontinuálního měření krevních plynů za oxygenátorem pomocí přístroje CDI TM Blood Parameter Monitoring System 500, Terumo Cardiovascular System Corporation, USA). Pro prevenci tromboembolické příhody byl pravidelně monitorován ACT a udržován 200-300 s kontinuálním i bolusovým podáváním heparinu.

3.5.1 ECMO protokol zdravé cirkulace a modelu akutního srdečního selhání

U osmi pokusných zvířat byl nejprve při intaktní cirkulaci aplikován protokol se skokově stoupajícím průtokem ECMO, poté indukováno akutní ischemické srdeční selhání podle výše zmíněného protokolu a znovu aplikován identický ECMO protokol. Schématicky znázorněno na obrázku 8.

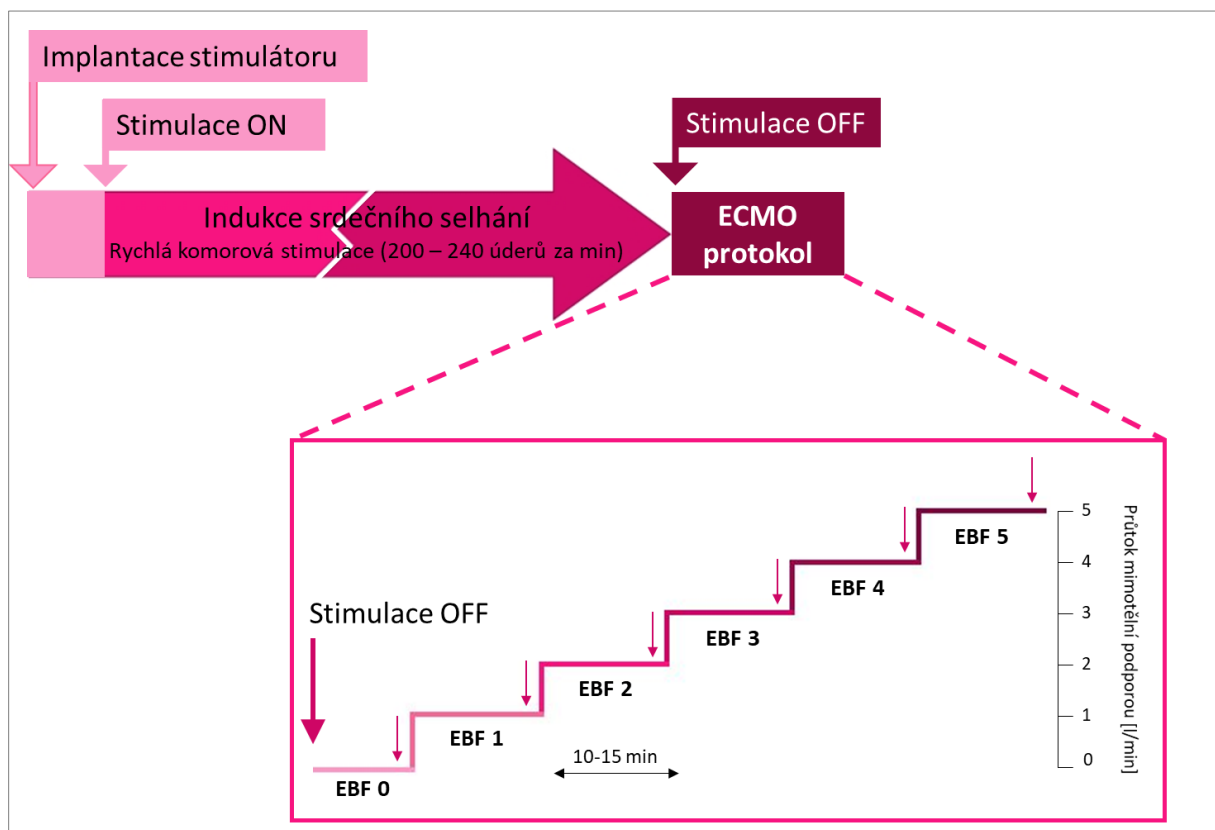
Parametry plicní ventilace byly nastaveny na protektivní režim: dechový objem byl konstantní a v průměru nabýval hodnot 6-8 ml/kg, pozitivní tlak v dýchacích cestách na konci expira (PEEP) byl 5-6 cm H₂O, maximální inspirační tlak < 25 cm H₂O, kyslíková frakce (FiO₂ – fraction of inspired oxygen) byla minimálně 30 %, dechová frekvence byla regulována tak, aby byla udržována normokapnie (etCO₂ 35-45 mm Hg). Objem intravenózně podávaných tekutin byl konstantní 5-6 ml/kg/h. Před každým protokolem bylo dodrženo stabilizační období trvající minimálně 15 min. V průběhu protokolu byl každých 7-12 minut průtok mimotělním oběhem stupňovitě zvyšován po 20 ml/kg/min od 20 ml/kg/min (označeno jako EBF 1) do 80 ml/kg/min (EBF 4). Na konci každého kroku byly v expiriu odečítány parametry plicní a systémové hemodynamiky a EIT (zprůměrovány hodnoty za posledních 30 s). V případě, že střední arteriální tlak klesl pod 50 mm Hg, byla podána kontinuální infúze noradrenalinu (0.01-0.06 mcg/kg/min IV). Ta byla opět zastavena vždy, jakmile byl MAP > 60 mm Hg.



Obrázek 8. Protokol ECMO se zdravou cirkulací a akutním srdečním selháním. ECMO protokol se stupňovitě se zvyšujícím průtokem VA ECMO byl aplikován nejprve na zdravou cirkulaci (zeleně). Stejným zvířatům bylo indukováno akutní srdeční selhání a zopakován identický ECMO protokol (červeně). Data byla analyzována na konci každého kroku (označeno šipkami) a porovnáována mezi sebou. EBF – extracorporeal blood flow, průtok mimotělní podporou, FiO₂ – fraction of inspired oxygen, PEEP – pozitivní end-expirační tlak.

3.5.2 ECMO protokol modelu chronického srdečního selhání

ECMO protokol byl aplikován na pět pokusných zvířat s tachykardicky indukovanou dilatační kardiomyopatií. Před zahájením ECMO protokolu byla ukončena komorová stimulace a celý následný experiment probíhal v sinusovém rytmu (obrázek 9). Dechový objem i dechová frekvence byly na ventilátoru nastaveny a regulovány tak, aby etCO_2 byl 38-42 mm Hg. Pro udržení dostatečného centrálního žilního tlaku ($\text{CVP} > 5$ mm Hg) byly v průběhu podávány krystaloidy v dávce 2.5-5 ml/kg/h. Průtok mimotělním oběhem byl postupně zvyšován po 1 l/min každých 10-15 minut od dříve zmíněného nejnižšího průtoku (0.3 l/min, EBF 0) až po 5 l/min (EBF 5). Sledované parametry hemodynamiky, oxygenace a práce levé komory byly odečítány na konci každého kroku a zprůměrovány byly hodnoty odečtené ze tří srdečních cyklů na konci expiria.



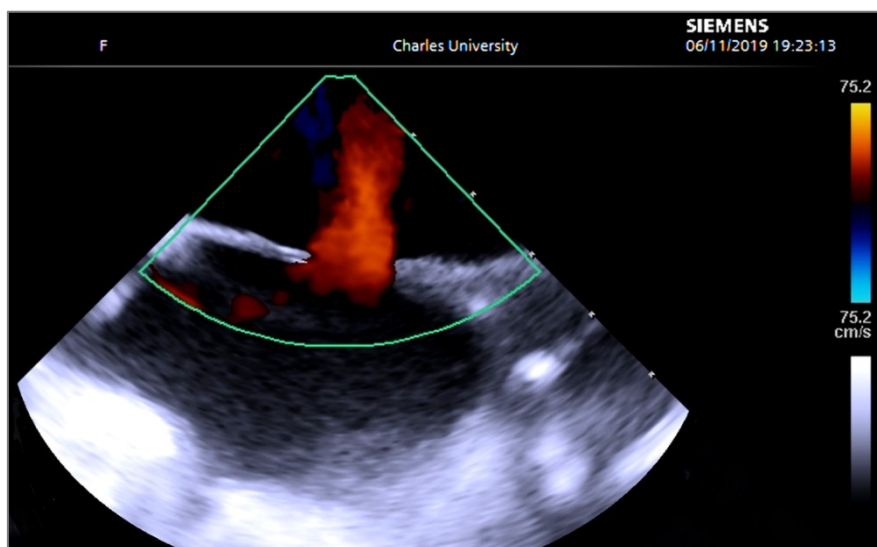
Obrázek 9. Protokol indukce modelu chronického srdečního selhání a následný protokol ECMO podpory. Po implantaci kardiostimulátoru a rychlé komorové stimulaci po dobu 4-8 týdnů došlo k indukci srdečního selhání s charakteristikou chronické dekompenzované dilatační kardiomyopatie. Následně byl po zastavení stimulace aplikován protokol mimotělní podpory VA ECMO se stupňovitě se zvyšujícím průtokem. Na konci každého kroku (označeno šipkami) bylo odečítáno kompletní měření hemodynamiky. EBF – extracorporeal blood flow. Upraveno podle Hala *et al.* (2020).

3.5.3 ECMO protokoly s ventovacími technikami

Při hodnocení vlivu ventovacích technik s podporou VA ECMO jsme pracovali s modely ischemického srdečního selhání (kapitola Model akutního srdečního selhání). U čtyř pokusných zvířat byla provedena mezišňová septostomie, u šesti pokusných zvířat byla zavedena transaortální axiální pumpa Impella (Impella CP, Abiomed, Danvers, MA, USA) a u jiných šesti pokusných zvířat bylo ventování levé komory zprostředkováno drenáží krve pomocí kanyly zavedené katetrizačně do *arteria pulmonalis*. Následně byl opět v obou pokusných skupinách hodnocen vliv průtoku VA ECMO na hemodynamiku.

3.5.3.1 Protokol ventování pomocí mezišňové balónové septostomie

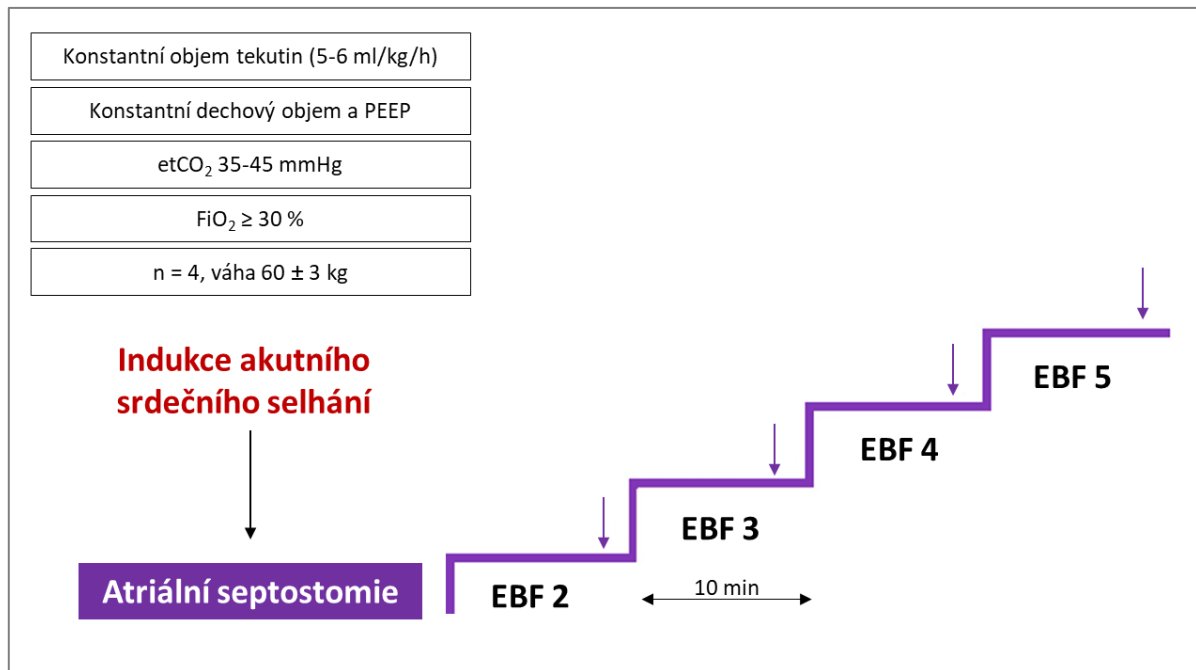
Atriální septostomie spočívala ve vytvoření arteficiálního defektu mezišňového septa. Transfemorálně byla pod fluoroskopickou a intravaskulární echokardiografickou kontrolou provedena transseptální punkce do levé síně (sheath SL0 8.5F Swartz Braided Sheath a jehla Adult Brockenbrough Curved Needle, Medtronic, USA) a přes tuhý vodič následně zaveden dilatační balónový katetr (AGA Medical Corporation, USA, 24 až 26 mm). Po postupné inflaci balónu radiokontrastní látkou se rozšířil otvor v mezišňové přepážce a po deflaci balónu byla úspěšnost vytvoření defektu septa s ní ověřena barevnou dopplerovskou echokardiografií (obrázek 10).



Obrázek 10. Intrakardiální echokardiografie arteficiálního defektu mezišňového septa. Intrakardiální echokardiografická sonda zavedena do pravé síně, v barevném zobrazení je patrný významný levo-pravý zkratový tok do pravé síně po odstranění balónu.

Po této intervenci byl aplikován ECMO protokol se zvyšujícím se průtokem VA ECMO. Nejnižší průtok 1 l/min nebyl v této pokusné skupině pokusnými zvířaty hemodynamicky tolerován. Nejnižší hodnota průtoku tak byla stanovena na 2 l/min (EBF 2), nejvyšší byla

4.4 l/min (EBF 5). Na konci každého ze stupňů, který trval 10 minut, byly změřeny parametry systémové a plicní hemodynamiky a také elektrická impedance plicní tkáně. Hodnoty byly odečítány na konci každého kroku a porovnávány mezi sebou. Elektrická impedanční tomografie byla normalizována k EBF 2.



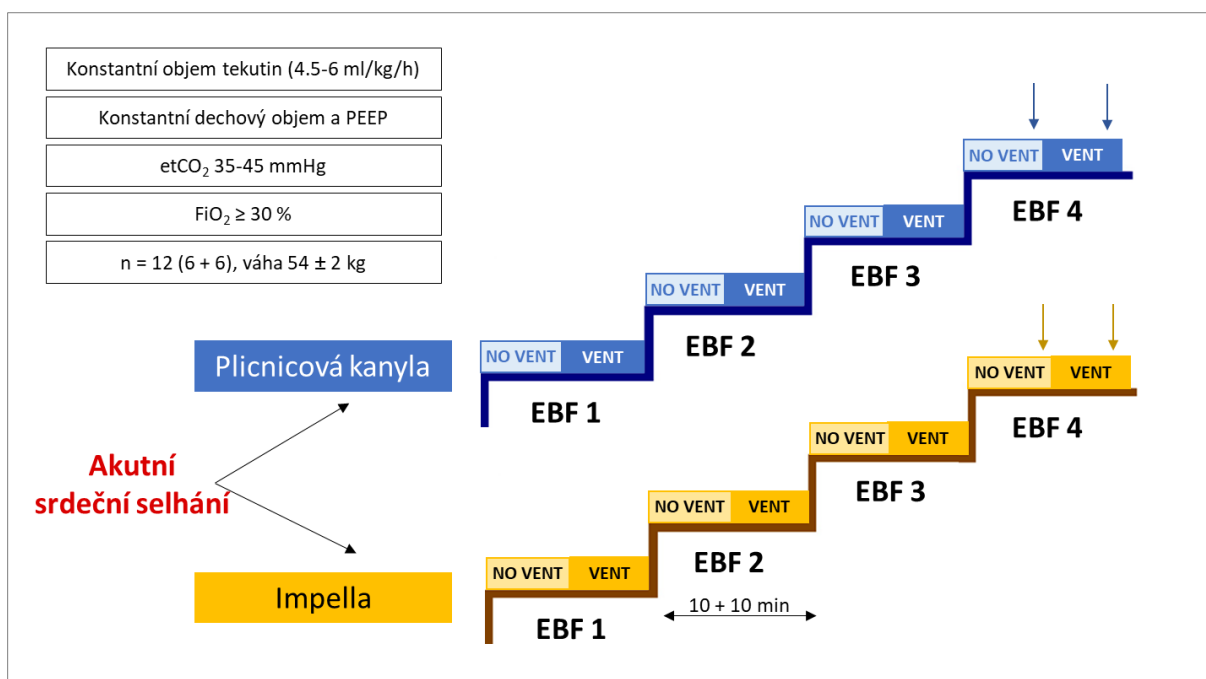
Obrázek 11. Schéma experimentálního protokolu s mezisíňovou septostomií. Po indukci akutního srdečního selhání a vytvoření defektu septa síní s levo-pravým zkratem byl aplikován protokol VA ECMO se stupňovitě se zvyšujícím průtokem (EBF). Na konci každého kroku (označeno šipkami) bylo odečítáno kompletní měření hemodynamiky a EIT. EBF – extracorporeal blood flow, průtok mimotělní podporou, FiO₂ – fraction of inspired oxygen, PEEP – pozitivní end-expirační tlak.

3.5.3.2 VA ECMO a souběžně použitá Impella nebo „venting“ plicnicovou kanylou

Studie porovnávala vliv axiální pumpy Impella a „venting“ plicnicovou kanylou u celkem 12 zvířat s ischemicky indukovaným akutním srdečním selháním při nejvyšším průtoku VA ECMO. Pokusná zvířata byla randomizována do dvou skupin – 1) s transaortální pumpou Impella zavedenou přes *arteria femoralis*, nasávací otvor byl umístěn do levé komory a vypuzovací otvor do ascendentní aorty (tedy přímý „unloading“ levé komory), a 2) s „unloadingem“ plicnicovou kanylou (19F, délky 50 cm, Biomedicus, Medtronic, USA) zavedenou přes *vena jugularis externa* do kmene *arteria pulmonalis* a napojenou na „ypsilon“ spojku vloženou do žilní části ECMO okruhu. Optimální pozice všech kanyl byla vždy ověřena jak fluoroskopicky tak i intrakardiální echokardiografií.

Při ECMO protokolu byly udržovány konstantní ventilační parametry. Dechový objem byl 6-8 ml/kg, PEEP 5-6 cm H₂O, maximální inspirační tlak < 25 cm H₂O, FiO₂ ≥ 30 %. Pro udržení CVP > 5 mm Hg byly kontinuálně podávány infúze o objemu 4.5-6 ml/kg/min. Průtok

mimotělní podporou byl stupňovitě zvyšován po 20 minutách od minimálního průtoku (označen EBF 1) do nejvyššího dosažitelného průtoku (označen EBF 4). Tlaky krevních plynů ve výstupní arteriální ECMO kanyle byly udržovány na hodnotách pO_2 120-150 mm Hg a pCO_2 35-45 mm Hg. V obou skupinách bylo ponecháno VA ECMO nejprve 10 minut bez „ventingu“ levé komory (označeno NO VENT) a poté 10 minut s „ventingem“ (označeno VENT) vždy pomocí jedné z metod. Axiální pumpa Impella byla v každém kroku prvních 10 minut nastavena na minimální průtok (NO VENT) a dalších 10 minut na průtok 2 l/min (VENT). Plicnicová kanyla byla obdobně střídavě zcela uzavřená (NO VENT) a následně na 10 minut otevřená (VENT). Při otevření plicnicové kanyly byl změřen průměrný průtok 1.6 l/min (ME 9PXL, Transonic, USA). Sledované parametry cirkulace a práce levé komory byly hodnoceny před indukcí srdečního selhání s minimálním průtokem VA ECMO (300 ml/min), po indukcí akutního ischemického srdečního selhání s minimálním tolerovatelným průtokem (20-40 ml/kg/min) a s maximálním průtokem (80-100 ml/kg/min) bez (NO VENT) nebo s „ventingem“ (VENT).



Obrázek 12. Schéma experimentálního protokolu s „ventingem“ levé komory. Experiment byl rozdělen na dvě větve. Jedna skupina měla do levé komory zavedený katetr Impella pro přímý „venting“ (žlutá) a druhá skupina plicnicovou kanylu pro nepřímý „venting“ levé komory (modrá). Průtok mimotělní podporou byl stupňovitě zvyšován po 1 l/min až k maximálnímu průtokem (EBF 4). V každém kroku byl nejprve „venting“ 10 minut vypnutý a poté 10 minut zapnutý. Pro další analýzu byla hodnocena měření získaná v posledním kroku – EBF 4 (označeno šipkami). EBF – extracorporeal blood flow, průtok mimotělní podporou, FiO₂ – fraction of inspired oxygen, PEEP – pozitivní end-expirační tlak.

3.6 Vyhodnocování měřených parametrů

Stěžejní pro naši práci bylo sledovat vliv zvyšujícího se „afterloadu“ na parametry levé komory a následně monitorovat objem tekutin v plicích. K hodnocení parametrů levé komory sloužil PV (pressure-volume) katetr zavedený transaortálně do dutiny levé komory. Pro hodnocení změn objemu tekutin byla využita elektrická impedanční tomografie, která při použití vhodné filtrace signálů umožňuje detekovat i malé změny objemu tekutin v tomografickém řezu hrudníkem. Metodologie vyhodnocování dat je uvedena níže.

3.6.1 Analýza parametrů práce levé komory

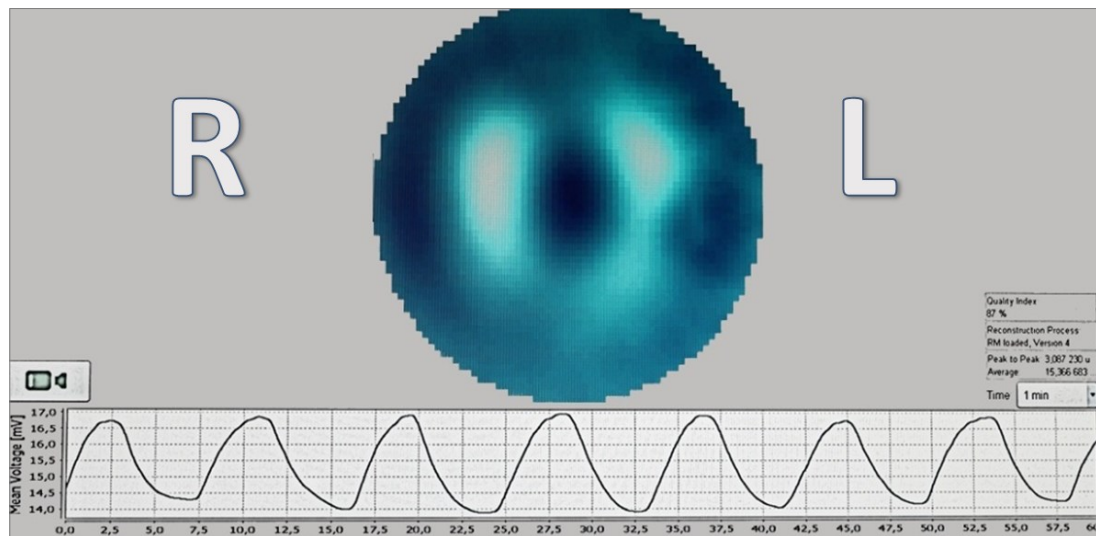
Pro registraci objemu a tlaku krve v levé komoře byl využit zmíněný PV katetr, zavedený přes *arteria carotis communis* do dutiny levé komory. Analýza záznamů tlakově-objemové křivky (obrázek 1) v LabChart Pro (ADInstruments) umožňovala odečíst konečný diastolický a systolický tlak (EDP – end-diastolic pressure; ESP – end-systolic pressure), konečný systolický objem (ESV – end-systolic volume), konečný diastolický objem (EDV – end-diastolic volume), tepový objem (SV – stroke volume), srdeční práci (SW – stroke work, PE – potential energy, PVA – pressure-volume area) a normalizovaný $dP/dt_{max}/EDV$, který reprezentuje na „preloadu“ i „afterloadu“ nezávislý index kontraktility levé komory. Data byla hodnocena v expiriu a zprůměrovány hodnoty ze 3 srdečních cyklů.

3.6.2 Elektrická impedanční tomografie

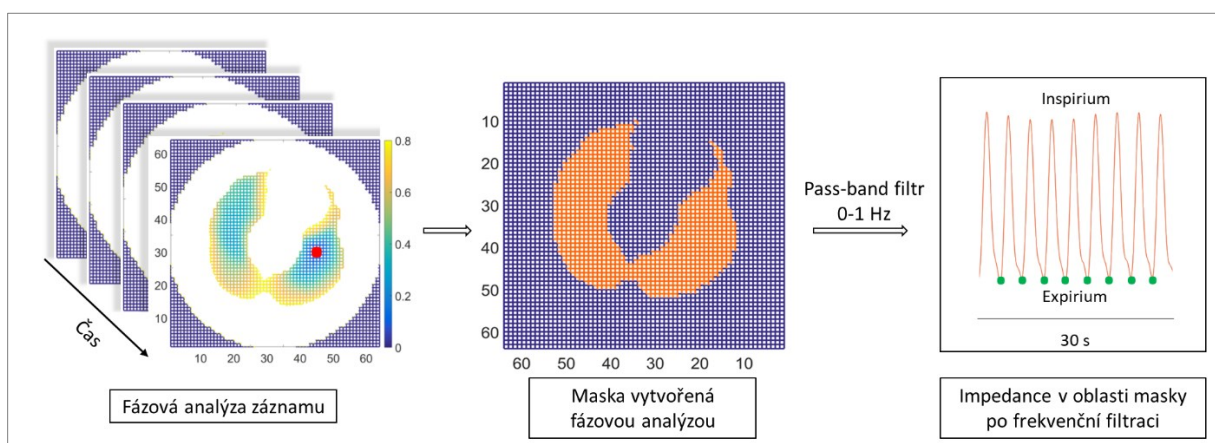
V experimentech s akutním srdečním selháním byla pro monitorování objemu tekutin v plicích využita metoda elektrické impedanční tomografie. Kolem hrudníku biomodelu byl na oholenou kůži umístěn pás s 32 rovnoměrně rozmístěnými elektrodami. Střídavý elektrický proud o intenzitě 3 mA a frekvenci proudů do 200 kHz je přiváděn na páry elektrod, přičemž zbývající elektrody snímají změny impedance, které aplikovaný proud vyvolal. Páry vysílajících a přijímajících elektrod se cyklicky mění s frekvencí 50 Hz. Použitý přístroj firmy Swisstom EIT-Pioneer set (Swisstom, AG Switzerland) je tak schopen generovat každých 20 ms obrázky v matici 64x64 pixelů, a umožňuje vytvářet dvourozměrný obraz v rovině řezu v reálném čase, podobně jako je tomu u výpočetní tomografie (obrázek 13).

Předmětem zájmu byly změny objemu tekutin v regionu plic, a protože jsou změny související s objemem tekutin a funkcí srdce řádově menší, než změny související s dýcháním, byla pro zpřesnění výsledků využita námi vyvinutá metoda matematické filtrace, podrobně popsáné v Popkova *et al.* (2020). Pro odstranění změn, které nesouvisí s dýcháním, byly jednak odfiltrovány všechny frekvence vyšší než 1 Hz a současně byly fázovou filtrací odstraněny i

všechny změny, které byly fázově vzdáleny o více než 0.8π od referenčního pixelu odpovídajícímu lokalizaci plicní tkáně. Tímto způsobem byla pro každý pokusný protokol vytvořena maska, která odpovídala funkčnímu regionu plicní tkáně (obrázek 14). Elektrická impedance v expiriu (EELI – end-expiratory lung impedance) byla pro tuto masku zprůměrována (30 s), normalizována k hodnotě získané při nejnižšímu průtoku ECMO a porovnána s hodnotami získanými při ostatních průtocích ECMO protokolu. Příklad, jak se mění elektrická impedance pro danou hodnotu v čase znázorňuje graficky obrázek 15.



Obrázek 13. Elektrická impedanční tomografie. Na obrázku je vidět EIT záznam z monitoru přístroje firmy SWISSTOM v reálném čase bez filtrace. Dynamická maska (nahore) je podobná záznamu z výpočetní tomografie, ale mění se s každým dechovým cyklem. Pod maskou je grafický záznam změn impedance související s jednotlivými dechovými cykly. R – pravá plic, L – levá plic.



Obrázek 14. Analýza signálu EIT. Zleva doprava je ukázána filtrace a analýza dat. Obrázek vlevo znázorňuje sběr dat v čase v mřížku 64x64 pixelů a fázovou filtraci. Červená tečka ukazuje plicní tkáň levé plice 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 na konci každého kroku ECMO. Elektrická impedance byla normalizována k nejnižšímu ECMO průtoku.

3.7 Statistické zpracování dat

Hemodynamická data byla získávána pomocí 400 Hz převodníku PowerLab A/D a kontinuálně zaznamenávána do LabChart Pro Software (ADInstruments, Australia). EIT data byla analyzována v prostředí MATLAB (The MathWorks, USA).

Statistické analýzy byly prováděny v Prism (GrapPad, USA) a Excel (Microsoft, USA). 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 rozdílu vlivu „ventingu“ plicnicovou kanylou a Impellou 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.

4 Výsledky

4.1 Studie sledující vliv VA ECMO na hemodynamiku a elektrickou impedanci plic u zdravé cirkulace a modelu akutního srdečního selhání

Do studie bylo zahrnuto 8 zvířat (prase domácí, samice, 57 ± 2 kg). Po předešlé instrumentaci a zavedení ECMO kanyl byl aplikován ECMO protokol se stoupajícím průtokem nejprve na zdravou hemodynamiku, následně bylo indukováno srdeční selhání (ischemický model balónovou okluzí), a totožný ECMO protokol byl aplikován na cirkulaci akutního srdečního selhání (obrázek 8). Vstupní parametry zdravé a selhávající cirkulace ukazuje tabulka 1. V obou případech jsou hodnoty uváděny při průtoku mimotělní podporou 1 l/min, protože modely se srdečním selháním netolerovaly nižší průtok ECMO. K prevenci výrazné hypotenze musel být pět z osmi zvířatům po indukci srdečního selhání podán noradrenalin ($0.01-0.1$ mcg/kg/min IV), podávání bylo ukončeno jakmile hodnota MAP přesáhla 60 mm Hg.

Hodnoty všech sledovaných parametrů se po indukci srdečního selhání významně snížily. 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 ($P < 0.01$). Střední arteriální tlak se snížil z 76 ± 5 mm Hg na 51 ± 4 mm Hg ($P < 0.01$) a průtok *arteria carotis* klesl z 419 ± 37 ml/min na 248 ± 22 ml/min ($P < 0.05$). Také oxygenační parametry se snížily významně. Saturace smíšené venózní krve (SvO₂) klesla z původní hodnoty 76 ± 3 % na 59 ± 6 % ($P < 0.01$) a tkáňová oxygenace měřená na hlavě (rSO₂) z 72 ± 2 % na 54 ± 3 % ($P < 0.05$).

Tabulka 1. Hemodynamické parametry před indukci srdečního selhání a po jeho indukci

Parametr	Jednotky	Před selháním	Srdeční selhání	P hodnota	% rozdíl
CCO	l/min	5.5 ± 0.7	2.9 ± 0.3	< 0.01	-47%
MAP	mm Hg	76 ± 5	51 ± 4	< 0.01	-33%
Průtok a. carotis	ml/min	419 ± 37	248 ± 22	< 0.05	-41%
SvO ₂	%	76 ± 3	59 ± 6	< 0.01	-23%
rSO ₂ hlava	%	72 ± 2	54 ± 3	< 0.05	-25%

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr \pm SEM. V posledním sloupci jsou relativní změny před indukci a po indukci srdečního selhání. Všechny hodnoty jsou odečítány při průtoku mimotělní podporou 1 l/min. MAP – střední arteriální tlak, CCO – srdeční výdej měřený v plicní tepně, PCWP – plicnicový tlak v zaklínění, ns – statisticky nevýznamný, rSO₂ – regionální tkáňová oxymetrie, SvO₂ – saturace smíšené venózní krve.

Porovnávání mezi zdravou cirkulací a cirkulací akutního srdečního selhání bylo dále prováděno na každém stupni podpory – EBF 1 až EBF 4. Stupeň EBF 0 (tedy minimální průtok VA ECMO 300 ml/min) nemohl být hodnocen z důvodu nutnosti podpory akutně selhávající cirkulace.

4.1.1 Vliv VA ECMO na hemodynamiku zdravé cirkulace

Vliv zvyšujícího se průtoku VA ECMO na hemodynamické parametry zdravé cirkulace je shrnut v tabulce 2 a na obrázku 16. Při postupném zvyšování průtoku VA ECMO od 1 l/min po 4 l/min se střední arteriální tlak zvýšil z 75 ± 5 mm Hg na 92 ± 6 mm Hg ($P < 0.01$), střední průtok *arteria carotis* vzrostl z 395 ± 26 ml/min na 435 ± 38 ml/min ($P < 0.05$), střední tlak v plicnici (MPAP) klesl z 29 ± 4 mm Hg na 23 ± 3 mm Hg ($P < 0.001$), tlak v zaklínění (PCWP) se snížil z 5.4 ± 0.9 mm Hg na 4.4 ± 0.6 mm Hg ($P < 0.05$). SvO₂ se zvýšila z 76 ± 3 % na 83 ± 3 % ($P < 0.01$). Tkáňová oxygenace (rSO₂) měřená na hlavě se zvýšila z 72 ± 2 % na 76 ± 1 % ($P < 0.01$) a na hrudní končetině zůstala nezměněná. V průběhu zvyšování průtoku se významně snižoval centrální žilní tlak (CVP), klesl z 4.4 ± 0.5 mm Hg na 2.6 ± 0.7 mm Hg ($P < 0.001$).

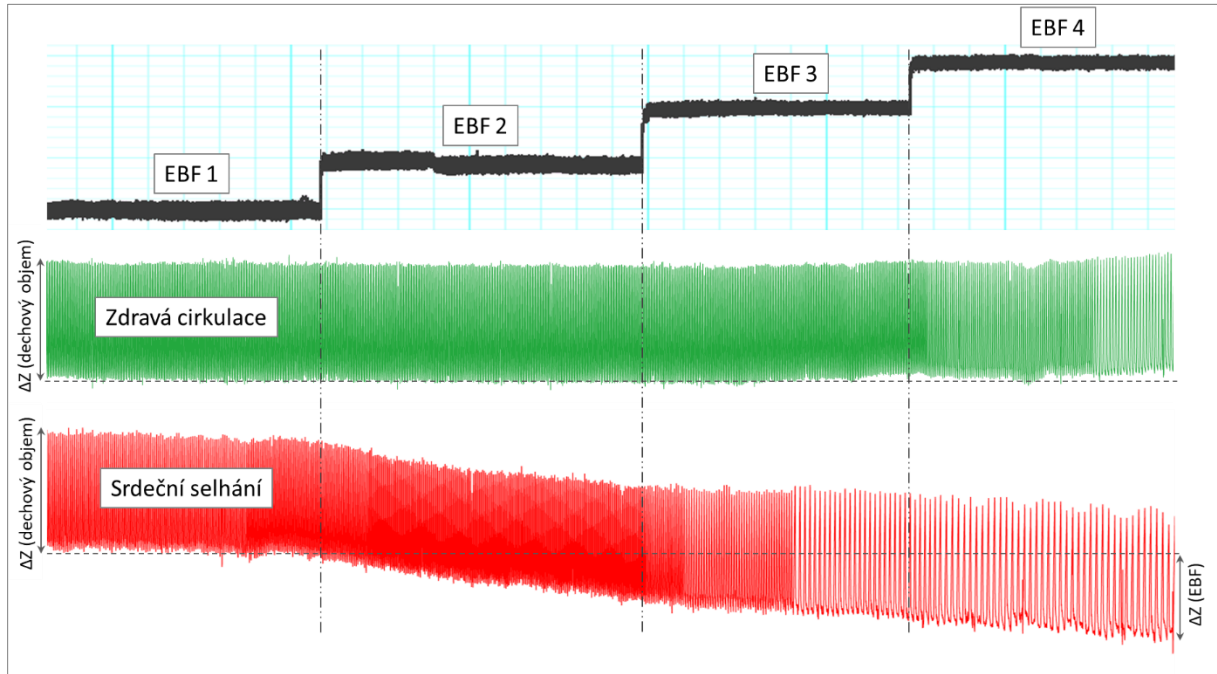
4.1.2 Vliv VA ECMO na ventilační parametry zdravé cirkulace

Ve snaze udržet ventilační parametry konstantní – abychom neovlivňovali elektrickou impedanci – a současně udržet dostatečnou oxygenaci krve v plicích, byla v průběhu protokolu využita objemově řízená protektivní plicní ventilace. Dechový objem (V_T – tidal volume) a PEEP byl v každém protokolu konstantní a pro udržení etCO₂ byla měněna pouze dechová frekvence. V_T byl 389 ± 20 ml při 1 l/min a 391 ± 20 ml při 4 l/min ($P = ns$), PEEP byl během všech stupňů EBF průměrně 5.3 ± 0.5 cm H₂O. Se zvyšující se EBF se střední tlak v dýchacích cestách (P_{mean}) snížil z 10.0 ± 0.3 cm H₂O na 9.1 ± 0.4 cm H₂O ($P < 0.001$) a statická plicní compliance (C_{stat}) se snížila o 1 ml/cm H₂O z 31 ± 2 cm H₂O na 30 ± 2 cm H₂O ($P < 0.001$). Výsledky jsou znázorněny v tabulce 3.

4.1.3 Vliv VA ECMO na elektrickou impedanci plic zdravé cirkulace

EIT signál byl podroben frekvenční a fázové filtraci, čímž vznikla pro každý ECMO protokol maska odpovídající funkčnímu regionu plic. EELI (end-expiratory lung impedance) byla normalizována k hodnotě změřené při 1 l/min. U modelu zdravé cirkulace se elektrická impedance se zvyšujícím se průtokem VA ECMO, a tím zvyšujícím se „afterloadem“ reprezentovaným změnou středního arteriálního tlaku, nezměnila. Při 2 l/min byla normalizovaná hodnota 0.999 ± 0.006 ($P = ns$), při průtoku 3 l/min 1.006 ± 0.007 ($P = ns$) a při

průtoku 4 l/min 1.006 ± 0.009 ($P = ns$). Hodnoty jsou uvedeny v tabulce 2 a graficky znázorněny na obrázku 16. Příklad křivek u jednoho pokusného zvířete je uveden na obrázku 15.



Obrázek 15. Příklad EIT křivek u jednoho pokusného zvířete. Na obrázku je vidět postupné zvyšování průtoku mimotělním oběhem (šedá) a změny elektrické impedance (EIT) plicní tkáně. EIT zdravé cirkulace je znázorněna zeleně, selhávající červeně. U zdravé cirkulace se impedance neměnila, ale u srdečního selhání významně klesala. ΔZ (dechový objem) reprezentuje změnu impedance během jednoho dechové cyklu, zatímco ΔZ (EBF) reprezentuje relativní změnu impedance při zvýšení průtoku z EBF 1 na EBF 4. ΔZ (EBF) je u tohoto pokusného zvířete zhruba 60 % ΔZ (dechový objem). EBF – extracorporeal blood flow, EIT – elektrická impedanční tomografie, ΔZ (dechový objem) – změna elektrické impedance během dechového cyklu, ΔZ (EBF) – změna elektrické impedance zvýšením průtoku mimotělní podporou z 1 l/min na 4 l/min.

Tabulka 2. 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

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SEM. Hodnoty statisticky významně odlišné od 1 l/min (EBF 1) jsou označeny * pro P < 0.05, ** pro P < 0.01. P hodnoty v předposledním sloupci ukazují významnost trendu. V posledním sloupci jsou uvedeny relativní změny parametrů při 1 a 4 l/min. CVP – centrální žilní tlak, EBF – průtok mimotělní podporou, EELI – elektrická impedance plic v expiriu normalizovaná k EBF 1, MAP – střední arteriální tlak, PCWP – plicnicový tlak v zaklínění, ns – statisticky nevýznamný, rSO₂ – regionální tkáňová oxymetrie, SvO₂ – saturace smíšené venózní krve.

Tabulka 3. Změny plicních parametrů při zvyšujícím se průtoku VA ECMO u modelu zdravé cirkulace

Parametr	Jednotky	EBF 1	EBF 2	EBF 3	EBF 4	P hodnota	% rozdíl EBF 1 vs 4
V _T	ml	389 ± 20	390 ± 20	391 ± 20	391 ± 20	ns	0
PEEP	cm H ₂ O	5 ± 0.2	5 ± 0.2	5 ± 0.2	5 ± 0.2	ns	0
P _{mean}	cm H ₂ O	10 ± 0.3	10 ± 0.3	*9.6 ± 0.3	**9.1 ± 0.4	< 0.001	-8
C _{stat}	ml/cm H ₂ O	31 ± 1.9	31 ± 2.1	30 ± 2.2	***30 ± 2.1	< 0.001	-4

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SEM. Hodnoty statisticky významně odlišné od 1 l/min (EBF 1) jsou označeny * pro P < 0.05, ** pro P < 0.01, *** pro P < 0.001. P hodnoty v předposledním sloupci ukazují významnost trendu. V posledním sloupci jsou uvedeny relativní změny parametrů při 1 a 4 l/min. Cstat – statická plicní compliance, PEEP – positive end-expiratory pressure, Pmean – střední tlak v dýchacích cestách, V_T – tidal volume, dechový objem.

4.1.4 Vliv VA ECMO na hemodynamiku akutně selhávající cirkulace

Vliv VA ECMO na hemodynamiku a plicní impedanci akutního srdečního selhání ukazuje tabulka 4 a obrázek 16. V porovnání se zdravou cirkulací byly pozorovány jednoznačně výraznější změny měřených parametrů. Při postupném zvyšování průtoku ECMO z 1 na 4 l/min se střední arteriální tlak zvýšil z 52 ± 5 mm Hg na 74 ± 6 mm Hg ($P < 0.01$) a průtok *arteria carotis* se zvýšil z 258 ± 28 ml/min na 410 ± 34 ml/min ($P < 0.01$). Střední tlak v plicnici se významně nezměnil, ale přesto tlak v zaklínění vzrostl z 8.3 ± 1.9 mm Hg na 10.3 ± 1.8 mm Hg ($P < 0.001$). Saturace smíšené venózní krve se zvýšila velmi významně z 56 ± 6 % na 84 ± 4 % ($P < 0.0001$), také tkáňová saturace vzrostla, a to jak na hlavě z 52 ± 4 % na 66 ± 3 % ($P < 0.01$), tak na pravé hrudní končetině z 58 ± 3 % na 65 ± 3 % ($P < 0.01$). Centrální žilní tlak se snížil z 7.5 ± 0.5 mm Hg na 5.1 ± 0.4 mm Hg ($P < 0.01$).

4.1.5 Vliv VA ECMO na ventilační parametry akutně selhávající cirkulace

Parametry ventilace byly udržovány konstantní. Dechový objem byl při 1 l/min 366 ± 16 ml a 391 ± 20 ml při 4 l/min ($P = ns$) a PEEP 5 ± 0.5 cm H₂O. Střední tlak v plicích klesl o 1 cm H₂O z 9.9 ± 0.5 cm H₂O na 8.9 ± 0.3 cm H₂O ($P < 0.05$), avšak statická plicní compliance se významně nezměnila (tabulka 5).

4.1.6 Vliv VA ECMO na elektrickou impedanci plic akutně selhávající cirkulace

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 (obrázek 16). Takto normalizovaná elektrická impedance u modelu akutního srdečního selhání významně klesala ($P < 0.001$), v porovnání s hodnotou při 1 l/min byla při 2 l/min 0.986 ± 0.003 ($P = ns$), při 3 l/min klesla na 0.978 ± 0.005 ($P < 0.01$) a při 4 l/min na 0.974 ± 0.006 ($P < 0.001$).

Tabulka 4. Efekt zvyšujícího se průtoku VA ECMO na hemodynamiku a elektrickou impedanci plic akutně selhávající cirkulace

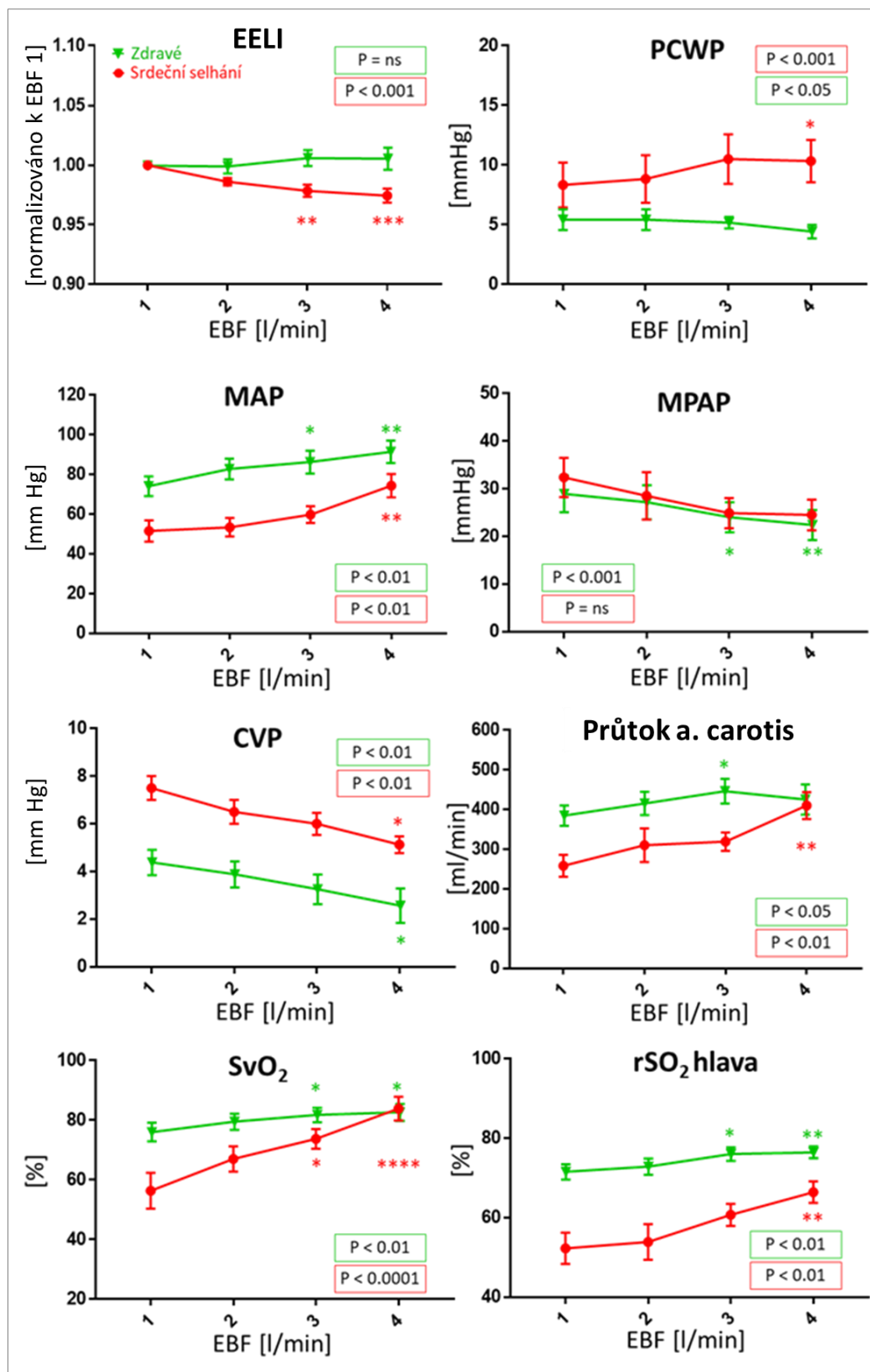
Parametr	Jednotky	EBF 1	EBF 2	EBF 3	EBF 4	P hodnota	% rozdíl	
							EBF 1 vs 4	EBF 2 vs 4
MAP	<i>mm Hg</i>	52 ± 5	53 ± 5	60 ± 4	**74 ± 6	< 0.01	44	39
Průtok a. carotis	<i>ml/min</i>	258 ± 28	310 ± 43	319 ± 23	**410 ± 34	< 0.01	59	32
MPAP	<i>mm Hg</i>	32 ± 4	29 ± 5	25 ± 3	25 ± 3	ns	-24	-14
PCWP	<i>mm Hg</i>	8.3 ± 1.9	8.8 ± 2.0	10.5 ± 2.1	*10.3 ± 1.8	< 0.001	24	17
CVP	<i>mm Hg</i>	7.5 ± 0.5	6.5 ± 0.5	6.0 ± 0.5	*5.1 ± 0.4	< 0.01	-32	-22
SvO ₂	%	56 ± 6	67 ± 4	*74 ± 3	***84 ± 4	< 0.0001	49	25
rSO ₂ hlava	%	52 ± 4	54 ± 5	61 ± 3	**66 ± 3	< 0.01	26	23
rSO ₂ končetina	%	58 ± 3	61 ± 2	62 ± 3	**65 ± 3	< 0.01	13	7
EELI	<i>relativní</i>	1.000	0.9861 ± 0.003	**0.9785 ± 0.005	***0.9744 ± 0.006	< 0.001	-2.6	-1.2

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SEM. Hodnoty statisticky významně odlišné od 1 l/min (EBF 1) jsou označeny * pro P < 0.05, ** pro P < 0.01, *** P < 0.001, **** P < 0.0001. P hodnoty ukazují významnost trendu. V posledních sloupcích jsou uvedeny relativní změny měřených parametrů. CVP – centrální žilní tlak, EBF – průtok mimotělní podporou, EELI – elektrická impedance plic v expiriu normalizovaná k EBF 1, MAP – střední arteriální tlak, PCWP – plicnicový tlak v zaklínění, ns – statisticky nevýznamný, rSO₂ – regionální tkáňová oxymetrie, SvO₂ – saturace smíšené venózní krve.

Tabulka 5. Změny plicních parametrů při zvyšujícím se průtoku VA ECMO u modelu akutního srdečního selhání

Parametr	Jednotky	EBF 1	EBF 2	EBF 3	EBF 4	P hodnota	% rozdíl	
							EBF 1 vs 4	EBF 2 vs 4
V _T	<i>ml</i>	366 ± 16	367 ± 16	364 ± 15	363 ± 15	ns	-1	
PEEP	<i>cm H₂O</i>	5 ± 0.2	5 ± 0.2	5 ± 0.2	5 ± 0.2	ns	0	
P _{mean}	<i>cm H₂O</i>	9.9 ± 0.5	9.5 ± 0.3	9.1 ± 0.3	*8.9 ± 0.3	< 0.05	-10	
C _{stat}	<i>ml/cm H₂O</i>	25 ± 2.5	26 ± 2.1	25 ± 2.1	25 ± 2.1	ns	1	

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SEM. Hodnoty statisticky významně odlišné od 1 l/min (EBF 1) jsou označeny * pro P < 0.05. P hodnoty v předposledním sloupci ukazují významnost trendu. V posledním sloupci jsou uvedeny relativní změny parametrů při 1 a 4 l/min. Cstat – statická plicní compliance, PEEP – pozitivní end-expirační tlak, Pmean – střední tlak v dýchacích cestách, V_T – tidal volume, dechový objem.



Obrázek 16. Graficky znázorněné změny vybraných hemodynamických parametrů a EELI modelu zdravé (zelená) a selhané (červená) cirkulace. Zvyšující se průtok mimotělní podporou od 1 do 4 l/min (EBF 1 až 4). Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SEM. Hodnoty statisticky významně odlišné od EBF 1 jsou označeny * pro $P < 0.05$, ** pro $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$. P hodnoty ukazují významnost trendu. CVP – centrální žilní tlak, EBF – průtok mimotělní podporou,

EELI – elektrická impedance plic v expiriu normalizovaná k EBF 1, MAP – střední arteriální tlak, PCWP – plicnicový tlak v zaklínění, ns – statisticky nevýznamný, rSO₂ – regionální tkáňová oxymetrie, SvO₂ – saturace smíšené žilní krve.

4.2 Studie sledující vliv VA ECMO na chronicky selhávající cirkulaci

Ve studii s chronickým srdečním selháním bylo 5 biomodelů. U těch došlo po 4-8 týdnech tachykardické stimulace k vytvoření dekompenzovaného chronického srdečního selhání se srdečním výdejem 2.9 ± 0.4 l/min a ejekční frakcí pod 30 %. Pokusná zvířata vážila v době odečítání dat 66 ± 12 kg.

4.2.1 Vliv VA ECMO na hemodynamiku a oxygenaci

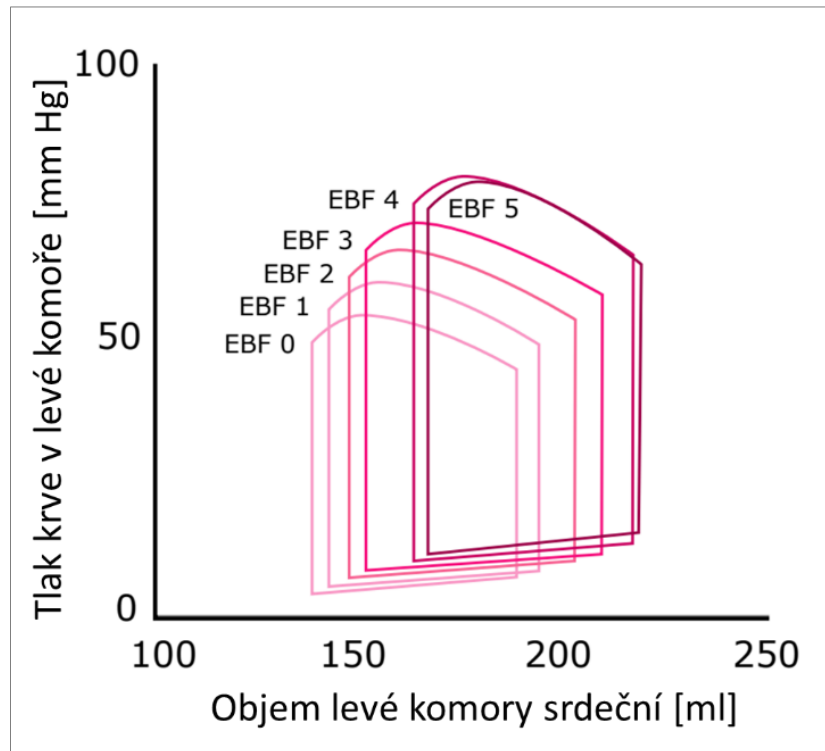
Vliv zvyšujícího se průtoku VA ECMO z minimálního na 5 l/min na hemodynamiku a oxygenaci chronicky selhávající cirkulace shrnuje tabulka 6 a obrázek 18. MAP vzrostl ze 47 ± 22 mm Hg na 84 ± 12 mm Hg ($P < 0.05$), CVP výrazně klesl ze 14 ± 2 mm Hg na 8 ± 0.5 mm Hg ($P = 0.001$). Průtok krve se významně zvyšoval jak v *arteria carotis*, tak i v *arteria subclavia*. V *arteria carotis* vzrostl z 211 ± 72 ml/min na 479 ± 58 ml/min ($P < 0.001$) a ze 103 ± 49 ml/min na 296 ± 54 ml/min ($P < 0.001$) v *arteria subclavia*. Index pulzatility, spočítaný jako rozdíl mezi nejvyšší systolickou a nejnižší diastolickou rychlostí vydělený střední rychlostí během každého srdečního cyklu, klesl v *arteria carotis* o 76 % ($P < 0.05$) a o 85 % ($P < 0.001$) v *arteria subclavia*. Významně se zvyšovaly také parametry oxygenace, SvO₂ se zvýšila z 62 ± 8 % na 89 ± 4 % ($P < 0.01$) a regionální tkáňová oxygenace na hlavě vzrostla z 57 ± 6 % na 74 ± 3 % a ze 37 ± 6 % na 77 ± 6 % na pravé hrudní končetině (obě $P < 0.001$).

4.2.2 Vliv VA ECMO na parametry levé komory

Vliv zvyšujícího se průtoku ECMO na parametry chronicky selhávající levé komory shrnuje tabulka 6 a obrázek 19. Při postupném zvyšování průtoku ECMO z EBF 0 (300 l/min) na 5 l/min vzrostl systolický tlak v levé komoře (ESP – end-systolic pressure) z 49 ± 15 mm Hg na 73 ± 11 mm Hg ($P = 0.001$), konečný diastolický tlak (EDP – end-diastolic pressure) se zvýšil ze 7 ± 2 mm Hg na 15 ± 3 mm Hg ($P < 0.001$), objem komory na konci systoly (ESV – end-systolic volume) se zvýšil ze 139 ± 17 ml na 167 ± 15 ml ($P < 0.001$) a objem levé komory na konci diastoly (EDV – end-diastolic volume) ze 189 ± 26 ml na 218 ± 30 ml ($P < 0.001$). Tepový objem byl při EBF 0 51 ± 20 ml a při EBF 5 52 ± 21 ml ($P = ns$). Nejvyšších hodnot (59 ± 20 ml) však dosahoval při EBF 3 a následně klesal. Ejekční frakce se neměnila do průtoku 3 l/min (z 25 ± 7 % na 27 ± 7 %) a následně klesla k 21 ± 6 % při 5 l/min ($P = ns$).

Tepová práce srdce byla vypočítána z pracovního diagramu levé komory a vykazovala na průtoku závislé zvyšování – od minimálního průtoku do EBF 4 z 1434 ± 941 mm Hg×ml na

2105 ± 1060 mm Hg×ml – následně pak při EBF 5 klesla na 1892 ± 1036 mm Hg×ml ($P < 0.05$). Index kontraktility reprezentovaný poměrem $dP/dt_{max}/EDV$ nevykazoval během protokolu žádný trend. Při EBF 0 byl tento index kontraktility 2.2 ± 0.8 mm Hg/s/ml a při EBF 5 3.0 ± 0.9 mm Hg/s/ml ($P = ns$). Pracovní diagramy při jednotlivých krocích ukazuje obrázek 17.

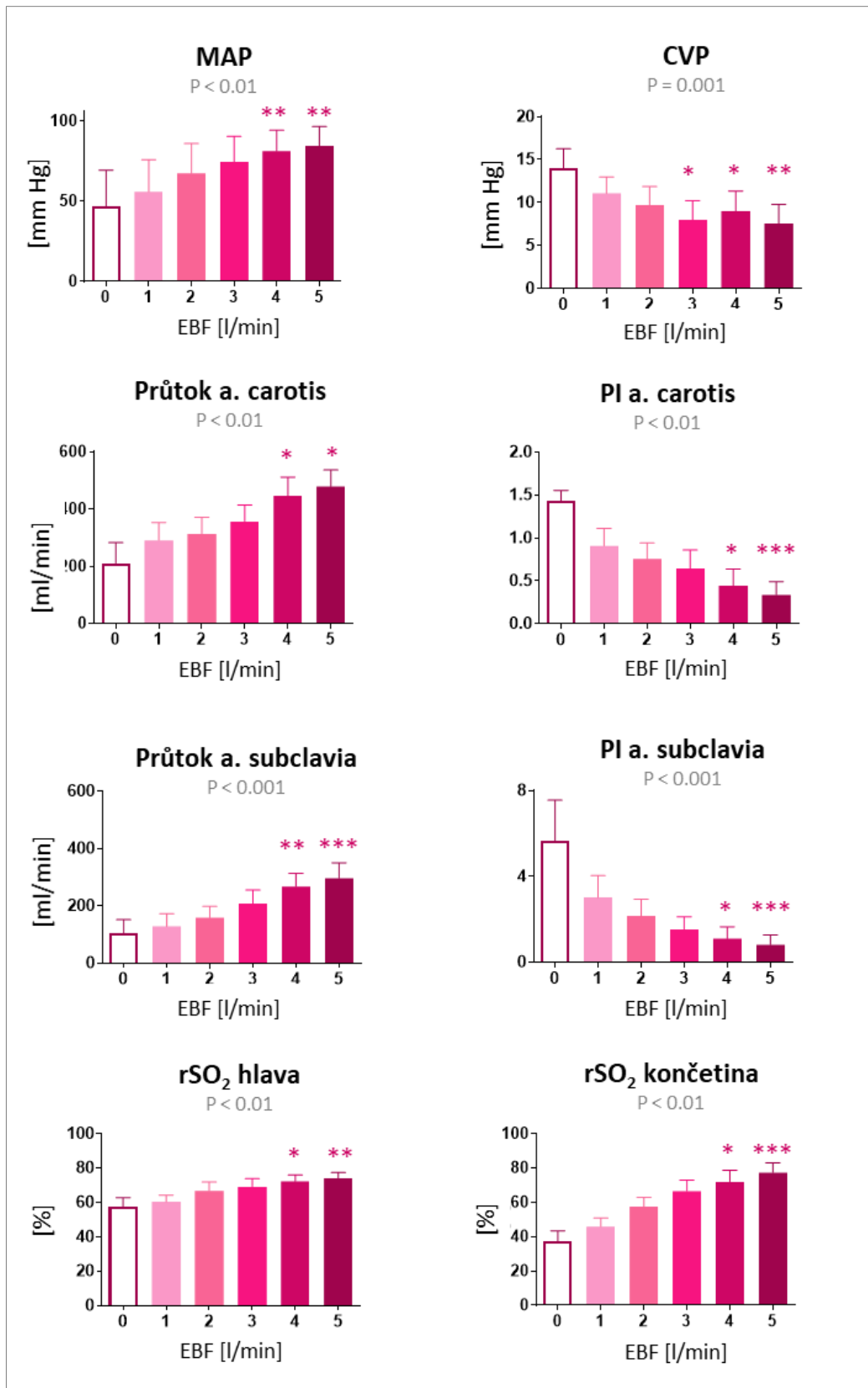


Obrázek 17. Schéma znázorňující průměrné PV křivky při jednotlivých průtocích mimotělní podporou ECMO u modelu chronického srdečního selhání. EBF – průtok mimotělní podporou ECMO, PV – pressure-volume, tlakově-objemová křivka. Upraveno dle Hala *et al.* (2020).

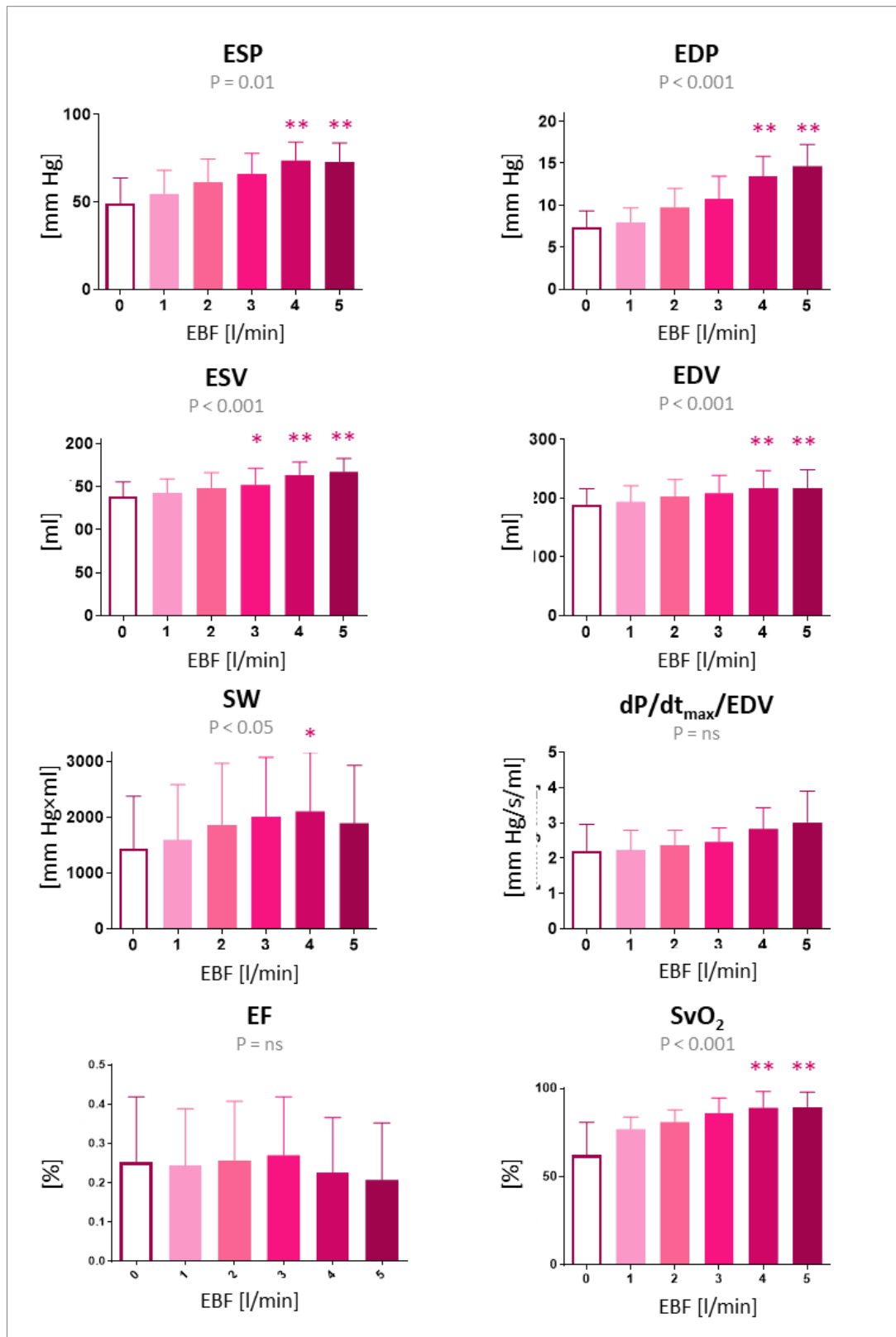
Tabulka 6. Efekt zvyšujícího se průtoku VA ECMO na hemodynamické a oxigenační parametry chronicky selhávající cirkulace

Parametr	Jednotka	EBF 0	EBF 1	EBF 2	EBF 3	EBF 4	EBF 5	P hodnota	% rozdíl	
									EBF 0 vs 5	EBF 1 vs 4
Parametry levé komory:										
ESP	mm Hg	49 ± 15	55 ± 13	61 ± 13	66 ± 12	**74 ± 10	**73 ± 11	0.001	49	35
EDP	mm Hg	7 ± 2	8 ± 2	10 ± 2	11 ± 3	**13 ± 2	**15 ± 3	<0.001	114	63
ESV	ml	139 ± 17	143 ± 16	148 ± 18	*152 ± 19	**164 ± 15	**167 ± 15	<0.001	20	15
EDV	ml	189 ± 26	194 ± 27	203 ± 29	209 ± 30	**217 ± 29	**218 ± 30	<0.001	15	12
SV	ml	51 ± 20	51 ± 20	56 ± 20	59 ± 20	55 ± 21	52 ± 21	<0.05	2	8
EF	%	25 ± 7	24 ± 6	26 ± 7	27 ± 7	23 ± 6	21 ± 6	ns	-16	-4
HR	úderů/min	101 ± 22	96 ± 19	93 ± 17	90 ± 13	90 ± 14	86 ± 14	ns	-15	-6
SW	mm Hg × ml	1434 ± 941	1595 ± 987	1867 ± 1102	2014 ± 1062	*2105 ± 1060	1892 ± 1036	<0.05	32	32
dP/dt _{max} /EDV	mm Hg/s/ml	2.2 ± 0.8	2.2 ± 0.6	2.4 ± 0.4	2.5 ± 0.4	2.8 ± 0.6	3 ± 0.9	ns	36	27
Perfúzní parametry:										
Průtok a. carotis	ml/min	211 ± 72	291 ± 62	314 ± 57	356 ± 57	**447 ± 64	**479 ± 58	<0.001	127	54
Car. index pulzatility		1.43 ± 0.12	0.91 ± 0.2	0.75 ± 0.19	0.64 ± 0.21	*0.44 ± 0.19	***0.34 ± 0.15	<0.01	-76	-52
Průtok a. subclavia	ml/min	103 ± 49	128 ± 44	158 ± 40	208 ± 47	**266 ± 47	***296 ± 54	<0.001	187	108
Subcl. index pulzatility		5.7 ± 1.9	3 ± 1	2.2 ± 0.8	1.5 ± 0.6	*1.1 ± 0.5	***0.8 ± 0.5	<0.001	-86	-63
rSO ₂ hlava	%	57 ± 6	60 ± 4	67 ± 5	69 ± 5	*72 ± 4	**74 ± 3	<0.001	30	20
rSO ₂ končetina	%	37 ± 6	46 ± 5	58 ± 5	67 ± 6	*72 ± 7	***77 ± 6	<0.001	108	57
SvO ₂	%	62 ± 8	77 ± 3	81 ± 3	86 ± 4	**89 ± 4	**89 ± 4	<0.001	44	16
CVP	mm Hg	14 ± 2	11 ± 2	10 ± 2	*8 ± 2	*9 ± 2	*8 ± 2	0.001	-43	-18

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SEM. Hodnoty statisticky významně odlišné od EBF 0 jsou označeny * pro P < 0.05, ** pro P < 0.01, *** pro P < 0.001. P hodnoty ukazují významnost trendu. V posledním sloupci jsou uvedeny relativní změny parametrů. CVP – centrální žilní tlak, dP/dt_{max}/EDV – index kontraktility levé komory, EBF – průtok mimotělní podporou, EDP – end-diastolic pressure, konečný diastolický tlak, EDV – end-diastolic volume, objem na konci diastoly, EF – ejekční frakce, ESP – end-systolic pressure, konečný systolický tlak, ESV – end-systolic volume, konečný systolický tlak, SW – stroke work, tepová práce srdce, ns – statisticky nevýznamný, PI – index pulzatility, rSO₂ hlava – regionální tkáňová oxymetrie měřená na hlavě, rSO₂ končetina – regionální tkáňová oxymetrie měřená na pravé hrudní končetině, SV – stroke volume, tepový objem, SvO₂ – saturace smíšené venózní krve.



Obrázek 18. Efekt zvyšujícího se průtoku VA ECMO na hemodynamické a oxypenační parametry chronicky selhávající cirkulace. Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SEM. P hodnoty ukazují významnost trendu, hodnoty statisticky významně odlišné od EBF 0 jsou označeny * pro $P < 0.05$, ** pro $P < 0.01$, *** pro $P < 0.001$. CVP – centrální žilní tlak, EBF – průtok mimotělní podporou, MAP – střední arteriální tlak, PI – index pulzatility, rSO₂ hlava – regionální tkáňová oxymetrie měřená na hlavě, rSO₂ končetina – regionální tkáňová oxymetrie měřená na pravé hrudní končetině.



Obrázek 19. Efekt zvyšujícího se průtoku VA ECMO na parametry levé komory chronicky selhávající cirkulace. Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SEM. P hodnoty ukazují významnost trendu, hodnoty statisticky významně odlišné od EBF 0 jsou označeny * pro P < 0.05, ** pro P < 0.01, *** pro P < 0.001. dP/dt_{max}/EDV – index kontraktility levé komory, EDP – end-diastolic pressure, konečný diastolický tlak, EDV – end-diastolic volume, objem na konci diastoly, EF – ejekční frakce, ESP – end-systolic pressure, konečný systolický tlak, ESV – end-systolic volume, konečný systolický tlak, EBF – průtok mimotělní podporou, SvO₂ – saturace smíšené venózní krve, SW – stroke work, tepová práce srdeční.

4.3 Studie sledující vliv VA ECMO a souběžně použitých ventovacích technik

V této části je popisován vliv současného užití VA ECMO a ventovacích technik na systémovou a plicní hemodynamiku, práci levé komory a na elektrickou impedanci plicní tkáně. V jednotlivých experimentech jsme využili tři v klinické praxi používané techniky. Mezisíňovou septostomii, implantaci Impelly transaortálně a „venting“ prostřednictvím kanyly zapojené do žilního ECMO okruhu a zavedené do plicní tepny.

4.3.1 Vliv VA ECMO na hemodynamiku a elektrickou impedanci u akutního srdečního selhání po provedení mezisíňové septostomie

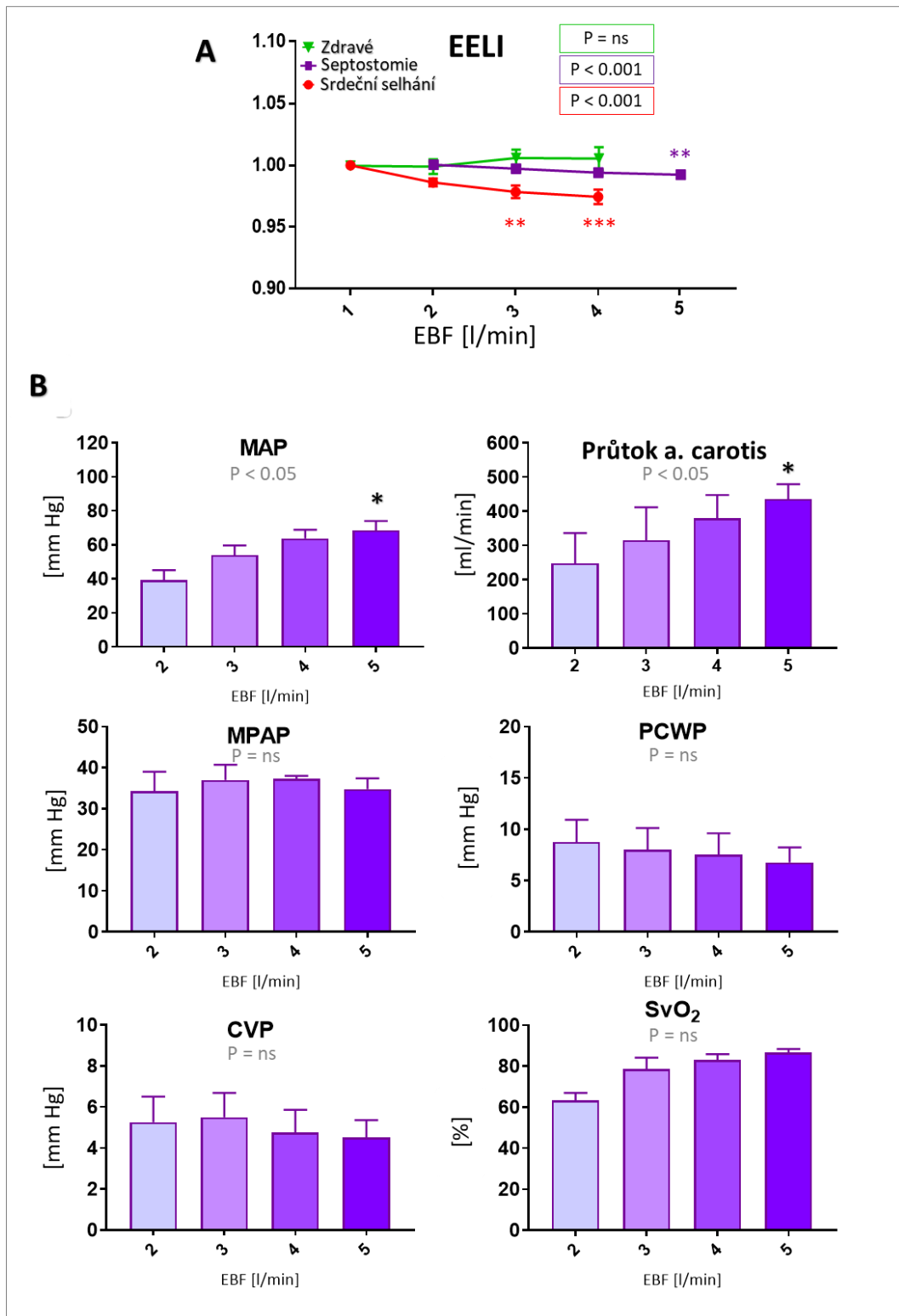
U čtyř pokusných zvířat byla po indukci akutního srdečního selhání úspěšně provedena balónová mezisíňová septostomie. Srdeční selhání bylo definováno poklesem srdečního výdeje na méně než 50 ml/kg/min nebo poklesem smíšené venózní saturace na méně než 50 %. Srdeční výdej po indukci srdečního selhání klesl z 7.2 ± 1.1 l/min na 2.8 ± 0.4 l/min ($P = ns$), MAP se snížil z 87 ± 9 mm Hg na 41 ± 7 mm Hg ($P = ns$), průtok *arteria carotis* klesl z 431 ± 24 ml/min na 214 ± 69 ml/min ($P = ns$) a SvO₂ klesla z původní hodnoty 75 ± 4 % na 46 ± 5 % ($P = ns$).

Při tomto experimentu byl nejnižším tolerovaným průtokem 2 l/min a všechna pokusná zvířata navíc vyžadovala podání noradrenalinu (0.15-0.57 mcg/kg/min IV). Nejvyšší dosažený průtok mimotělní podporou byl v průměru 4.4 l/min (označeno jako kategorie EBF 5). Souhrn výsledků je uveden v tabulce 7. Měřené parametry se při zvýšení průtoku z EBF 2 na EBF 5 změnilo takto: MAP stoupl z 39 ± 6 mm Hg na 69 ± 6 mm Hg ($P < 0.05$), MPAP z 34 ± 5 mm Hg na 35 ± 3 mm Hg ($P = ns$), PCWP z 8.8 ± 2 mm Hg na 6.8 ± 2 mm Hg ($P = ns$). CVP se snížila z 5.2 ± 1 mm Hg na 4.5 ± 1 mm Hg a SvO₂ se nevýznamně zvýšila z 63 ± 4 mm Hg na 87 ± 2 mm Hg ($P = ns$). Hodnota EELI získaná z EIT pro funkční region plic byla v každém kroku opět normalizována k její výchozí hodnotě (zde tedy hodnotě při nejnižším průtoku – EBF 2). Takto normalizovaná hodnota EELI při zvyšování průtoku mimotělní podporou oběhu klesla o 0.8 % ($P < 0.001$).

Tabulka 7. Změny hemodynamiky a elektrické impedance plic při zvyšujícím se průtoku VA ECMO po mezisíňové septostomii

Parametr	Jednotky	EBF 2	EBF 3	EBF 4	EBF 5	P hodnota	% rozdíl	
							EBF 2 vs 5	EBF 2 vs 4
MAP	<i>mmHg</i>	39 ± 6	54 ± 6	64 ± 5	*69 ± 6	< 0.05	76	63
Průtok a. carotis	<i>ml/min</i>	248 ± 88	316 ± 96	379 ± 69	*436 ± 44	< 0.05	76	53
MPAP	<i>mm Hg</i>	34 ± 5	37 ± 4	37 ± 1	35 ± 3	ns	3	9
PCWP	<i>mm Hg</i>	8.8 ± 2	8.0 ± 2	7.5 ± 2	6.8 ± 2	ns	-23	-15
CVP	<i>mm Hg</i>	5.2 ± 1	5.5 ± 1	4.8 ± 1	4.5 ± 1	ns	-15	-8
SvO ₂	%	63 ± 4	79 ± 6	83 ± 3	87 ± 2	ns	38	32
EIT	<i>relativní</i>	1.000	0.9968 ± 0.002	0.9935 ± 0.002	**0.9919 ± 0.003	< 0.001	-0.8	-0.6

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SEM. Hodnoty statisticky významně odlišné od 2 l/min (EBF 2) jsou označeny * pro P < 0.05, ** pro P < 0.01. P hodnoty v vyjadřují celkový trend. V poseltním sloupci jsou uvedeny relativní změny parametrů při 2 a 5 l/min. CVP – centrální žilní tlak, EBF – průtok mimotělní podporou oběhu, EIT – elektrická impedance normalizovaná k EBF 2, MAP – střední arteriální tlak, MPAP – střední tlak v plicní tepně, PCWP – plicnicový tlak v zaklínění, ns – statisticky nevýznamný, SvO₂ – saturace smíšené venózní krve.



Obrázek 20. Změny hemodynamiky a elektrické impedance plic při zvyšujícím se průtoku VA ECMO u akutního srdečního selhání po mezisíňové septostomii. Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SEM. Hodnoty statisticky významně odlišné od nejnižšího průtoku ECMO jsou označeny * pro $P < 0.05$, ** pro $P < 0.01$, *** pro $P < 0.001$. P hodnoty na obrázku A popisují celkový trend. V obrázku A je shrnut vliv VA ECMO na EELI u zdravé cirkulace (zeleně), selhané cirkulace bez „ventingu“ (červeně) a cirkulace selhané se septostomií (fialově). Graf B ukazuje trendy hemodynamiky a oxygenace při zvyšujícím se EBF po mezisíňové septostomii. CVP – centrální žilní tlak, EBF – průtok mimotělní podporou oběhu, EELI – elektrická impedance plic v expiriu normalizovaná k nejnižšímu EBF, MAP – střední arteriální tlak, MPAP – střední tlak v plicní tepně, PCWP – plicnicový tlak v zaklínění, ns – statisticky nevýznamný, SvO₂ – saturace smíšené venózní krve.

4.3.2 Vliv „unloadingu“ levé komory pomocí transaortální pumpy Impella nebo plicnicové kanyly na hemodynamiku a práci levé komory

Pokusná zvířata byla randomizována do dvou skupin – skupina s Impellou (přímý „unloading“) a skupina s nepřímým „unloadingem“ levé komory plicnicovou kanylou. U všech pokusných zvířat bylo nejprve balónovou okluzí RIA indukováno akutní ischemické srdeční selhání, které bylo definováno poklesem srdečního výdeje na méně než 50 ml/kg/min nebo poklesem smíšené venózní saturace na méně než 50 %. Vstupní parametry před a po indukci srdečního selhání, které byly vždy odečítány při nejnižším tolerovaném průtoku VA ECMO, se nelišily mezi pokusnými skupinami (tabulka 8). Maximální ECMO průtok byl ve skupině s „ventingem“ plicnicovou kanylou 3.8 ± 0.9 l/min a ve skupině s Impellou 4.0 ± 0.1 l/min ($P = ns$). Dvě zvířata ve skupině s Impellou a pět ve skupině s „ventingem“ plicnicovou kanylou vyžadovala během VA ECMO protokolu podání noradrenalinu ($0.01-0.5$ mcg/kg/min IV), jednomu zvířeti ze skupiny s „ventingem“ plicnicovou kanylou byl k noradrenalinu z důvodu hemodynamicky nestabilního junkčního rytmu přidán dopamin (0.35 mcg/kg/h IV). Po indukci srdečního selhání pak byl hodnocen vliv Impelly a „ventingu“ plicnicovou kanylou na hemodynamiku a parametry práce levé komory.

Tabulka 8. Hemodynamické a oxygenační parametry před indukcí srdečního selhání a po jeho indukci v protokolu s ventovacími technikami

Parametr	Jednotky	Skupina	Před selháním	P hodnota	Srdeční selhání	P hodnota	% rozdíl
CCO	l/min	Impella	6 ± 0.7	ns	3.3 ± 0.3	ns	-45
		PA kanyla	4.4 ± 0.4		3.0 ± 0.4		-32
MAP	mm Hg	Impella	78 ± 5	ns	55 ± 3	ns	-29
		PA kanyla	85 ± 3		54 ± 5		-36
SvO ₂	%	Impella	68 ± 3	ns	65 ± 7	ns	-4
		PA kanyla	68 ± 4		52 ± 10		-24

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr \pm SEM. Všechny hodnoty jsou odečítány při nejnižším průtoku mimotělní podporou. P hodnoty vždy porovnávají výsledky skupiny Impella vs. skupiny PA kanyla. V posledním sloupci je procentuální změna porovnávající zdravou a selhanou cirkulaci. MAP – střední arteriální tlak, PA kanyla – skupina s plicnicovou kanylou, CCO – srdeční výdej měřený v plicnici, ns – statisticky nevýznamný, SvO₂ – saturace smíšené venózní krve.

4.3.2.1 Hemodynamika VA ECMO s pumpou Impella nebo drenáží plicnicovou kanylou

Hemodynamické změny při současném použití VA ECMO a Impelly byly sledovány u šesti pokusných zvířat při maximálním průtoku ECMO (EBF 4). Nejprve byla Impella ponechána na nejnižším výkonu odpovídajícímu minimálnímu průtoku (fáze NO VENT) a poté nastavena na rychlost 2 l/min (fáze VENT). Měřené parametry se ve skupině NO VENT a VENT Impella lišily takto: MAP byl 75 ± 7 mm Hg a 72 ± 5 mm Hg ($P = ns$), SvO₂ 86 ± 2 %

a $88 \pm 2 \%$ ($P = ns$), MPAP 24 ± 2 mm Hg a 22 ± 3 mm Hg ($P = ns$), PCWP nevýznamně klesl z 6 ± 1.2 mm Hg na 5 ± 1.2 mm Hg ($P = ns$).

Měření s „unloadingem“ plicnicovou kanylou byla provedena také na 6 biomodelech. Plicnicová kanyla byla zcela otevřená (VENT) anebo zcela uzavřená (NO VENT), při otevření plicnicové kanyly byl průměrný průtok touto kanylou, a tedy i úroveň „ventingu“, 1.6 l/min. MAP byl s uzavřenou plicnicovou kanylou 78 ± 9 mm Hg a s otevřenou 76 ± 6 mm Hg ($P = ns$), SvO₂ byla bez „ventingu“ $83 \pm 4 \%$ a s „ventingem“ $83 \pm 4 \%$ ($P = ns$). MPAP se při „ventingu“ plicnicovou kanylou významně snížil, byl 24 ± 4 mm Hg bez „ventingu“ a 12 ± 2 mm Hg s „ventingem“ ($P < 0.05$), a PCWP při „ventingu“ nevýznamně klesl z 7 ± 0.8 mm Hg na 5 ± 0.4 mm Hg ($P = ns$).

Změny, ke kterým došlo při „ventingu“, znázorňuje tabulka 9 a obrázek 21.

4.3.2.2 Parametry levé komory při VA ECMO s Impellou a s „unloadingem“ plicnicovou kanylou

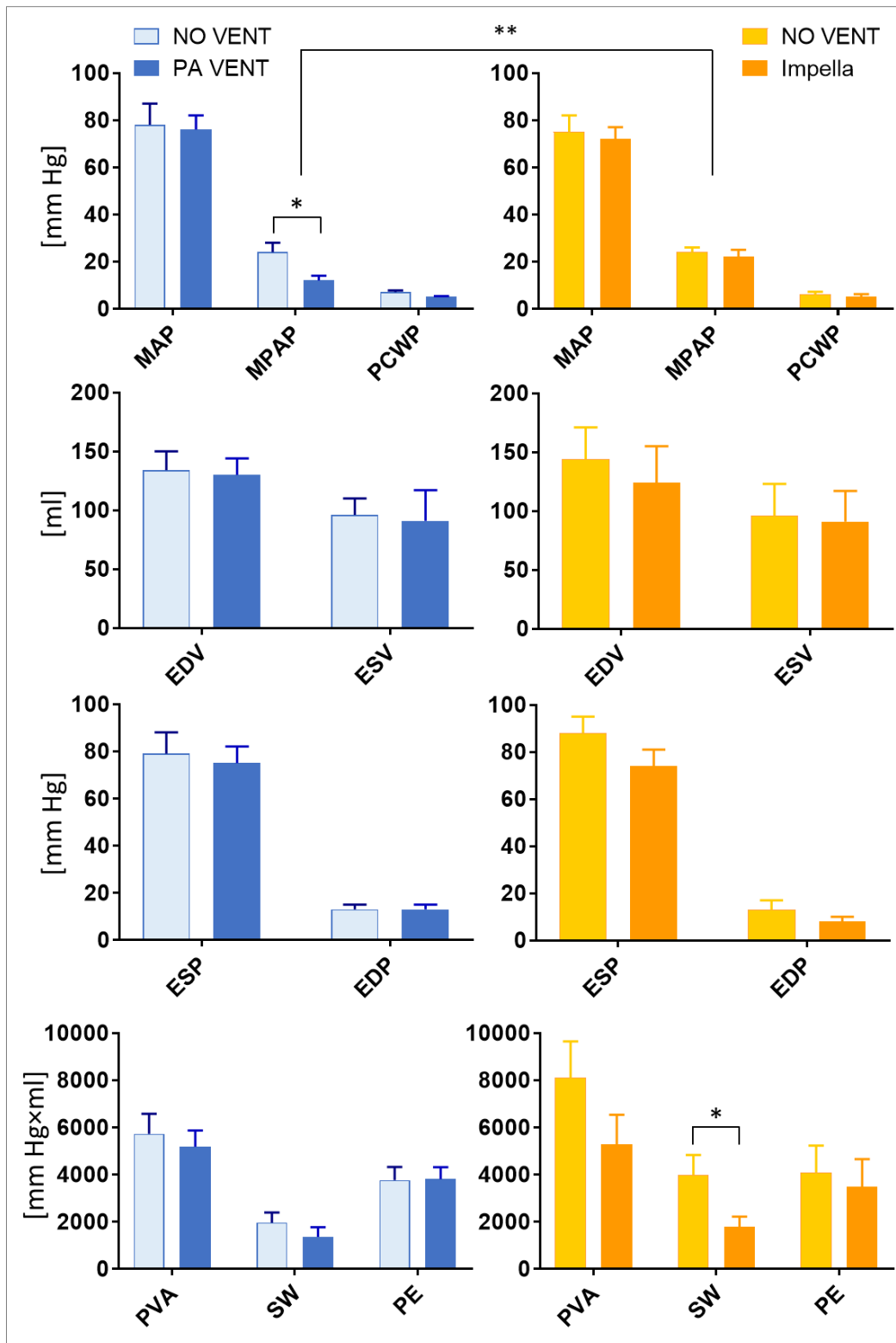
Průměrné PV křivky z obou pokusných skupin jsou graficky znázorněny na obrázku 22. Ve skupině s Impellou se parametry levé komory mezi fází NO VENT a VENT měnily takto: EDV z 144 ± 27 ml na 124 ± 31 ml, ESV z 96 ± 27 mm Hg na 91 ± 26 mm Hg, EDP z 13 ± 4 mm Hg na 8 ± 2 mm Hg a ESP z 88 ± 7 mm Hg na 74 ± 7 mm Hg (pro všechna $P = ns$). Tepová práce srdce (SW) významně klesla z 3999 ± 828 mm Hg×ml na 1797 ± 422 mm Hg×ml ($P < 0.05$); potenciální energie (PE) z 4094 ± 1137 mm Hg×ml na 3487 ± 1171 mm Hg×ml a PVA z 8092 ± 1553 mm Hg×ml na 5284 ± 1250 mm Hg×ml (pro obě $P = ns$).

V případě skupiny s „ventingem“ plicnicovou kanylou se parametry levé komory mezi fází NO VENT a VENT měnily takto: EDV z 134 ± 16 ml na 130 ± 14 ml, ESV z 96 ± 14 ml na 101 ± 10 ml. EDP zůstal při uzavření i otevření plicnicové kanyly 13 ± 4 mm Hg a ESP nevýznamně 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 5730 ± 846 mm Hg×ml na 5177 ± 695 mm Hg×ml (pro všechna $P = ns$).

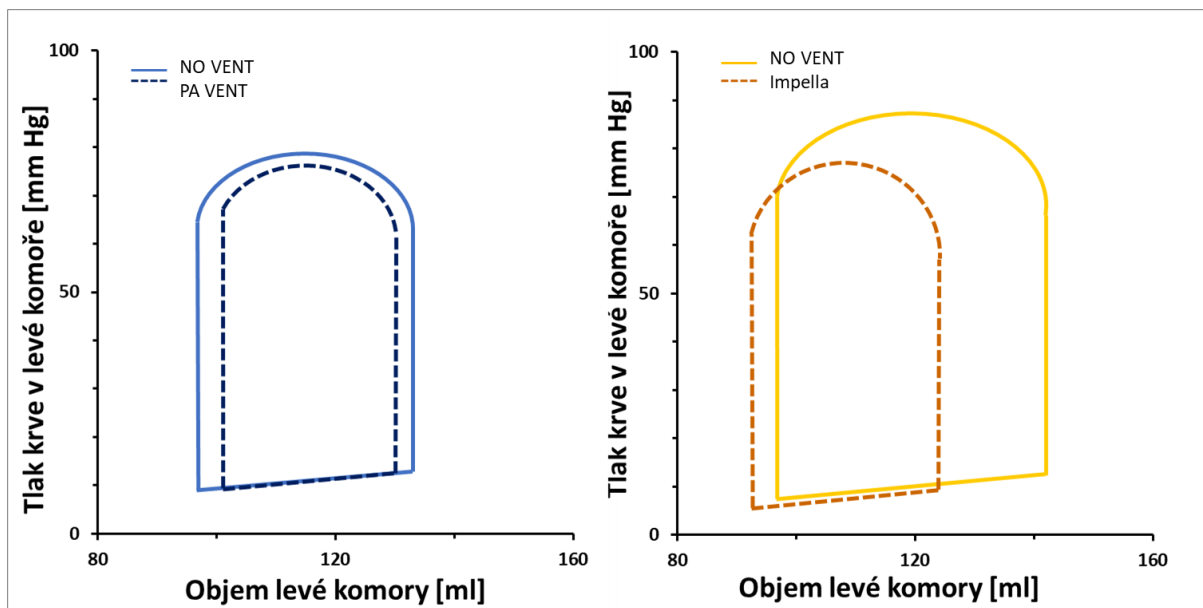
Tabulka 9. Vliv ventovacích technik – Impella a drenáž plicnice – na hemodynamické parametry a práci levé komory

Parametr	Jednotky	Skupina	EBF 5		P hodnota		% rozdíl
			NO VENT	VENT	VENT vs NO VENT	Impella vs PA kanyla	VENT vs NO VENT
MAP	mm Hg	Impella	75 ± 7	72 ± 5	ns	ns	-4
		PA kanyla	78 ± 9	76 ± 6	ns		-3
MPAP	mm Hg	Impella	24 ± 2	22 ± 3	ns	< 0.01	-8
		PA kanyla	24 ± 4	12 ± 2	< 0.05		-50
PCWP	mm Hg	Impella	6 ± 1.2	5 ± 1.2	ns	ns	-17
		PA kanyla	7 ± 0.8	5 ± 0.4	ns		-29
HR	úderů/min	Impella	99 ± 15	97 ± 13	ns	ns	-2
		PA kanyla	90 ± 7	90 ± 11	ns		0
SvO ₂	%	Impella	86 ± 2	88 ± 2	ns	ns	2
		PA kanyla	83 ± 4	83 ± 4	ns		0
CCO	l/min	Impella	4 ± 0.4	3.3 ± 0.3	ns	ns	-18
		PA kanyla	2.8 ± 0.4	2.9 ± 0.5	ns		4
EDV	ml	Impella	144 ± 27	124 ± 31	ns	ns	-14
		PA kanyla	134 ± 16	130 ± 14	ns		-3
ESV	ml	Impella	96 ± 27	91 ± 26	ns	ns	-5
		PA kanyla	96 ± 14	101 ± 10	ns		5
EDP	mm Hg	Impella	13 ± 4	8 ± 2	ns	ns	-38
		PA kanyla	13 ± 2	13 ± 2	ns		0
ESP	mm Hg	Impella	88 ± 7	74 ± 7	ns	ns	-16
		PA kanyla	79 ± 9	75 ± 7	ns		-5
PVA	mm Hg × ml	Impella	8092 ± 1553	5284 ± 1250	ns	ns	-35
		PA kanyla	5730 ± 846	5177 ± 695	ns		-10
SW	mm Hg × ml	Impella	3999 ± 828	1797 ± 422	< 0.05	ns	-55
		PA kanyla	1962 ± 430	1361 ± 409	ns		-31
PE	mm Hg × ml	Impella	4094 ± 1137	3487 ± 1171	ns	ns	-15
		PA kanyla	3769 ± 563	3816 ± 507	ns		1

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SEM a odečítány při maximálním průtoku VA ECMO (EBF 4). V tabulce je znázorněn vliv „ventingu“ levé komory pomocí obou technik (s „ventingem“ a bez „ventingu“, první P hodnota) a rozdíl mezi vlivem na vybrané parametry při použití drenáže plicnice a „unloadingu“ Impellou (druhá P hodnota). V posledním sloupci je uveden procentuální rozdíl bez „ventingu“ (NO VENT) a s „ventingem“ (VENT). CCO – continuous cardiac output, EDP – end-diastolic pressure, konečný diastolický tlak, EDV – end-diastolic volume, objem na konci diastoly, ESP – end-systolic pressure, konečný systolický tlak, ESV – end-systolic volume, konečný systolický tlak, EBF – průtok mimotělní podporou, HR – heart rate, srdeční frekvence, MAP – střední arteriální tlak, MPAP – střední tlak v plicní tepně, NO VENT – bez „ventingu“, PA VENT – „venting“ plicnicovou kanylou, PCWP – plicnicový tlak v zaklínění, PE – potential energy, elastická potenciální energie, PVA – pressure-volume area, oblast tlaku a objemu, SW – stroke work, tepová práce.



Obrázek 21. Graficky znázorněné změny hemodynamických parametrů a parametrů levé komory za použití VA ECMO s ventovacími technikami – plicnicovou kanylou (vlevo) a pumpou Impella (vpravo). Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr \pm SEM. Hodnoty statisticky významně odlišné jsou označeny spojovníkem a * pro $P < 0.05$, ** pro $P < 0.01$. Odečítáno při maximálním průtoku ECMO (EBF 4). NO VENT – bez „ventingu“, PA VENT – „venting“ plicnicovou kanylou, EDP – end-diastolic pressure, konečný diastolický tlak, EDV – end-diastolic volume, objem na konci diastoly, ESP – end-systolic pressure, konečný systolický tlak, ESV – end-systolic volume, konečný systolický tlak, EBF – průtok mimotělní podporou, MAP – střední arteriální tlak, MPAP – střední tlak v plicní tepně, PCWP – plicnicový tlak v zaklínění, PE – potential energy, elastická potenciální energie, PVA – pressure-volume area, oblast tlaku a objemu SW – stroke work, tepová práce.



Obrázek 22. 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 při nejvyšším EBF bez „ventingu“, přerušovaně s „ventingem“, modře s plicnicovou kanylou, žlutě s pumpou Impella. EBF – průtok mimotělní podporou ECMO, PV – pressure-volume, tlakově-objemová křivka.

5 Diskuze

Vliv VA ECMO na hemodynamiku selhávající cirkulace je diskutován v literatuře poměrně často jak v experimentálních (Belohlavek *et al.* 2012, Soleimani a Pae 2012), tak i v klinických studiích (Bartlett *et al.* 1980, Abrams a Brodie 2016, Truby *et al.* 2017, Rao *et al.* 2018). Méně prací, a to zejména v nedávné době, pak diskutuje parametry levé komory a levokomorovou distenzi pozorovanou při mimotělní podpoře oběhu (Shen *et al.* 2001, Burkhoff *et al.* 2015, Ostadal *et al.* 2015, Ostadal *et al.* 2018, Hála *et al.* 2020). Jako jedna z častých komplikací aplikace VA ECMO je popisován i rozvoj plicního edému, jenž výrazně zhoršuje prognózu léčených pacientů (Fuhrman *et al.* 1999, Combes *et al.* 2008, Sidebotham *et al.* 2012, Soleimani a Pae 2012, Petroni *et al.* 2014, Burkhoff *et al.* 2015, Distelmaier *et al.* 2020, Roumy *et al.* 2020). Většinou se autoři shodují, že vznik plicního edému souvisí zejména se zvýšeným „afterloadem“ levé komory, který je způsoben vysokým průtokem VA ECMO. Chybí ale experimentální studie, které by vliv zvyšujícího se „afterloadu“ na vznik plicního edému potvrdily. Názorů na etiologii, a proto i léčbu této komplikace, je více. Například Roumy *et al.* (2020) v „review“ zaměřeném na patofyziologické mechanismy vzniku plicního poškození při VA ECMO diskutuje vedle levokomorové distenze také změny permeability kapilár v důsledku systémové zánětlivé reakce na mimotělní oběh. Soleimani a Pae (2012) uvádějí jako rizikové faktory vzniku plicního edému také nedostatečný „unloading“ plic nesprávně umístěnou žilní kanylou anebo přítomnost aortální regurgitace.

Cílem naší práce bylo studovat vliv zvyšujícího se „afterloadu“ způsobeného vysokým průtokem VA ECMO na distenzi levé komory, a na následné změny objemu tekutin v plicích. Měřené parametry zahrnovaly tlakově-objemovou charakteristiku práce levé komory, plicní a systémovou hemodynamiku u modelu srdečního selhání a zejména hodnocení změn objemu tekutin v plicích neinvazivní metodou elektrické impedanční tomografie (EIT). V neposlední řadě jsme měli za cíl navrhnout postup, který by umožňoval snížit negativní vliv vyšších průtoků VA ECMO na potenciálně nebezpečnou levokomorovou distenzi. Proto byl u modelu akutního srdečního selhání hodnocen také vliv VA ECMO při současném využití mezisíňové septostomie, Impelly nebo „ventingu“ plicnicovou kanylou.

5.1 Vliv mimotělní membránové oxygenace na zdravou cirkulaci

Zajímavým výstupem naší práce jsou výsledky ukazující vliv VA ECMO průtoku na zdravou cirkulaci. I při nejvyšším ECMO průtoku (80 ml/kg/min), který odpovídá zhruba 75 %

klidového srdečního výdeje, se hemodynamické parametry neměnil tak výrazně, jako u modelů srdečního selhání. MAP vzrostl o 23 %, průtok *arteria carotis* o 10 %, SvO₂ o 9 % a regionální saturace měřená na hlavě o 7 % a na hrudní končetině o 1 % (tabulka 2). Podobně i Kato *et al.* (1996) na 14 psích biomodelech zdravé cirkulace nepozoroval při zvyšování průtoku mimotělní podporou zvyšování systémového arteriálního tlaku a oxygenačních parametrů. Zvýšený průtok VA ECMO tak musel být kompenzován jinými mechanismy. Například otevřením arterio-venózních zkratů a redukcí srdečního výdeje. Vzhledem k tomu, že se průtok *arteria carotis* (korelující s globálním průtokem) v naší studii zvýšil pouze o 10 % a obdobně stoupala i smíšená žilní saturace, zdá se druhá varianta pravděpodobnější. Autoři dřívější práce (Kinsella *et al.* 1992) obdobně uvádějí u ovčím modelu jen nevýrazný vzestup průtoku *a. carotis* při zvyšování průtoku VA ECMO.

PCWP v našich měřeních klesalo (v průměru o 19 %), ale změna nedosáhla statistické významnosti. Elektrická impedance plic se neměnila (v průměru vzrostla o 0.6 %, což je řádově méně než u modelu srdečního selhání). Tato nevýrazná změna plicní impedance značí, že nedocházelo (při dodržení konstantních ventilačních parametrů a infúzní terapie) ke zvyšování objemu tekutin v plicích. Naopak lze uvažovat, že mohlo docházet i k určitému „unloadingu“ způsobenému odsáváním žilní krve ECMO kanylou. To by bylo v souladu s pozorováním, že CVP a MPAP velmi významně klesaly (CVP o 41 % a MPAP o 22 %). V experimentální práci na psím biomodelu se zdravou cirkulací Seo *et al.* (1991) pozorovali pokles MPAP při VA ECMO podpoře, avšak v porovnání s naší metodikou využívali nižších průtoků oběhovou podporou.

5.2 Modely srdečního selhání

Typickou indikací k využití VA ECMO je akutně dekompenzované chronické srdeční selhání. V dostupné literatuře je ale vzhledem k technické náročnosti modelů chronického selhání experimentálně studován téměř výhradně model akutního srdečního selhání (Shen *et al.* 2001, Sauren *et al.* 2007, Belohlavek *et al.* 2012, Moller-Helgestad *et al.* 2015, Ostadal *et al.* 2015, Ostadal *et al.* 2016, Ostadal *et al.* 2018). Kromě toho jsou také biomodely postupně nahrazovány matematickým modelováním (Broome a Donker 2016, Rao *et al.* 2018, Habran *et al.* 2020).

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 ischémie 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 artérie (Schmitto *et al.* 2011, Spannbaauer *et al.* 2019).

5.2.1 Charakteristika modelu akutního srdečního selhání

Pro naši práci byl zvolen akutní ischemický model srdečního selhání s minimálně invazivním přístupem (Ishikawa *et al.* 2014), který byl indukován balónovou okluzí koronární artérie, vedoucí ke vzniku akutního srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí. Model věrně napodobuje klinickou praxi, kdy po déletrvajícím ischemii myokardu dojde po provedení koronární intervence k reperfúzi. Nevýhodou tohoto modelu je ale vysoké riziko vzniku komorových arytmií (Li *et al.* 2014, Spannbaauer *et al.* 2019). Studie Suzuki *et al.* (2008) na 78 prasečích modelech porovnávala tři skupiny pokusných zvířat. Skupinu s 30 minut trvajícím okluzí proximální RIA, s 60 minut trvajícím okluzí proximální RIA a s 60 minut trvajícím okluzí střední části RIA. Nedefibrilovatelná komorová fibrilace byla v průběhu indukce selhání identifikována pouze ve skupině s 60 minut trvajícím proximální okluzí RIA, a způsobila úmrtnost 50 % pokusných zvířat. 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 podpořena v průběhu fibrilace mimotělním oběhem ECMO a všechna zvířata se po deflaci balónu podařilo defibrilovat externími výboji.

Získali jsme tak model těžkého ischemického srdečního selhání s hypotenzí, hypoperfúzí, zvýšením PCWP a CVP a sníženou oxygenací, který nebyl zatížen mortalitou pokusných zvířat.

5.2.2 Charakteristika modelu chronického srdečního selhání

Ani jeden z akutních modelů srdečního selhání nedokáže napodobit myokardiální remodelaci ani neurohumorální kompenzační mechanismy organismu, ke kterým dochází u pacientů s akutní dekompenzací chronicky selhávající cirkulace. 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, Spannbaauer *et al.* 2019), a napodobuje tak věrohodněji klinickou situaci u chronických pacientů. Náš protokol chronického srdečního selhání je detailně popsán v příložené studii Hala *et al.* (2018), jejíž součástí je i video instruktáž. Spojení modelu chronického srdečního selhání s VA ECMO je v literatuře unikátní, a to nejspíše pro časovou a technickou náročnost experimentů. K pokusným zvířatům bylo třeba

přístupovat velmi individuálně, a to jak v ohledu anesteziologie a rekonvalescence, tak kvůli individuálně rozdílné toleranci tachykardické stimulace. Doba do objevení se klinických příznaků kardiovaskulární dekompenzace byla mezi 4 až 8 týdny (Spinale *et al.* 1990). V době zavádění ECMO a provádění výše popsaného ECMO protokolu vykazovala zvířata klinické příznaky srdečního selhání – dyspnoe, tachypnoe, kašel, tachykardii, šelest v oblasti hrotu srdce, polydipsii a zvýšenou unavitelnost. Echokardiografický nálezný typicky prokázal dilataci všech srdečních oddílů, sníženou ejekční frakci levé komory, mitrální a trikuspidální regurgitaci, ale také ascites nebo perikardiální a pleurální výpotky. Sníženému srdečnímu výdeji odpovídala také snížená tkáňová oxygenace a saturace smíšené žilní krve.

5.3 Vliv VA ECMO na akutně selhávající cirkulaci

U osmi pokusných zvířat bylo po úvodním ECMO protokolu se zdravou cirkulací indukováno ischemické srdeční selhání, které se vyznačovalo hypotenzí, hypoperfúzí, zvýšením PCWP a CVP a sníženou oxygenací (tabulka 1).

Při postupném zvyšování průtoku mimotělní podporou VA ECMO od EBF 1 po EBF 4 se sledované parametry zvyšovaly výrazněji, než u zdravé cirkulace. MAP se zvýšil o 44 % (o 23 % u zdravé cirkulace), průtok karotickou tepnou o 59 % (o 10 % u zdravé cirkulace) a SvO₂ o 49 % (o 9 % u zdravé cirkulace). Práce týmu Ostadal *et al.* (2018), která hodnotila na prasečím modelu rozdíl vlivu pulzatilního a nepulzatilního typu podpory VA ECMO na hemodynamiku, pozorovala u obou pokusných skupin (pulzatilní a nepulzatilní ECMO) výraznější změny MAP než naše studie. Tento rozdíl může být vysvětlen tím, že v naší studii byl udržován MAP > 50 mm Hg při všech stupních EBF (a proto byla pěti zvířatům při EBF 1 podána kontinuální infúze noradrenalinu). Úroveň srdečního selhání a jiné rozdíly v metodice by mohly být dalšími faktory.

CVP bylo při EBF 1 vyšší, než u modelu zdravé cirkulace, což odpovídá patofyziologii selhávání. Se zvyšujícím se EBF klesalo také u této skupiny (o 32 %), nicméně nebylo provázeno významným poklesem MPAP. Oproti zdravé cirkulaci, kdy PCWP klesal, zde významně vzrostl o 24 %. Burkhoff *et al.* (2015) popisují riziko zvýšení PCWP v případě uzavřené aortální chlopně, nicméně z našich pozorování je zřejmé, že PCWP roste i tehdy, když je ejekce levé komory zachovalá. Tento nálezný je jedním z našich klíčových pozorování a svědčí pro adverzní vliv VA ECMO na plicní cirkulaci u selhávajícího, nikoliv však u zdravého, oběhu.

5.4 Vliv VA ECMO na chronicky selhávající cirkulaci

Pokud jsme si vědomi, aplikace VA ECMO na chronický model srdečního selhání v experimentech zatím nebyla v literatuře publikována. Naše práce na tomto modelu tak přináší nové informace o tom, jak reaguje na zvýšený průtok mimotělní podporou VA ECMO organismus s již vyvinutými adaptačními mechanismy. U všech pěti studovaných biomodelů se při zvyšování EBF významně zlepšovala perfúze i oxygenace tkání. Při porovnání s experimentem na akutním srdečním selhání, se tyto parametry zvyšovaly již při nižších stupních EBF (obrázky 16 a 18).

Nejnižší ECMO průtok byl 300 ml/min. Takto nízkého průtoku (v naší práci označený jako EBF 0) mohlo být na rozdíl od akutních pokusů, kde bývá nejnižší měřený průtok jeden nebo dva litry za minutu (Ostadal *et al.* 2015, Abrams a Brodie 2016, Ostadal *et al.* 2018, Popkova *et al.* 2020), dosaženo díky adaptačním mechanismům kardiovaskulárního systému na postupně vzniklé srdeční selhání (Floras 2009). V průběhu protokolu se průtok zvyšoval po jednom litru za minutu až k 5 l/min (EBF 5). EBF 5 bylo dosaženo díky vyšší cílové váze pokusných zvířat, než tomu bylo u našich akutních experimentů.

Při změně z EBF 0 na EBF 5 vzrostl průtok *arteria carotis* o 127 % a *arteria subclavia* dokonce o 187 %. Systolický arteriální tlak krve vzrostl o 49 %, zatímco CVP klesl o 43 %. Vstupní hodnoty CVP byly při EBF 0 ještě vyšší (14 ± 2 mm Hg), než u modelu akutního srdečního selhání (8 ± 0.5 mm Hg). Vliv na oxygenační parametry bude diskutován níže.

5.5 Vliv VA ECMO na práci levé komory

Rychlý tok oxygenované krve z reinfúzní kanyly VA ECMO do aorty zvyšuje „afterload“ levé komory. Ta je nucena vypuzovat krev proti zvýšenému odporu a za snížené kontraktilní funkce u srdečního selhání reaguje svou distenzí (Soleimani a Pae 2012, Burkhoff *et al.* 2015, Ostadal *et al.* 2015). Tato situace může progredovat až do městnání krve v plicním 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, Truby *et al.* 2017, Distelmaier *et al.* 2020). Také naše studie s chronicky selhávající cirkulací popisuje distenzi levé komory při středních a vyšších průtocích VA ECMO (Hala *et al.* 2020).

Systolický tlak krve v levé komoře byl při nejvyšším průtoku ECMO o 49 % vyšší než při nejnižším průtoku, ještě výraznější byl vzestup EDP (o 114 %, ze 7 mm Hg na 15 mm Hg), který nepochybně přispívá ke stagnaci krve v plicím řečišti. Při každém kroku došlo ke zvýšení objemu krve v levé komoře na konci diastoly a ještě více na konci systoly (zvýšení EDV o 15 %

a ESV o 20 %). 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 %, tak se tepový objem zvýšil pouze o 2 %. U kardiogenního šoku s těžkou systolickou dysfunkcí někteří autoři, například Soleimani a Pae (2012), uvádějí absenci systolické ejekce a zamezení otevírání aortální chlopně při vysokém průtoku VA ECMO. Nicméně v našem experimentu byla i při nejvyšším stupni EBF, a tedy nejvyšším „afterloadu“, kontraktilita levé komory dostatečná na to, aby došlo k otevření aortální chlopně a vypuzení krve do aorty.

Také na „preloadu“ a „afterloadu“ nezávislý index kontraktility ($dP/dt_{max}/EDV$) se postupně zvyšoval, avšak změny nedosáhly statistické významnosti. Na obrázku 17 jsou výsledky znázorněny formou pracovního diagramu levé komory pro každý stupeň EBF. Při odečtu jeho plochy vychází, že tepová práce levé komory (SW) stoupla o 32 %. Do EBF 4 stoupla dokonce o 40 % a následně se při posledním kroku již nezvýšila, naopak nevýznamně poklesla. Stejný trend změn SW zaznamenali také autoři studie Ostadal *et al.* (2015) na modelu akutního srdečního selhání. Tato nevýznamná změna by mohla souviset se snížením tepového objemu při vysokých průtocích VA ECMO. U modelu akutního hypoxického srdečního selhání Ostadal *et al.* (2015) pozorovali při zvyšování průtoku VA ECMO distenzi a zvýšení pracovních tlaků levé komory. Na rozdíl od našeho experimentu byl měřen výrazně vyšší EDP. Toto přičítáme nižší poddajnosti stěny levé komory u akutně selhaného myokardu (Soleimani a Pae 2012, Hála *et al.* 2020). Kromě toho, že zvýšený „afterload“ vedl v naší studii k distenzi levé komory, demonstruje kombinace zvýšené práce srdce bez snížení $dP/dt_{max}/EDV$ vyšší nároky na energetickou spotřebu levé komory. Zatím jsou dostupná pouze omezená data, zda je toto doprovázeno adekvátní dodávkou kyslíku (Kato *et al.* 1996).

V žádném z našich případů 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 změny tak diskrétní, že nebylo možné je běžnými neinvazivními diagnostickými metodami (auskultace plic, ultrasonografie, rentgen hrudníku) detekovat.

5.6 Porovnání saturačních parametrů mezi akutním a chronickým srdečním selháním

Pro hodnocení oxygenace byla ve všech našich experimentech používána SvO₂ (měřená v distální části plicní tepny) a regionální tkáňová oxygenace (rSO₂). Výhodou obou metod je nezávislost na pulzatilitě krevního toku, která je za podmínek VA ECMO redukována. Také v našich chronických experimentech se index pulzatility krve v *arteria carotis* snížil o 76 % a

v *arteria subclavia* o 86 %. Podobné snížení indexu pulzatility dokumentuje klinická studie na novorozencích s kardiorespiračním selháním (Van De Bor *et al.* 1990), ta navíc nižší arteriální pulzabilitu sledovala i po explantaci ECMO.

Obě metody (SvO₂ a rSO₂) jsou standardem při monitoraci oxygenace pacientů v klinické praxi (Ostadal *et al.* 2018). Ve veno-arteriálním zapojení odráží SvO₂ jak dodávku kyslíku (závislou na oxygenaci a perfúzi), tak jeho extrakci tkáněmi (Doufle a Ferguson 2016), ale vzhledem k tomu, že je metoda závislá na aktuálním poměru průtoku krve plicemi a mimotělním oběhem, může se v různých tkáních lišit (Ostadal *et al.* 2018). I proto byla monitorace SvO₂ doplněna o hodnocení rSO₂. Zajímavé je, že obě metody vykazovaly v každém z našich experimentů stejný trend, avšak výrazné regionální rozdíly v míře změn.

Tkáňová oxygenace akutně selhávající cirkulace se odlišovala od oxygenace cirkulace chronicky selhávající. Jednak byly vstupní parametry chronicky selhávající cirkulace nižší na končetině (při EBF 1 58 % u akutního selhání a 46 % u chronického selhání) a oxygenace hlavy byla vyšší u chronicky selhané cirkulace (při EBF 1 52 % u akutního selhání a 60 % u chronického selhání), odlišný byl ale zejména trend růstu oxygenace. U akutního srdečního selhání (EBF 1 až EBF 4) se na končetině zvýšila rSO₂ o 13 % a na hlavě o 26 %, zatímco u chronického srdečního selhání (EBF 1 až EBF 4) se na končetině zvýšila o 57 % a na hlavě o 20 %. U chronického modelu koreloval průtok *arteria carotis* s rSO₂ měřenou na hlavě a průtok *arteria subclavia* s rSO₂ měřenou na končetině (Hala *et al.* 2020). Tato pozorování odpovídají předpokladu, že chronicky selhávající cirkulace s rozvinutými adaptačními mechanismy dokáže lépe redistribuovat krev do preferenčních tkání na úkor periferií. Odlišný byl také výstup, jaký by měl být preferovaný průtok VA ECMO. Na rozdíl od chronického selhání, kdy pro obnovení fyziologických oxygenačních a hemodynamických parametrů postačovaly již střední průtoky ECMO, v případě akutního srdečního selhání umožnily až maximální průtoky mimotělní podporou oběhu dosažení téměř fyziologických hemodynamických i oxygenačních parametrů.

5.7 Elektrická impedanční tomografie pro hodnocení tekutin v plicích

Elektrická impedanční tomografie má v klinické praxi využití při hodnocení plicní ventilace. Impedanční měření hrudníku a plic je ovlivňováno především změnou objemu plynu a tekutin v hrudníku. Při hodnocení signálu je tak nutno počítat se změnami fyziologickými – dechový cyklus, srdeční revoluce a perfúze, i jinými – pleurální efúze, hydratace. 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 (Grant *et al.* 2011, Borges *et al.* 2012, Trepte *et al.* 2016).

5.7.1 Analýza impedančního signálu

Matematické rekonstrukce impedančního signálu založené na detekci specifických frekvencí a statistických metodách (Frerichs *et al.* 2017) jsou hojně využívány k hodnocení impedance plic, avšak získaný obraz nemusí dobře odpovídat skutečné anatomii plic. Oproti 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. Impedance plic byla v naší studii hodnocena na konci expiria (EELI – end-expiratory lung impedance) a vždy po předchozí filtraci signálu podrobně uvedené v metodice.

Cílem naší práce bylo hodnocení změn statického objemu tekutin v plicích odpovídajícímu plicní kongesci anebo edému. Aby byl eliminován vliv hydratace na EELI, byly objemy intravenózně podaných tekutin udržovány konstantní (5-6 ml/kg/h). Dalším významným faktorem, který by mohl mít na měřenou impedanci plic vliv, jsou parametry ventilace. Pracovali jsme proto s objemově řízenou ventilací, kdy dechový objem a PEEP se v průběhu experimentálního protokolu neměnily.

I přes snahu udržet ventilační parametry konstantní, se změnil tlak v dýchacích cestách a statická plicní compliance (tabulka 3, obrázek 5). 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 a následné systémové zánětlivé reakci i reakci plicního řečiště. Compliance poklesla také během indukce srdečního selhání (z 32 na 25 ml/cm H₂O). Toto snížení compliance mohlo být do jisté míry způsobeno vlastním srdečním selháním, ale i ovlivněno dlouhodobou polohou na zádech, která mohla sama o sobě vést ke změnám plicní poddajnosti. Ze stejných důvodů je v klinické praxi doporučována každodenní monitorace C_{stat} společně s monitorací tlaků v dýchacích cestách jako součást základního „managementu“ pacientů s ECMO (Schmidt 2014).

5.7.2 Korelace plicní impedance u zdravé cirkulace

V průběhu našeho ECMO protokolu u zdravé cirkulace 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 (obrázek 16).

5.7.3 Korelace plicní impedance u srdečního selhání

Také v případě ECMO protokolu srdečního selhání se střední tlak v dýchacích cestách při ECMO protokolu snížil, a to o 1 cm H₂O. Překvapivě ale tato změna nebyla spojená se změnou statické plicní compliance. Obvykle je totiž plicní edém spojen se snižováním C_{stat} (Hughes *et al.* 1958, Perlman *et al.* 2011). 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.

5.7.4 Hodnocení elektrické impedanční tomografie

V recentní literatuře je používána pro hodnocení změn elektrické impedance také normalizace ke změně elektrické impedance způsobené objemem vzduchu při dechovém cyklu – ΔZ (dechový objem) (Franchineau *et al.* 2017, Frerichs *et al.* 2017, Becher *et al.* 2019). Pokud bychom změnu elektrické impedance plic způsobenou průtokem VA ECMO normalizovali k ΔZ (dechový objem) v jednotlivých protokolech, odpovídala by tato změna v průměru 56 % ΔZ (dechový objem). Tuto skutečnost znázorňuje obrázek 15. Jinak řečeno, změny impedance plic způsobené dechovým cyklem jsou řádově obdobné jako změny impedance plic měřené při navýšení průtoku podpory VA ECMO a musí být vhodně interpretovány.

Dalším faktorem, jenž může ovlivnit elektrickou impedanci v expiriu, je případný únik vzduchu při nedostatečně těsnící endotracheální rouři. Tomu se předešlo tím, že byla v průběhu experimentu kontrolována těsnost balónu a současně byl i jedním ze sledovaných parametrů na ventilátoru únik vzduchu („air leak“), ten odpovídal v obou skupinách průměrně 2 % a neměl by tak mít vliv na EELI. Podobně by mohlo EELI ovlivnit také nashromáždění/uvěznění vzduchu („air-trapping“) v plicích (Frerichs *et al.* 2017). Tento fenomén však nebyl pozorován. Proti svědčí i absence známek plicní obstrukce, konstantní PEEP a velmi nízké dechové objemy.

Vzmemme-li v úvahu, že byl kombinací frekvenční a fázové analýzy identifikován pouze funkční region plic a současně byl eliminován vliv ventilace a intravenózně podávaného objemu tekutin, je velmi pravděpodobné, že snižující se elektrická impedance u modelu akutního srdečního selhání (o 2.6 % mezi EBF 1 a EBF 4) představuje zvyšování objemu tekutin v plicích způsobené zvýšením „afterloadu“ levé komory (reprezentovaným zvýšením

MAP o 44 %). Lze předpokládat, že tento efekt je způsoben vysokým průtokem VA ECMO. Vyšší průtok VA ECMO vede ke zhoršenému vyprazdňování levé komory a ke zvýšení srdeční práce (to jsme potvrdili na modelu akutního i chronického srdečního selhání). Zvyšující se PCWP při současném významném snižování „preloadu“ intenzivním odsáváním žilní krve (snížení CVP o 32 %) jen potvrzuje zvýšení plicního tlaku levého srdce.

5.7.5 Efekt hydratace na změny plicní impedance

Pro doplnění představy o tom, jak velké změny elektrické impedance vyvolají objemy tekutin podané do ECMO okruhu, jsme na zdravém prasečím biomodelu váhy 55 kg zaznamenali změny plicní impedance (EELI), ke kterým vedlo podání definovaných objemů fyziologického roztoku do mimotělního okruhu ECMO. Bolusové podání 200 ml (3.6 ml/kg) vedlo ke snížení EELI funkčního regionu plic o 3.3 %, podání 500 ml (9.1 ml/kg) o 5.0 %, podání 1000 ml (18.2 ml/kg) o 11.5 %.

5.7.6 Klinické možnosti hodnocení množství tekutin v plicích

Standardními diagnostickými metodami pro detekci plicního edému jsou kromě klinického vyšetření rentgen hrudníku a ultrasonografie plic (Assaad *et al.* 2018), ty mohou být zpřesněny hodnocením hemodynamiky a echokardiografickým vyšetřením (Ponikowski P. *et al.* 2016). Práce Cardinale *et al.* (2014) demonstrovala výrazně vyšší senzitivitu ultrasonografického vyšetření oproti rentgenu hrudníku, navíc bez zátěže pacienta rentgenovým zářením. Metody však vyžadují opakované měření zkušeným personálem a neumožňují kvantifikaci objemu tekutin v plicích. Pro kontinuální hodnocení objemu tekutin je stále častěji využívána metoda transpulmonální termodiluce (TPTD – transpulmonary thermodilution) (Brown *et al.* 2013). Assaad *et al.* (2018) v „review“ porovnávají výhody a nevýhody výše zmíněných 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 dovolovala by vhodně upravovat terapii s cílem předcházet vzniku plicního edému.

5.8 Hodnocení vlivu mezisíňové septostomie na hemodynamiku a elektrickou impedanci plic

Vzhledem k tomu, že je plicní edém komplikací, která zhoršuje prognózu pacientů s VA ECMO (Distelmaier *et al.* 2020, Roumy *et al.* 2020), je třeba u pacientů s levokomorovou

distenzi včasné zahájit intervence, které pomohou předejít kongesci krve v plicích. Stále častěji se objevují práce diskutující využití ventovacích technik u pacientů s distenzí levé komory při VA ECMO. Jednou z nejstarších metod je mezisíňová septostomie. Levo-pravý zkrat defektem mezisíňového septa dokáže efektivně redukovat tlak v levé síni, a tím pasivně zmenšit objem levé komory (Seib *et al.* 1999).

U všech čtyř pokusných zvířat byla po ischemicky indukovaném srdečním selhání úspěšně provedena balónová mezisíňová septostomie. Všechna zvířata vykazovala známky akutního srdečního selhání a netolerovala nižší průtok ECMO než 2 l/min. Navíc všechna vyžadovala podání noradrenalinu pro přetrvávající hypotenzi. U tří z nich byla dávka noradrenalinu v průběhu celého protokolu konstantní a v jednom případě byl noradrenalin indikován jen při EBF 2 a EBF 3. Ihned po deflaci septostomického balónu po provedené septostomii bylo intrakardiální echokardiografií zřejmé zmenšení objemu levé síně i levé komory. Nicméně při vyšších průtocích VA ECMO se objem levé komory zvyšoval. „Afterload“, reprezentovaný středním arteriálním tlakem, se zvýšil o 76 %, stejně jako průtok karotickou tepnou. Saturace smíšené venózní krve vzrostla o 38 %.

V porovnání se selhanou cirkulací bez „ventingu“ se u skupiny s mezisíňovou septostomií i přes intenzivní odsávání krve z pravé síně (EBF 5) nesnížil CVP tak výrazně (klesl o 15 %) a MPAP se nezměnil. PCWP měl v porovnání se selháním bez „ventingu“ opačný trend. Při mezisíňové septostomii klesl o 23 % (rozdíl EBF 2 a EBF 5), zatímco bez „ventingu“ se o 24 % zvýšil (rozdíl EBF 1 a EBF 4). Baruteau *et al.* (2018) v retrospektivní klinické studii popisují, že metoda vedla u všech pacientů s distenzí levé síně a s klinicky a rentgenologicky detekovaným plicním edémem k významnému poklesu tlaku v levé síni a také ke zmírnění známek plicního edému. V naší studii se elektrická impedance plicní tkáně (EELI) při zvyšování EBF snížila o 0.8 %, takže i přes nepřímý „venting“ levé komory a snížení PCWP mohlo docházet ke zvyšování objemu krve v plicích. Naše studie je však zatížena nízkým počtem pokusných zvířat, a proto nedostatečnou významností prezentovaných dat. Pro potvrzení těchto nálezů je proto potřeba dalších studií zaměřených na vliv mezisíňové septostomie při VA ECMO na plicní hemodynamiku a impedanci.

5.9 Hodnocení vlivu Impelly a „ventingu“ plicnicovou kanylou na parametry levé komory

Na rozdíl od mezisíňové septostomie, kdy je levá komora „ventována“ pasivně za pomoci tlakového gradientu mezi pravou a levou síní, Impella čerpá krev aktivně vlastním

pohonem. Plicnicová kanyla aktivně „unloaduje“ levou komoru nepřímo odčerpáváním krve z plicní tepny pomocí pumpy ECMO okruhu.

V posledních letech se stále častěji objevují studie porovnávající vliv „ventingu“ při VA ECMO na hemodynamiku (Lim 2017, Nix *et al.* 2020, Piechura *et al.* 2020), porovnání současného použití VA ECMO s Impellou a s „ventingem“ plicnicovou kanylou není dle našich informací zatím publikováno.

Naše studie porovnávala vliv transaortální pumpy Impella a „ventingu“ plicnicovou kanylou při podpoře VA ECMO u modelu akutního ischemického srdečního selhání. Hemodynamicky se skupiny významně odlišovaly pouze ve vlivu na MPAP a SW. Avšak ačkoliv mezi oběma technikami nebyl ve sledovaných parametrech statisticky významný rozdíl, zdá se být Impella při snižování distenze a práce levé komory efektivnější (obrázek 22).

Impella aktivně a kontinuálně odsává krev přímo z levé komory do aorty (průtok 2 l/min). To vedlo v našich experimentech k výraznému snížení EDP (o 38 %) a EDV o 14 %. ESP byl nižší o 16 % a ESV o 5 %. Tepová práce srdce byla s Impellou významně nižší, než bez ní (o 55 %) a klesla také srdeční práce reprezentovaná PVA (o 35 %), graficky na obrázku 22. Odsávání Impellou vedlo ke snížení PCWP (o 17 %) za současně nezměněného MPAP. Lim (2017) v klinické studii sledoval obdobné změny plicní hemodynamiky, ale kromě PCWP pozoroval i významný pokles MPAP. Popisuje také zvýšení $etCO_2$ se současně konstantním $paCO_2$ ($paCO_2-etCO_2$ gradient klesl), z čehož vyvozuje, že se s Impellou zlepšila plicní perfúze.

Využití plicnicové kanyly, která nasávala krev z plicní tepny (1.6 l/min), sice způsobilo významný pokles MPAP (o 49 %) a také výraznější pokles PCWP než u Impelly, nicméně metoda 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 tepové práce levé komory o 31 % a PVA o 10 %.

Obě z porovnávaných metod vedly při nejvyšším EBF ke snížení PVA, která je součtem tepové práce (SW – vnější aktivní síla) a PE (potenciální energie) a reprezentuje celkovou práci levé komory. Zatímco SW kleslo v obou pokusných skupinách (u Impelly statisticky významně), vliv na PE byl odlišný. Ve skupině s Impellou klesl PE o 15 %, zatímco s plicnicovým „unloadingem“ pouze o 1 %, vliv na potenciální energii je tak v případě plicnicové kanyly minimální.

Impella se tak zdá být efektivnější v ohledu na práci levé komory a také výrazně efektivnější při jejím „unloadingu“. Ventování prostřednictvím plicnicové kanyly by ale mohlo

být, vzhledem k markantnímu snižování tlaku v plicnici a PCWP, vhodné u pacientů s plicní hypertenzí a se známkami plicního edému.

Limitace

Ačkoliv byly studie plánovány a prováděny velmi pečlivě, pozorujeme několik limitací. Jednou z nich je nižší počet pokusných zvířat ve studiích. Obdobný počet pokusných zvířat je u velkých biomodelů poměrně častý, nicméně vyšší počet by mohl zvýšit průkaznost sledovaných změn.

Modely srdečního selhání mají přirozeně velkou variabilitu, danou individuální odlišností koronárního řečiště nebo odpovědí na rychlou stimulaci. Rozdíly v tíži navozeného srdečního selhání není možné zcela eliminovat. U chronického i akutního modelu byla díky titrovatelnosti tato variabilita snížena na minimum.

Vysoká citlivost EIT je současně výhodou i nevýhodou metody, protože může být ovlivněna parametry, které není snadné při „real-time“ monitoraci pacientů odfiltrovat. Vliv většiny těchto parametrů na EELI byl již diskutován výše, za zmínku ale ještě stojí nemožnost využít a porovnávat absolutní hodnoty EIT, a tudíž porovnávání mezi jednotlivými subjekty. Významný vliv na EIT hodnoty má i velikost biomodelu, jak ukázala i studie Da Silva Ramos *et al.* (2018). Tento vliv jsme se snažili eliminovat normalizací dat k hodnotě získané při nejnižším průtoku ECMO v každém protokolu a zařazením zvířat o podobné váze. Normalizace k velikosti dechového objemu je další variantou, jak měření zpřesnit.

Většinou práce referují o vzniku plicního edému po dlouhodobě napojeném VA ECMO (Lequier *et al.* 2017) a náš protokol byl koncipován pouze na krátkodobé sledování. Zajímavé výsledky by proto jistě přinesla práce, která by sledovala vliv VA ECMO na objem tekutin v plicích v dlouhodobých experimentech.

6 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 nejúčinnější 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.

7 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, mezisíňová 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 časné detekci plicního poškození při terapii VA ECMO.

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

8 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, mini-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

9 Publikace autora

9.1 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. 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: 529-536, 2017. **IF 1.324**
5. 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: 621-631, 2016. **IF 1.461**

9.2 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. 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: 601-610, 2018. **IF 1.324**
3. 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**
4. 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**
5. 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**

10 Použitá literatura

1. ABRAMS D, BRODIE D: The clinical management of patients on partial/total extracorporeal support. *Curr Opin Crit Care* **22**: 73-79, 2016.
2. ABRAMS D CA, BRODIE D: Extracorporeal Membrane Oxygenation in Cardiopulmonary Disease in Adults. *Journal of the American College of Cardiology* **63**: 544-550, 2014.
3. 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.
4. AIYAGARI RM, ROCCHINI AP, REMENAPP RT, GRAZIANO JN: Decompression of the left atrium during extracorporeal membrane oxygenation using a transeptal cannula incorporated into the circuit. *Crit Care Med* **34**: 2603-2606, 2006.
5. ALHUSSEIN M, OSTEN M, HORLICK E, ROSS H, FAN E, RAO V, BILLIA F: Percutaneous left atrial decompression in adults with refractory cardiogenic shock supported with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Card Surg* **32**: 396-401, 2017.
6. 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.
7. AVALLI L, MAGGIONI E, SANGALLI F, FAVINI G, FORMICA F, FUMAGALLI R: Percutaneous left-heart decompression during extracorporeal membrane oxygenation: an alternative to surgical and transeptal venting in adult patients. *ASAIO J* **57**: 38-40, 2011.
8. 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.
9. BARTLETT RH: Physiology of Extracorporeal Gas Exchange. *Compr Physiol* **10**: 879-891, 2020.
10. BARTLETT RH, GAZZANIGA AB, WETMORE NE, RUCKER R, HUXTABLE RF: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the treatment of cardiac and respiratory failure in children. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* **26**: 578-581, 1980.
11. BARUTEAU AE, BARNETCHE T, MORIN L, JALAL Z, BOSCOMP NS, LE BRET E, THAMBO JB, VINCENT JA, FRAISSE A, TORRES AJ: Percutaneous balloon atrial septostomy on top of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation results in safe and effective left heart decompression. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **7**: 70-79, 2018.
12. 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.
13. BELOHLAVEK J, MLCEK M, HUPTYCH M, SVOBODA T, HAVRANEK S, OST'ADAL P, BOUCEK T, KOVARNIK T, MLEJNSKY F, MRAZEK V, BELOHLAVEK M, ASCHERMANN M, LINHART A, KITTNAR O: Coronary versus carotid blood flow and coronary perfusion pressure in a pig model of prolonged cardiac arrest treated by different modes of venoarterial ECMO and intraaortic balloon counterpulsation. *Crit Care* **16**: R50, 2012.
14. BĚLOHLÁVEK J RV, KUNSTÝŘ J: Profil pacientů léčených extrakorporální membránovou oxygenací (ECMO). *Intervenční a akutní kardiologie* **9**: 121-128, 2010.
15. BODENSTEIN M, WANG H, BOEHME S, VOGT A, KWIECIEN R, DAVID M, MARKSTALLER K: Influence of crystalloid and colloid fluid infusion and blood

- withdrawal on pulmonary bioimpedance in an animal model of mechanical ventilation. *Physiol Meas* **33**: 1225-1236, 2012.
16. 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.
 17. 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.
 18. BRECHOT N, DEMONDION P, SANTI F, LEBRETON G, PHAM T, DALAKIDIS A, GAMBOTTI L, LUYT CE, SCHMIDT M, HEKIMIAN G, CLUZEL P, CHASTRE J, LEPRINCE P, COMBES A: Intra-aortic balloon pump protects against hydrostatic pulmonary oedema during peripheral venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*: 2048872617711169, 2017.
 19. BROOME M, DONKER DW: Individualized real-time clinical decision support to monitor cardiac loading during venoarterial ECMO. *J Transl Med* **14**: 4, 2016.
 20. 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.
 21. BROWN LM, CALFEE CS, HOWARD JP, CRAIG TR, MATTHAY MA, MCAULEY DF: Comparison of thermodilution measured extravascular lung water with chest radiographic assessment of pulmonary oedema in patients with acute lung injury. *Ann Intensive Care* **3**: 25, 2013.
 22. BURKHOFF D, SAYER G, DOSHI D, URIEL N: Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol* **66**: 2663-2674, 2015.
 23. CARDINALE L, PRIOLA AM, MORETTI F, VOLPICELLI G: Effectiveness of chest radiography, lung ultrasound and thoracic computed tomography in the diagnosis of congestive heart failure. *World J Radiol* **6**: 230-237, 2014.
 24. CHENEY M, ISAACSON D, NEWELL JC: Electrical Impedance Tomography. *Society for Industrial and Applied Mathematics* **41**: 85-101, 1999.
 25. CHUNG M SA, CARLESE A: Monitoring of the Adult Patient on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *The Scientific World Journal*, 2014.
 26. 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.
 27. COWIE MR: Essentials of Heart Failure. *Oxford, UK, John Wiley & Sons Inc*, 2013.
 28. CREMERS B, LINK A, WERNER C, GORHAN H, SIMUNDIC I, MATHEIS G, SCHELLER B, BOHM M, LAUFS U: Pulsatile venoarterial perfusion using a novel synchronized cardiac assist device augments coronary artery blood flow during ventricular fibrillation. *Artif Organs* **39**: 77-82, 2015.
 29. DA SILVA RAMOS FJ, HOVNANIAN A, SOUZA R, AZEVEDO LCP, AMATO MBP, COSTA ELV: Estimation of Stroke Volume and Stroke Volume Changes by Electrical Impedance Tomography. *Anesth Analg* **126**: 102-110, 2018.
 30. DEIBELE JM, LUEPSCHEN H, LEONHARDT S: Dynamic separation of pulmonary and cardiac changes in electrical impedance tomography. *Physiol Meas* **29**: S1-14, 2008.
 31. DEMONDION P, FOURNEL L, GOLMARD JL, NICULESCU M, PAVIE A, LEPRINCE P: Predictors of 30-day mortality and outcome in cases of myocardial

- infarction with cardiogenic shock treated by extracorporeal life support. *Eur J Cardiothorac Surg* **45**: 47-54, 2014.
32. DISTELMAIER K, WIEDEMANN D, LAMPICHLER K, TOTTH D, 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.
 33. DONKER DW, BRODIE D, HENRIQUES JPS, BROOME M: Left ventricular unloading during veno-arterial ECMO: a review of percutaneous and surgical unloading interventions. *Perfusion* **34**: 98-105, 2019.
 34. DOUFLE G, FERGUSON ND: Monitoring during extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care* **22**: 230-238, 2016.
 35. DOUGLAS PZ, LIBBY P, BONOW RO, MANN DL, TOMASELLI GF: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier, 2019.
 36. ELSO: ELSO Anticoagulation Guidelines 2014. Available online: <http://www.elseo.org/Portals/0/Files/elseoanticoagulationguideline8-2014-table-contents.pdf> 2015.
 37. ELSO: Extracorporeal life support organisation registry report, international summary. <https://www.elseo.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx> 2019.
 38. ELSO: Extracorporeal life support organisation registry report, international summary. <https://www.elseo.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx> 2018.
 39. FLORAS JS: Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol* **54**: 375-385, 2009.
 40. FRANCHINEAU G, BRECHOT N, LEBRETON G, HEKIMIAN G, NIESZKOWSKA A, TROUILLET JL, LEPRINCE P, CHASTRE J, LUYT CE, COMBES A, SCHMIDT M: Bedside Contribution of Electrical Impedance Tomography to Setting Positive End-Expiratory Pressure for Extracorporeal Membrane Oxygenation-treated Patients with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **196**: 447-457, 2017.
 41. 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.
 42. FRERICHS I, HINZ J, HERRMANN P, WEISSER G, HAHN G, QUINTEL M, HELLIGE G: Regional lung perfusion as determined by electrical impedance tomography in comparison with electron beam CT imaging. *IEEE Trans Med Imaging* **21**: 646-652, 2002.
 43. FRERICHS I, PULLETZ S, ELKE G, REIFFERSCHIED F, SCHADLER D, SCHOLZ J, WEILER N: Assessment of changes in distribution of lung perfusion by electrical impedance tomography. *Respiration* **77**: 282-291, 2009.
 44. FUHRMAN P, HERNAN L, ROTTA A: Pathophysiology of Cardiac Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Artificial Organs* **23**: 966-969, 1999.
 45. 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.
 46. 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.

47. HABRAN S, DESAIVE T, MORIMONT P, LAMBERMONT B, DAUBY PC: Model-Based Weaning Tests for VA-ECLS Therapy. *Comput Math Methods Med* **2020**: 4503919, 2020.
48. 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.
49. 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*: 1-11, 2018.
50. 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.
51. 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**: 75, 2020.
52. HÁLA P, MLČEK M, OŠŤÁDAL P, POPKOVÁ M, JANÁK D, BOUČEK T, LACKO S, KUDLIČKA J, NEUŽIL P, KITTNAR O: Increasing venoarterial 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.
53. HALL J: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology (Guyton Physiology). Saunders, 2011.
54. HUGHES R, MAY AJ, WIDDICOMBE JG: The effect of pulmonary congestion and oedema on lung compliance. *J Physiol* **142**: 306-313, 1958.
55. 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.
56. 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.
57. JENSEN PB, KANN SH, VEIEN KT, MOLLER-HELGESTAD OK, DAHL JS, RUD CS, JENSEN MK, JENSEN LO, SCHMIDT H, MOLLER JE: Single-centre experience with the Impella CP, 5.0 and RP in 109 consecutive patients with profound cardiogenic shock. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **7**: 53-61, 2018.
58. KATO J, SEO T, ANDO H, TAKAGI H, ITO T: Coronary arterial perfusion during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* **111**: 630-636, 1996.
59. KETTNER J: Mechanické srdeční podpory a náhrady: Chronické srdeční selhání. *Kardiologická revue* **5**: 28-30, 2004.
60. KINSELLA JP, GERSTMANN DR, ROSENBERG AA: The effect of extracorporeal membrane oxygenation on coronary perfusion and regional blood flow distribution. *Pediatr Res* **31**: 80-84, 1992.
61. KOTANI Y, CHETAN D, RODRIGUES W, SIVARAJAN VB, GRUENWALD C, GUERGUERIAN AM, VAN ARSDELL GS, HONJO O: Left atrial decompression during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for left ventricular failure in children: current strategy and clinical outcomes. *Artif Organs* **37**: 29-36, 2013.

62. KOWALEWSKI M, MALVINDI PG, ZIELINSKI K, MARTUCCI G, SLOMKA A, SUWALSKI P, LORUSSO R, MEANI P, ARCADIPANE A, PILATO M, RAFFA GM: Left Ventricle Unloading with Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock. Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* **9**, 2020.
63. LEQUIER L, LORUSSO R, MACLAREN G, PEEK G, BROHAN TV: Extracorporeal Life Support: The ELSO Red Book. ELSO, 2017.
64. 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.
65. LIM HS: The Effect of Impella CP on Cardiopulmonary Physiology During Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Artif Organs* **41**: 1109-1112, 2017.
66. LIM HS: The Physiologic Basis and Clinical Outcomes of Combined Impella and Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support in Cardiogenic Shock. *Cardiol Ther*, 2020.
67. LIM HS, HOWELL N, RANASINGHE A: Extracorporeal Life Support: Physiological Concepts and Clinical Outcomes. *J Card Fail* **23**: 181-196, 2017.
68. LORUSSO R, CENTOFANTI P, GELSOMINO S, BARILI F, DI MAURO M, ORLANDO P, BOTTA L, MILAZZO F, ACTIS DATO G, CASABONA R, CASALI G, MUSUMECI F, DE BONIS M, ZANGRILLO A, ALFIERI O, PELLEGRINI C, MAZZOLA S, COLETTI G, VIZZARDI E, BIANCO R, GEROSA G, MASSETTI M, CALDARONI F, PILATO E, PACINI D, DI BARTOLOMEO R, MARINELLI G, SPONGA S, LIVIU, MAURO R, MARISCALCO G, BEGHI C, MICELI A, GLAUBER M, PAPPALARDO F, RUSSO CF, INVESTIGATORS G: Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Fulminant Myocarditis in Adult Patients: A 5-Year Multi-Institutional Experience. *Ann Thorac Surg* **101**: 919-926, 2016.
69. MAKDISI G, WANG IW: Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis* **7**: E166-176, 2015.
70. MALMIVUO J, PLONSEY R (1995). Impedance Tomography. Bioelectromagnetism : Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields Oxford/New York, Oxford University Press: 559-567.
71. MEANI P, MLCEK M, KOWALEWSKI M, RAFFA GM, JIRITANO F, MATTEUCCI M, FINA D, MARTUCCI G, SELS JW, DELNOIJ T, POPKOVA M, PILATO M, ARCADIPANE A, BELOHLAVEK J, LORUSSO R: *Research Square*, 2020.
72. MILLAR JE, FANNING JP, MCDONALD CI, MCAULEY DF, FRASER JF: The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care* **20**: 387, 2016.
73. MOLLER-HELGESTAD OK, POULSEN CB, CHRISTIANSEN EH, LASSEN JF, RAVN HB: Support with intra-aortic balloon pump vs. Impella2.5(R) and blood flow to the heart, brain and kidneys - an experimental porcine model of ischaemic heart failure. *Int J Cardiol* **178**: 153-158, 2015.
74. MOUDGIL R, MICHELAKIS ED, ARCHER SL: Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol (1985)* **98**: 390-403, 2005.
75. NEČAS E, ŠULC K, VOKURKA M: Patologická fyziologie orgánových systémů. *Praha*, Nakladatelství Karolinum, 2005.
76. NGUYEN DT, JIN C, THIAGALINGAM A, MCEWAN AL: A review on electrical impedance tomography for pulmonary perfusion imaging. *Physiol Meas* **33**: 695-706, 2012.
77. NIX C, ISHIKAWA K, MEYNS B, YASUDA S, ADRIAENSSENS T, BARTH S, ZAYAT R, LEPRINCE P, LEBRETON G: Comparison of Hemodynamic Support by

- Impella vs. Peripheral Extra-Corporeal Membrane Oxygenation: A Porcine Model of Acute Myocardial Infarction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* **7**, 2020.
78. NOBLE TJ, HARRIS ND, MORICE AH, MILNES P, BROWN BH: Diuretic induced change in lung water assessed by electrical impedance tomography. *Physiol Meas* **21**: 155-163, 2000.
 79. OŠŤÁDAL B, VÍZEK M: Patologické fyziologie srdce a cév. *Praha*, Nakladatelství Karolinum, 2005.
 80. OSTADAL P, BELOHLAVEK J, BALIK M, RIHA H: ECMO - Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Czech Republic*, Maxdorf, 2018.
 81. OŠŤÁDAL P KA, KMONÍČEK P, NEUŽIL P: Minimálně invazivní mechanické srdeční podpory v kardiologii. *Acta medicae* **1**: 44-47, 2012.
 82. OSTADAL P, MLCEK M, GORHAN H, SIMUNDIC I, STRUNINA S, HRACHOVINA M, KRUGER A, VONDRAKOVA D, JANOTKA M, HALA P, MATES M, OSTADAL M, LEITER JC, KITTNAR O, NEUZIL P: Electrocardiogram-synchronized pulsatile extracorporeal life support preserves left ventricular function and coronary flow in a porcine model of cardiogenic shock. *PLoS One* **13**: e0196321, 2018.
 83. OSTADAL P, MLCEK 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.
 84. OSTADAL P, MLCEK M, STRUNINA S, HRACHOVINA M, KRUGER A, VONDRAKOVA D, JANOTKA M, HALA P, KITTNAR O, NEUZIL P: Novel porcine model of acute severe cardiogenic shock developed by upper-body hypoxia. *Physiol Res* **65**: 711-715, 2016.
 85. PAPPALARDO F, SCHULTE C, PIERI M, SCHRAGE B, CONTRI R, SOEFFKER G, GRECO T, LEMBO R, MULLERLEILE K, COLOMBO A, SYDOW K, DE BONIS M, WAGNER F, REICHENSPURNER H, BLANKENBERG S, ZANGRILLO A, WESTERMANN D: Concomitant implantation of Impella((R)) on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* **19**: 404-412, 2017.
 86. PARK TK, YANG JH, CHOI SH, SONG YB, HAHN JY, CHOI JH, SUNG K, LEE YT, GWON HC: Clinical impact of intra-aortic balloon pump during extracorporeal life support in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *BMC Anesthesiol* **14**: 27, 2014.
 87. PERLMAN CE, LEDERER DJ, BHATTACHARYA J: Micromechanics of alveolar edema. *Am J Respir Cell Mol Biol* **44**: 34-39, 2011.
 88. 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 Venarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Critical Care Medicine* **42**: 2075-2082, 2014.
 89. PIECHURA LM, COPPOLINO A, MODY GN, RINEWALT DE, KESHK M, OGAWA M, SEETHALA R, BOHULA EA, MORROW DA, SINGH SK, MALLIDI HR, KELLER SP: Left ventricle unloading strategies in ECMO: A single-center experience. *J Card Surg* **35**: 1514-1524, 2020.
 90. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD, BUENO H, CLELAND JGF, COATS AJS, FALK V, GONZÁLEZ-JUANATEY JR, HARJOLA V-P, JANKOWSKA EA, JESSUP M, LINDE C, NIHOYANNOPOULOS P, PARISSIS JT, PIESKE B, RILEY JP, ROSANO GMC, RUILOPE LM, RUSCHITZKA F, RUTTEN FH, VAN DER MEER P, GROUP ESD: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic

- heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* **37**: 2129-2200, 2016.
91. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD, BUENO H, CLELAND JGF, COATS AJS, FALK V, GONZÁLEZ-JUANATEY JR, HARJOLA VP, JANKOWSKA EA, JESSUP M, LINDE C, NIHOYANNOPOULOS P, PARISSIS JT, PIESKE B, RILEY JP, ROSANO GMC, RUILOPE LM, RUSCHITZKA F, RUTTEN FH, VAN DER MEER P: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* **37**: 2129-2200, 2016.
 92. 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.
 93. PROENCA M, BRAUN F, RAPIN M, SOLA J, ADLER A, GRYCHTOL B, BOHM SH, LEMAY M, THIRAN JP: Influence of heart motion on cardiac output estimation by means of electrical impedance tomography: a case study. *Physiol Meas* **36**: 1075-1091, 2015.
 94. PROENCA M, BRAUN F, SOLA J, ADLER A, LEMAY M, THIRAN JP, RIMOLDI SF: Non-invasive monitoring of pulmonary artery pressure from timing information by EIT: experimental evaluation during induced hypoxia. *Physiol Meas* **37**: 713-726, 2016.
 95. PUTENSEN C, HENTZE B, MUENSTER S, MUDERS T: Electrical Impedance Tomography for Cardio-Pulmonary Monitoring. *J Clin Med* **8**, 2019.
 96. RAO P, KHALPEY Z, SMITH R, BURKHOFF D, KOCIOL RD: Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest. *Circ Heart Fail* **11**: e004905, 2018.
 97. 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.
 98. ROUMY A, LIAUDET L, RUSCA M, MARCUCCI C, KIRSCH M: Pulmonary complications associated with venous-arterial extra-corporeal membrane oxygenation: a comprehensive review. *Crit Care* **24**: 212, 2020.
 99. SAUREN LD, REESINK KD, SELDER JL, BEGHI C, VAN DER VEEN FH, MAESSEN JG: The acute effect of intra-aortic balloon counterpulsation during extracorporeal life support: an experimental study. *Artif Organs* **31**: 31-38, 2007.
 100. SCHMIDT M: Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care* **18**, 2014.
 101. 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.
 102. SEIB PM, FAULKNER SC, ERICKSON CC, VAN DEVANTER SH, HARRELL JE, FASULES JW, FRAZIER EA, MORROW WR: Blade and balloon atrial septostomy for left heart decompression in patients with severe ventricular dysfunction on extracorporeal membrane oxygenation. *Catheter Cardiovasc Interv* **46**: 179-186, 1999.
 103. SEO T, ITO T, IIO K, KATO J, TAKAGI H: Experimental study on the hemodynamic effects of venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation with an automatically driven blood pump on puppies. *Artif Organs* **15**: 402-407, 1991.

104. SHEKAR K, MULLANY DV, THOMSON B, ZIEGENFUSS M, PLATTS DG, FRASER JF: Extracorporeal life support devices and strategies for management of acute cardiorespiratory failure in adult patients: a comprehensive review. *Crit Care* **18**: 219, 2014.
105. SHEN I, LEVY FH, BENAK AM, ROTHNIE CL, O'ROURKE PP, DUNCAN BW, VERRIER ED: Left ventricular dysfunction during extracorporeal membrane oxygenation in a hypoxemic swine model. *Ann Thorac Surg* **71**: 868-871, 2001.
106. 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.
107. SJAUW KD, ENGSTROM AE, VIS MM, VAN DER SCHAAF RJ, BAAN J, JR., KOCH KT, DE WINTER RJ, PIEK JJ, TIJSSEN JG, HENRIQUES JP: A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* **30**: 459-468, 2009.
108. 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.
109. SOLEIMANIB, PAE WE: Management of Left Ventricular Distension During Peripheral Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock. *Perfusion* **27**: 326-331, 2012.
110. 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.
111. SPINALE FG, HENDRICK DA, CRAWFORD FA, SMITH AC, HAMADA Y, CARABELLO BA: Chronic supraventricular tachycardia causes ventricular dysfunction and subendocardial injury in swine. *Am J Physiol* **259**: H218-229, 1990.
112. STRUNINA S, OSTADAL P: Left ventricle unloading during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Current Research: Cardiology* **3**, 2016.
113. SUZUKI Y, LYONS JK, YEUNG AC, IKENO F: In vivo porcine model of reperfused myocardial infarction: in situ double staining to measure precise infarct area/area at risk. *Catheter Cardiovasc Interv* **71**: 100-107, 2008.
114. THIAGARAJAN RR, BARBARO RP, RYCUS PT, MCMULLAN DM, CONRAD SA, FORTENBERRY JD, PADEN ML, CENTERS EM: Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J* **63**: 60-67, 2017.
115. THIELE H, ZEYMER U, NEUMANN FJ, FERENC M, OLBRICH HG, HAUSLEITER J, RICHARDT G, HENNERSDORF M, EMPEN K, FUERNAU G, DESCH S, EITEL I, HAMBRECHT R, FUHRMANN J, BOHM M, EBELT H, SCHNEIDER S, SCHULER G, WERDAN K, INVESTIGATORS I-SIT: Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* **367**: 1287-1296, 2012.
116. TREPTE CJ, PHILLIPS CR, SOLA J, ADLER A, HAAS SA, RAPIN M, BOHM SH, REUTER DA: Electrical impedance tomography (EIT) for quantification of pulmonary edema in acute lung injury. *Crit Care* **20**: 18, 2016.
117. TRUBY LK, TAKEDA K, MAURO C, YUZEFPOLSKAYA M, GARAN AR, KIRTANE AJ, TOPKARA VK, ABRAMS D, BRODIE D, COLOMBO PC, NAKA Y, TAKAYAMA H: Incidence and Implications of Left Ventricular Distention During Venarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *ASAIO J* **63**: 257-265, 2017.

118. VAN DE BOR M, WALTHER FJ, GANGITANO ES, SNYDER JR: Extracorporeal membrane oxygenation and cerebral blood flow velocity in newborn infants. *Crit Care Med* **18**: 10-13, 1990.
119. 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.
120. VLASSELAERS D, DESMET M, DESMET L, MEYNS B, DENS J: Ventricular unloading with a miniature axial flow pump in combination with extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* **32**: 329-333, 2006.
121. VONK NOORDEGRAAF A, KUNST PW, JANSE A, MARCUS JT, POSTMUS PE, FAES TJ, DE VRIES PM: Pulmonary perfusion measured by means of electrical impedance tomography. *Physiol Meas* **19**: 263-273, 1998.
122. 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.

11 Přiložené publikace

Dokument 1

POPKOVA M, KURISCAK E, HALA P, JANAK D, TEJKL L, BELOHLAVEK J, OSTADAL P, NEUZIL P, KITTNAR O, MLCEK M: Increasing Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Flow Reduces Electrical Impedance of the Lung Regions in Porcine Acute Heart Failure. *Physiol Res* 69: 609-620, 2020.

Dokument 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.

Dokument 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.

Dokument 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: 621-631, 2016.