

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Fakulta tělesné výchovy a sportu



Biomechanický model interakce ventilace a oběhu za podmínek umělé plicní ventilace

Disertační práce

Studijní program: Biomechanika

Školící pracoviště: Katedra anatomie a biomechaniky Fakulty tělesné výchovy a sportu
Univerzity Karlovy, Praha

Školitel: Prof. MUDr. Otomar Kittnar, DrSc.

Vypracoval: MUDr. Michal Otáhal

Praha 2019

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracoval samostatně a použil pouze uvedenou literaturu.

MUDr. Michal Otáhal

Svoluji k zapůjčení své disertační práce ke studijním účelům. Prosím, aby byla vedena evidence vypůjčovatelů, kteří budou pramen literatury řádně citovat.

Jméno a příjmení:

Datum vypůjčení:

Poznámka:

Poděkování

Rád bych na tomto místě poděkoval lidem, bez jejichž pomoci a cenných rad by tato práce nevznikla. Mému otci, prof. Ing. Stanislavu Otáhalovi, CSc. (in memoriam) za životní inspiraci. Mému školiteli prof. MUDr. Otomaru Kittnarovi, DrSc. za neocenitelné rady a za trpělivost. Dr. Mikuláši Mlčkoví, Ph.D. za mentální podporu a pomoc, bez níž by tato práce nevznikla.

Velkou oporou mi během studia byla moje rodina a přátelé, za což i jim z celého srdce děkuji.

Obsah:

ABSTRAKT:	4
ABSTRACT:	5
CÍL PRÁCE:	6
1. ÚVOD	7
2. FYZIOLOGIE A PATOFYZIOLOGIE VENTILACE	9
2.1 DÝCHACÍ ÚSTROJÍ.....	9
2.2 ZÁKLADNÍ MECHANISMY RESPIRACE	10
2.2.1 Ventilace	11
2.2.2 Difuze.....	11
2.2.3 Transport O_2 a CO_2 v krvi.....	12
2.2.4 Plicní perfúze	12
2.3 MECHANIKA DÝCHÁNÍ.....	12
2.4 PODDAJNOST A ELASTANCE PLIC A HRUDNÍ STĚNY	14
2.5 POVRCHOVÉ NAPĚTÍ	15
2.6 VENTILAČNĚ PERFUZNÍ POMĚR	16
2.7 VLIV PLICNÍ INFLACE NA PLICNÍ PARENCHYM.....	18
2.8 HEMODYNAMICKÉ DŮSLEDKY ZMĚN NITROHRUDNÍHO TLAKU	19
2.8.1 Ventrikulární diastolická interdependence	21
2.8.2 RV afterload.....	21
2.8.3 Myocardiální dysfunkce	21
2.8.4 Δ DOWN, Δ UP efekt	21
2.8.4 Efekt PEEPu na srdeční výdej	22
3. ZÁKLADNÍ PRINCIPY UPV, ROZDĚLENÍ	23
3.1 VENTILACE DEFINOVANÝM OBJEMEM, VCV – VOLUME CONTROL VENTILATION.....	24
3.2 VENTILACE DEFINOVANOU ZMĚNOU TLAKU, PCV – PRESSURE CONTROL VENTILATION.....	25
4. ARDS	27
4.1 DEFINICE	27
4.2 ROZDĚLENÍ ARDS, FÁZE.....	29
4.3 DISTRIBUCE POSTIŽENÍ DO DEPENDENTNÍCH OBLASTÍ.....	32
5. PROTEKTIVNÍ VENTILAČNÍ STRATEGIE, VILI, OPEN LUNG KONCEPT	33
6. RECRUITMENT MANÉVRY	36
6.1 PROVEDENÍ RM.....	36
6.2 SUSTAINED INFLATION	38
6.3 PVTOL / RAMP	39
6.4 PCV-RM	41
6.5 SCHODOVITÝ RM – STAIRCASE RM	45
6.6 ART TRIAL	46
7. ANIMÁLNÍ MODEL Y ARDS	48
7.1 MODEL OAI	48
7.2 MODEL LPS.....	49
7.3 MODEL LAV	50
7.4 METODA ANIMÁLNÍHO MODELU ARDS.....	51
8. BIOMECHANICKÝ MODEL	54
8.1 PLICNÍ HEMODYNAMIKA	54

8.2 BILANCE KRVE V PLICÍCH	56
8.3 BILANCE HYBNOSTI KRVE V PLICÍCH	57
8.4 INTERAKCE ALVEOL A KAPILÁR	58
8.5 ELASTICKÉ PARAMETRY LIDSKÝCH PLIC	59
8.6 PRŮTOK KAPILÁRAMI	63
8.7 STABILITA PROUDĚNÍ PLICNÍM KAPILÁRNÍM ŘEČIŠTĚM.....	64
8.8 KOLAPS PŘI FYZIOLOGICKÝCH PODMÍNKÁCH	67
8.9 ČASOVÝ VÝVOJ PORUCH.....	67
8.9.1 Konstantní průřez kapilár	68
8.9.2 Tlak v alveolech je nižší než tlak v kapilárách	69
8.9.3 Tlak v alveolech je vyšší než tlak v kapilárách.....	70
8.10 PRŮTOK KRVE PŘI OSCILACI VENTILACE Z TLAKU <i>PEEP</i> NA TLAK <i>PIP</i>	73
8.11 APROXIMACE A NAFITOVÁNÍ RM - RECRUITMENT MANÉVRU	76
9. POROVNÁNÍ RECRUITMENT MANÉVRŮ	79
9.1 SUSTAIN INFLATION - RM	79
9.2 PVTOOL - RM.....	80
9.3 PCV-RM	83
9.4 ART TRIAL.....	86
10. ZÁVĚR.....	90
LITERATURA:	92
SEZNAM NEJPOUŽÍVANĚJŠÍCH SYMBOLŮ A ZKRATEK:.....	96

Seznam obrázků:

Obrázek 2.1 Alveolus	10
Obrázek 2.2 Elastance hrudní stěny (E_w) s elastancí plice (E_L) tvoří celkovou E_{tot}	15
Obrázek 2.3 Westovy zóny.....	18
Obrázek 2.4 Vztah mezi objemem plic a plicní vaskulární rezistencí	19
Obrázek 2.5 Ovlivnění hemodynamiky během přetlakové ventilace	20
Obrázek 2.6 Δ down, Δ up efekt	22
Obrázek 3.1 Rozdíly mezi VCV a PCV.....	26
Obrázek 4.1 ARDS na RTG plic	28
Obrázek 4.2 Typický obraz ARDS na CT	29
Obrázek 4.3 ARDS – postižení alveol.....	31
Obrázek 4.4 Distribuce kolapsu a konsolidace plicního parenchymu	32
Obrázek 5.1 Open Lung concept.....	36
Obrázek 6.1 Typy provedení recruitment manévru	38
Obrázek 6.2 PVtool - provedení.....	40
Obrázek 6.4 Porovnání technik SI-RM a PCV-RM.....	41
Obrázek 6.5 Provedení Maximum Recruitment Strategy	43
Obrázek 6.6 Korelace kolapsu a oxygenace	44
Obrázek 6.7. Rozložení pacientů dle použitých vrcholových tlaků	45
Obrázek 6.8 RM označovaný jako Staircase RM	46
Obrázek 6.9 ART trial	47
Obrázek 7.1 Průběh schodovitého RM a jeho záznam z animálního modelu	53
Obrázek 7.2 Průběh PVtool RM a jeho záznam z animálního modelu	53
Obrázek 8.1 Schéma modelu simulujícího interakci kardiovaskulárního a respiračního systému při užití umělé plicní ventilace.....	54
Obrázek 8.2 Parenchym plic za fyziologického stavu	55
Obrázek 8.3. Alveolus – proudění krve	56
Obrázek 8.4. Tlak krve v arteria pulmonaris v závislosti na jejím průtoku	57
Obrázek 8.5 Schema kapiláry v plicích.....	59
Obrázek 8.6 Yongův modul lidských plic	61
Obrázek 8.7. Průřez kapiláry v závislosti na pulmonálním tlaku	61
Obrázek 8.8 Průtok kapilárou konstantního průřezu.....	69
Obrázek 8.9 Relaxační čas zavírání plicního řečiště	72
Obrázek 8.10 Model PCV-RM	78
Obrázek 9.1 Model RM-SI, sustained inflation	79
Obrázek 9.2 Průběh tlaku pro RM - PVTool.....	80
Obrázek 9.3 RM-PVtool, animální experiment	82
Obrázek 9.4 RM - PVtool s počátečním poklesem tlaku PEEP, animální model.....	83
Obrázek 9.5 PCV-RM, animální experiment.....	86
Obrázek 9.6 RM prováděný během ART-trial.....	88

Seznam tabulek:

Tabulka 4.1 ARDS – Berlínská definice rozdělující ADRS	28
Tabulka 5.1 Konsekutivní tabulka přípustných kombinací FiO_2 a PEEP	34
Tabulka 6.1 Srovnání technik SI-RM a PCV-RM	42
Tabulka 8.1 Morfologická data plicních cévek	71
Tabulka 9.1 RM během ART trial	89

Abstrakt:

Konvenční umělá plicní ventilace zajišťuje výměnu plynů při stavech respiračního selhání využitím přetlaku v dýchacím systému. Vzhledem k zásadní změně tlakových poměrů v hrudníku při konvenční umělé plicní ventilaci v jednotlivých fázích dechového cyklu dochází k významnému ovlivnění oběhu. Součástí ventilační strategie při kritickém respiračním selhání, tzv. ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom) jsou techniky recruitment manévrů (RM), které se používají k opětovnému provzdušnění zkolabovaných částí plicního parenchymu. Během těchto RM se používá významně vyšší přetlak v dýchacích cestách, než který se běžně užívá během tzv. protektivní přetlakové ventilace a ten může limitovat průtok plicním kapilárním řečištěm a významným způsobem ovlivnit hemodynamiku pacienta.

Cílem práce bylo vyvinout optimalizovaný animální model ARDS, porovnat ovlivnění hemodynamiky při aplikaci jednotlivých recruitment manévrů a vytvořit simulační biomechanický model interakce ventilace a krevního oběhu a následně jej ověřit (nařítování) daty získanými při provedení jednotlivých typů RM při experimentálním animálním modelu ARDS.

Výsledky z experimentálního animálního modelu i simulací na biomechanickém modelu ukazují, že hemodynamicky nejzávažnější dopad má RM typu Sustain Inflation, kdy vysoký přetlak limituje průtok krve plicemi na 5 % výchozího stavu. Podobně závažný hemodynamický dopad má technika PVtool, která limituje průtok krve na 6 % výchozího stavu.

V klinické praxi používaná technika PCV-RM vykazuje po nástupu autoregulace pokles průtoku na 57 % výchozího stavu, pokud je zachován poměr času nádechu a výdechu I:E na 1:2. Pokud se zkrátí relaxační čas prodloužením času nádechu a poměr I:E se změní na 1:1 vede to k poklesu na 53 % výchozího stavu.

Schodovitý RM prováděný u ART trial má, přes vysoké používané tlaky, simulované snížení iniciálního průtoku na 78 %, což je hemodynamicky méně zatěžující proti skokovému navýšení během PCV-RM.

Klíčová slova: recruitment manévr, ARDS - acute respiratory distress syndrom, protektivní ventilační strategie, animální model

Abstract:

Conventional mechanical ventilation provides gas exchange in conditions of respiratory failure by application positive airway pressure in the respiratory system. Due to the significant change in pressure conditions inside the thorax during conventional artificial ventilation the circulation can be significantly affected. Recruitment maneuver (RM) techniques can be a part of ventilation strategy in patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), that are used to re-aerate collapsed parts of the lung parenchyma. During these RMs a significantly higher airway pressure is used than in protective ventilation strategy, which can limit the flow through the lung capillary network and can significantly affect the systemic hemodynamics of the patient.

The aim of this work was to develop an optimized animation model of ARDS, then to compare the influence that has the application of different types of recruitment maneuvers on hemodynamics and to create a biomechanical simulation model of interaction and blood circulation and its verification with data obtained during the implementation of different types of RM in the experimental animal ARDS model.

Results from the experimental animal model and simulations performed on the biomechanical model show that hemodynamically the most serious impact has Sustain Inflation RM technique, where high overpressure limits blood flow through the lungs to 5 % of baseline. PVtool RM technique has a similar harmful haemodynamic impact where blood flow reaches only 6 % of baseline values.

After the onset of self-regulation, PCV-RM technique shows a decrease blood flow to 57 % of baseline value, as long as the inspiration / expiration time ratio is maintained 1:2 The shortening of relaxation time and prolongation of the inspiratory time by the change of I:E ratio to 1:1 results in a decrease blood flow to 53 % of the baseline

The staircase RM performed at the ART trial has, despite the high pressures used, a simulated reduction of the initial blood flow rate to 78 %, which is hemodynamically less harmful contrary to the one step increase during PCV-RM.

Key words: recruitment maneuver, ARDS - acute respiratory distress syndrome, protective ventilation strategies, animal model

Cíl práce:

- 1) Vyvinout optimalizovaný animální model ARDS a srovnat ovlivnění hemodynamiky a dopad jednotlivých typů RM na zatížení oběhu během umělé plicní ventilace.
- 2) Vytvoření simulačního biomechanického modelu interakce ventilace a krevního oběhu a jeho ověření (nafitování) daty získaných při provedení jednotlivých typů RM při experimentálním animálním modelu ARDS.

Metody: Animální model ARDS – prase domácí, kterému se opakovanými lavážemi plic vytvoří primární těžké ARDS definované poklesem $paO_2/FiO_2 < 100$. Následná aplikace tří variant RM – Sustained Inflation recruitment s aplikací *PIP* (Peak Inspiratory Pressure) na 45 cm H₂O na 45 sekund, PVtool metoda s postupným nárustem až na *PIP* 40 cm H₂O a recruitment manévr pomocí modu PCV (Pressure Control Ventilation) s nastavením *PEEP* (Positive End Expiration Pressure) na 25 cm H₂O a *PIP* na 40 cm H₂O. Hemodynamický dopad by měl být hodnocen vyhodnocením variací krevního průtoku.

1. Úvod

Syndrom akutní respirační tísně (Acute Respiratory Distress Syndrom) je závažný zdravotní stav, který se vyskytuje u kriticky nemocných pacientů a je vyvolán postižením alveolo-kapilární membrány plic, které má za následek akumulaci tekutin v plicním parenchymu, kolaps alveolů, kondenzaci plicního parenchymu a akutní respirační selhání s těžkou hypoxémií. Přes významný pokrok v chápání patofyziologie a pokrok v terapii má ARDS stále vysokou mortalitu 33–45 %, která je jednou z hlavních příčin úmrtí u kriticky nemocných pacientů na jednotkách intenzivní péče - ICU (Ranieri 2012, Bellani 2016).

Nastavení a vedení umělé plicní ventilace tak, aby bylo limitováno další poškození plice nevhodnou ventilací – VILI (Ventilator Induced Lung Injury) se nazývá konceptem protektivní ventilační strategie, který je od publikování tzv. ARMA trial (Brower 2000) běžnou součástí ventilační strategie u pacientů s ARDS. Koncept protektivní ventilační strategie vychází z použití nižších dechových objemů 6ml/kg predikované tělesné hmotnosti, striktním omezením vrcholových tlaků během ventilace pod 30 cmH₂O a užitím vyšších hodnot end-expiračního přetlaku k prevenci následného poškození plic umělou plicní ventilací. Takto vedená protektivní ventilace měla signifikantní vliv na snížení mortality (z 39,8 % na 31 %, p 0.007) u pacientů s ARDS s indexem $paO_2/FiO_2 < 300$. (Brower 2000, Briel 2010). Tato protektivní ventilační strategie je považována za standard péče umělé plicní ventilace (Dostál 2015).

Jednou z možností protektivního přístupu je také takzvaný Open lung concept, jehož základní principy popsal Lachmann již v roce 1992 (Lachmann 1992, Haitsma 2003). Kolaps a nevzdušnost plicního parenchymu při ARDS je u části pacientů možno zvrátit aplikací přechodně zvýšeného tlaku v dýchacích cestách. Po přechodné aplikaci vyšších tlaků (až 60 cm H₂O) než běžně používáme během protektivní plicní ventilace (do 30 cm H₂O, dle ARMA trial) můžeme provzdušnit do té doby nevzdušné oblasti plicního parenchymu. Toto opětovné provzdušnění se nazývá recruitment a tuto techniku nazýváme recruitment manévr – RM (Recruitment Maneuver).

Použití RM u pacientů s ARDS má mnoho kontroverzí a není doposud přijaté jako standard ventilační strategie z pohledu medicíny založené na důkazech – EBM (Evidence Based Medicine) a dosud žádná velká studie nepotvrdila příznivý efekt na mortalitu pacientů

s ARDS (Kacmarek 2016, Hodgson 2016) nebo naopak měla nepříznivý efekt (Writing Group for ART trial, 2017).

Z klinické praxe však vyplývá, že časná a správná aplikace a provedení RM může zvrátit kritické respirační selhání a mít pozitivní dopad na mortalitu pacientů s ARDS.

Při hledání optimálního způsobu provedení RM hraje primární roli efektivita manévru ke zvrácení kritického respiračního selhání provzdušněním plicního parenchymu a zlepšením oxygenace pacientů. Zásadní je ale i ovlivnění oběhu pacientů a ovlivnění hemodynamiky během provádění RM. Cílem této disertační práce je zjistit, který z RM má nejméně negativní dopad na oběh pacientů s ARDS.

2. Fyziologie a patofyziologie ventilace

Hlavní funkcí plic je výměna kyslíku a oxidu uhličitého mezi vzduchem a krví. Jedná se o základní vitální funkci, jejíž absence vede v řádu minut k irreversibilním změnám a následné smrti. Při klidovém metabolismu je potřeba tkáním organismu dodat cca 250 ml O_2 a odvést 200 ml CO_2 každou minutu. Kyslík je zásadní pro aerobní metabolismus, množství O_2 v organismu stačí na pokrytí potřeb pouze v řádu minut. Kapacita v plicích je cca 450 ml O_2 (15 % alveolárního vzduchu), v krvi 750-850 ml a v tkáních cca 250 ml, celkem tedy v průměru v celém organismu je rozpuštěno cca 1 500 ml. Oxid uhličitý je produktem metabolismu a je dobře rozpustný, difuzibilní, osmoticky neaktivní, a proto může být téměř okamžitě eliminován (vydýcháním) i při rychlých změnách metabolismu (Kittnar 2011).

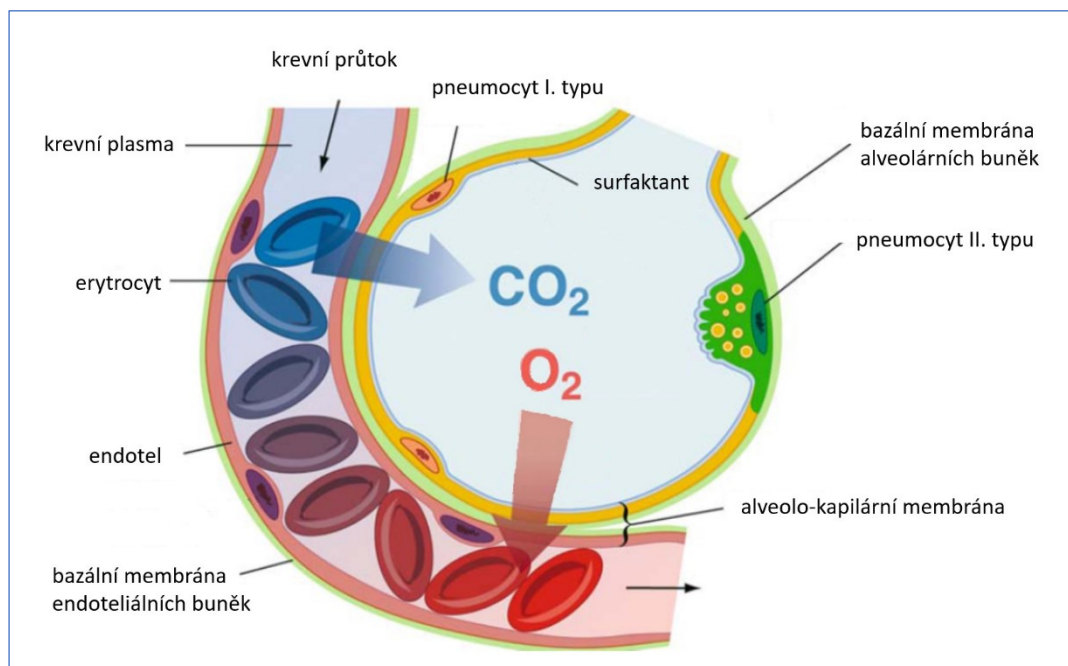
2.1 Dýchací ústrojí můžeme funkčně rozdělit na respirační zónu, která se účastní výměny plynů, představují ji alveolární dukty a plicní alveoly a na dýchací cesty, které představují především distribuční síť. Jejich celkový objem je cca 150 ml a z hlediska respirace dýchací cesty představují anatomický mrtvý prostor, který se na výměně plynů nepodílí (Kittnar 2011).

Dýchací cesty lze rozdělit na horní (supraglotické) - od úst/nosu po hlasové vazy - a dolní (infraglotické): trachea, bronchy a bronchioly. Hlavními funkcemi dýchacích cest jsou udržení ventilačně - perfuzního poměru (tedy distribuce vzduchu do celé respirační zóny). Dále ohřátí vdechovaného vzduchu na tělesnou teplotu a jeho zvlhčení, tj. nasycení vodními parami tak, aby nedocházelo k vysychání a poškození sliznic a alveolů. Důležitou funkcí dýchacích cest je též ochranná - imunitní funkce a to jak mechanickou činností řasinkového epitelu a transport hlenu směrem orálním, tak existencí lymfatické tkáně v bronchiální sliznici i v peribronchiálně uložených uzlinách (Kittnar 2011).

Respirační zóna zahrnuje respirační bronchioly, alveolární dukty a především alveoly, kterých každá plíce obsahuje cca 300 milionů. Alveolus je základní funkční jednotkou plic pro výměnu plynů mezi vzduchem a krví a má typicky kulový tvar. Jeho průměr je cca 200 μm . Stěnu alveolů tvoří elastická vlákna a epiteliální výstelka, kterou tvoří pneumocyty I. a II. typu. Pneumocyty II. typu syntetizují surfaktant, který snižuje povrchové napětí alveolární stěny. Alveoly obsahují rovněž fagocytující buňky, tzv. alveolární makrofágy, viz. Obr. 2.1 a Obr. 4.3.

Cévní zásobenění respirační zóny zajišťují aa. pulmonales, které přivádějí desaturovanou krev z pravé komory srdeční (RV – right ventricle). Tepny plicního řečiště se postupně větví až na plicní kapiláry, které obepínají alveoly, kde vytvářejí hustou kapilární síť. V důsledku gravitace není průtok krve plicemi distribuován rovnoměrně: u stojícího jedince je nejvyšší průtok krve v oblasti bazí plic a nejnižší v apikálních úsecích horních laloků plic. U ležícího pacienta v supinální poloze (na zádech) je identicky více ventilovaná horní ventrální část plic a dolní dorzální část je více prokrvená (Kittnar 2011).

Bronchiální strom má své vlastní nutriční cévní zásobenění cestou aa. bronchiales z aorty. Toto řečiště je drenováno do plicních žil. Jelikož v bronchiálních kapilárních sítích odebírají buňky bronchiálních tkání kyslík, přispívá bronchiální řečiště k fyziologicky nevýznamnému arterio-venóznímu shuntu - poklesu saturace (Kittnar 2011).



Obrázek 2.1 Alveolus

Alveolus – základní funkční jednotka pro výměnu plynů mezi vzduchem a krví s typicky kulovým tvarem (průměr je cca 200 μm .) Stěna alveolů je tvořena elastickými vlákny a epiteliální výstelkou, kterou tvoří pneumocyty I. a II. typu. Pneumocyty II. typu syntetizují surfaktant, který snižuje povrchové napětí alveolární stěny.

2.2 Základní mechanismy respirace

Základními mechanismy respirace jsou ventilace, difuze, perfuze, ventilačně perfuzní poměr a transport dýchacích plynů krví.

2.2.1 Ventilace

Ventilace je výměna plynů mezi dýchacím ústrojím a zevním prostředím, daná rozdílnými tlaky mezi vnějším prostředím = atmosférou a tlakem v alveolech. Kvantitativně rozumíme ventilací objem vzduchu, který je vyměněn v plicích za jednotku času, standardně za jednu minutu (Kittnar 2011).

Minutová ventilace je dána součinem dechové frekvence a jednotlivého dechového objemu:

$$MV \text{ (ml/min)} = Vt \text{ (ml)} \times RR \text{ (počet/min)}$$

MV - Minutová ventilace (ml/min), *Vt* (volume tidal) - dechový objem

RR (respiratory rate) - dechová frekvence

Alveolární minutová ventilace představuje minutovou ventilaci pouze respirační zóny dýchacího ústrojí a je dána vztahem:

$$\text{Alveolární minutová ventilace (ml/min)} = (\text{celkový dechový objem} - \text{objem mrtvého prostoru}) \times \text{dechová frekvence}$$

2.2.2 Difuze

Přestup kyslíku a oxidu uhličitého mezi alveoly a krví probíhá přes alveolokapilární membránu cestou prosté difuze, tj. na základě gradientu parciálních tlaků plynů. Rychlost difuze (velikost difundujícího objemu plynu za jednotku času) závisí na velikosti difuzní plochy (fyziologicky kolem 80 m²) a na prostupnosti alveolokapilární membrány pro daný plyn (tzv. difuzní koeficient plynu). Difuzní dráha z alveolu do erytrocytu je cca 1-2 μm. Gradient pro O₂ mezi alveoly a neokysličenou krví, přitékající do plicních kapilár, je dostatečně velký na to, aby se tlak O₂ v alveolech a plicních kapilárách rychle vyrovnal. Gradient CO₂ mezi žilní krví a alveoly je sice výrazně menší, ale protože CO₂ má vyšší rozpustnost a vyšší difuzní koeficient (20x) než kyslík, dojde v plicních kapilárách rovněž k vyrovnání jeho parciálních tlaků. Pokud je za fyziologických podmínek dostatek času na rozpuštění a ustavení rovnováhy mezi vzduchem / plynem a krví, vyrovnají se parciální tlaky dýchacích plynů, tj. parciální tlak O₂ v arterializované krvi na konci plicní kapiláry je roven parciálnímu tlaku O₂ v alveolárním vzduchu a analogicky je zde parciální tlak CO₂ v krvi roven parciálnímu tlaku CO₂ v alveolárním vzduchu (Kittnar 2011).

2.2.3 Transport O₂ a CO₂ v krvi

Pro transport dostatečného množství O₂ jsou nezbytné erythrocyty a jejich *hemoglobin*, který zvyšuje transportní kapacitu pro O₂ na 200 ml/l. (98 % O₂ v krvi). Ve vlastní krvi se fyzikálně O₂ i CO₂ rozpouští relativně velmi málo (za normobarických podmínek 1-3 ml O₂/l krve, cca 2 % veškerého O₂ v krvi). Většina CO₂ (cca 90 %) je konvertována na H₂CO₃ (ten disociuje na H⁺ + HCO₃⁻) a transportována jako hydrogenkarbonát (bikarbonát). Pro transport CO₂ jsou rovněž nezbytné erythrocyty, protože pro uvedenou konverzi nezbytný enzym karboanhydráza se nachází v krvi pouze v erythrocytech a nikoliv v plazmě (Kittnar 2011).

2.2.4 Plicní perfúze

Průtok krve kapilárním řečištěm plic musí být adekvátní ventilaci a potřebám tkání tj. produkci CO₂ a potřebě O₂. Normální průtok krve plicemi je stejný jako minutový srdeční výdej, tedy v klidu 5-6 l/min. V klidu je v plicích cca 10 % objemu krve v organismu. Pulmonální cirkulace je relativně nízkotlaká (nízkoodporová), tlak v plicním řečišti je několikanásobně nižší proti systémovému řečišti. Normální hodnoty tlaků systolického / diastolického v a. pulmoalis jsou v klidu kolem = 25/10 mmHg. Zásadní vliv na regionální průtok krve plicemi má autoregulační plicní hypoxická vazokonstrikce. Lokální snížení alveolárního parciálního tlaku O₂ má na plicní cévy vazokonstrikční efekt. V místech, kde při neadekvátní ventilaci není O₂ je tímto mechanismem omezen průtok a je zabráněno nedostatečnému okysličení krve v této nedostatečně ventilované oblasti plic. Následná zvýšená periferní rezistence v plicním oběhu může zvyšovat tlak v plicním řečišti a zvyšovat nároky na práci pravé komory, která pak může při dlouhodobém zatížení hypertrofovat (chronické cor pulmonale), při krátkodobém přetížení až selhat (akutní cor pulmonale) (Kittnar 2011).

2.3 Mechanika dýchání

Při ventilaci se opakují dvě fáze dechového cyklu, vdech – inspirium a výdech – expirium, mezi jednotlivými fázemi může být fáze klidu, inspirační nebo expirační pauza.

Pro adekvátní ventilaci tj. výměnu plynů / vzduchu mezi zevním prostředím a alveoly je rozhodující tlakový gradient mezi oběma prostory. V klidové dechové poloze se tlak

v alveolech (intrapulmonální nebo též intraalveolární tlak) rovná atmosférickému tlaku a vzduch neproudí ani z plic, ani do plic. Během aktivního spontánního vdechu musí být tlak v alveolech nižší než atmosférický tlak v okolním prostředí, při výdechu musí být rozdíl obou tlaků opačný (Kittnar 2011).

Při spontánním nádechu se bránice svojí kontrakcí oplošťuje a zvětšuje objem hrudníku (zajišťuje 75% změny objemu hrudníku). Zároveň interkostální svaly zdvihem žeber do inspiračního postavení způsobí další objemovou změnu rozšíření předozadního a částečně i příčného rozměru hrudníku. Mezi povrchem plíce tvořenou poplicnicí a povrchem hrudní stěny tvořenou pohrudnicí je velmi tenký prostor, naplněný malým množstvím tekutiny, který umožní během dechového cyklu klouzání plíce po hrudní stěně (sliding). Plíce mají za normálních okolností tendenci zmenšovat svůj objem, což je způsobeno jejich elasticitou, danou vazivovou složkou, a hlavně povrchovým napětím v alveolech. Naopak hrudní stěna má v důsledku svojí elasticity tendenci se roztáhnout a zvětšit tak objem hrudníku. Tyto dvě protichůdné síly vyvolávají v prostoru mezi poplicnicí a pohrudnicí podtlak, tedy tlak nižší než je tlak atmosférický, (negativní, v klidu cca -4 až -8 cm H₂O). Tento tlak se nazývá intrapleurální (P_{pl}) nebo také intratorakální tlak a je tou silou, která drží plíci rozepnutou / přilnutou k hrudní stěně. Alveolární tlak P_a je tlak v inter-alveolárním prostoru, jeho změny vedou k proudění plynů z a do plic (Kittnar 2011).

Vdech je za normálních podmínek aktivní děj, za který jsou zodpovědné inspirační svaly, nebo za podmínek umělé plicní ventilace přetlak generovaný ventilátorem. Výdech je děj pasivní, zajišťovaný elasticitou plic a hrudní stěny, a to i za podmínek konvenční umělé plicní ventilace. Elastické síly plic a hrudníku během výdechu stlačují vzduch v alveolech a zvyšují v nich tlak. Tak vzniká opačný tlakový gradient mezi intraalveolárním a atmosférickým tlakem okolí, který vyvolá proudění vzduchu z plic do okolního prostředí. Objem hrudníku i objem plic se zmenšují, intrapleurální tlak se vrací k hodnotě v klidu. Na konci expira se tedy vracejí všechny tlaky a objemy k hodnotám klidové dechové polohy a systém hrudník + plíce je připraven na zahájení dalšího dechového cyklu (Kittnar 2011).

Síly, které musí dýchací svaly nebo ventilátor během ventilace překonávat zahrnují elastické síly plic a hrudní stěny (celkovou elastanci), povrchové napětí v alveolech a také odpor, tj. rezistence v dýchacích cestách, který je přímo úměrný viskozitě vdechovaného vzduchu a délce dýchacích cest a nepřímo úměrný čtvrté mocnině poloměru dýchacích cest. Změny tohoto poloměru jsou tak hlavním faktorem ovlivňujícím velikost odporu a jsou během spontánní ventilace řízeny autonomním nervovým systémem, který inervuje hladkou

svalovinu stěny bronchů (sympatikus vyvolává bronchodilataci, parasympatikus bronchokonstrikci) (Kittnar 2011).

2.4 Poddajnost a elastance plic a hrudní stěny

Poddajnost systému hrudník + plice závisí na mechanických vlastnostech hrudní stěny a plic a na povrchovém napětí uvnitř plic, která má snahu retrahovat každý alveolus na co nejmenší objem. V klidovém stavu na konci výdechu, v tzv. klidové dechové poloze, kdy je retrakční síla plic a expanzní síla hrudní stěny v rovnováze, se objem plic rovná funkční reziduální kapacitě plic – FRC (Functional Residual Capacity), viz. též Obr. 2.4 (Kittnar 2011, Cortes-Puentes 2018).

Při nádechu narůstá elastická expanzní síla hrudníku, která se snaží jej rozšířit. Při výdechu převažuje elastická retrakční síla plic a od určitého objemu (během usilovného výdechu) i elastická retrakční síla hrudníku. V obou případech se celý systém hrudník + plice snaží vrátit do klidové dechové polohy. Největší poddajnost celého systému je za normálních okolností v oblasti klidové dechové polohy, kdy stačí relativně malá síla na dostatečnou změnu objemu (Kittnar 2011, Dostál 2018).

Veličinou, která popisuje elastické vlastnosti hrudní stěny a plice je elastance, definovaná při nulové rezistenci dýchacích cest jako (Gattinoni 2004) :

$$E_{tot} = E_L + E_w$$

E_w - elastance hrudní stěny (wall), E_L - elastance plice (lung), E_{tot} - celková elastance

Transpulmonální tlak je rozdílem alveolárního tlaku / tlaku v dýchacích cestách a intrapleurálního tlaku a určuje stupeň inflace plice – viz. Obr. 2.2 (Gattinoni 2004).

$$P_{TP} = P_{aw} - P_{pl}$$

P_{TP} - transpulmonální tlak P_{aw} - tlak v dýchacích cestách P_{pl} - intrapleurální tlak

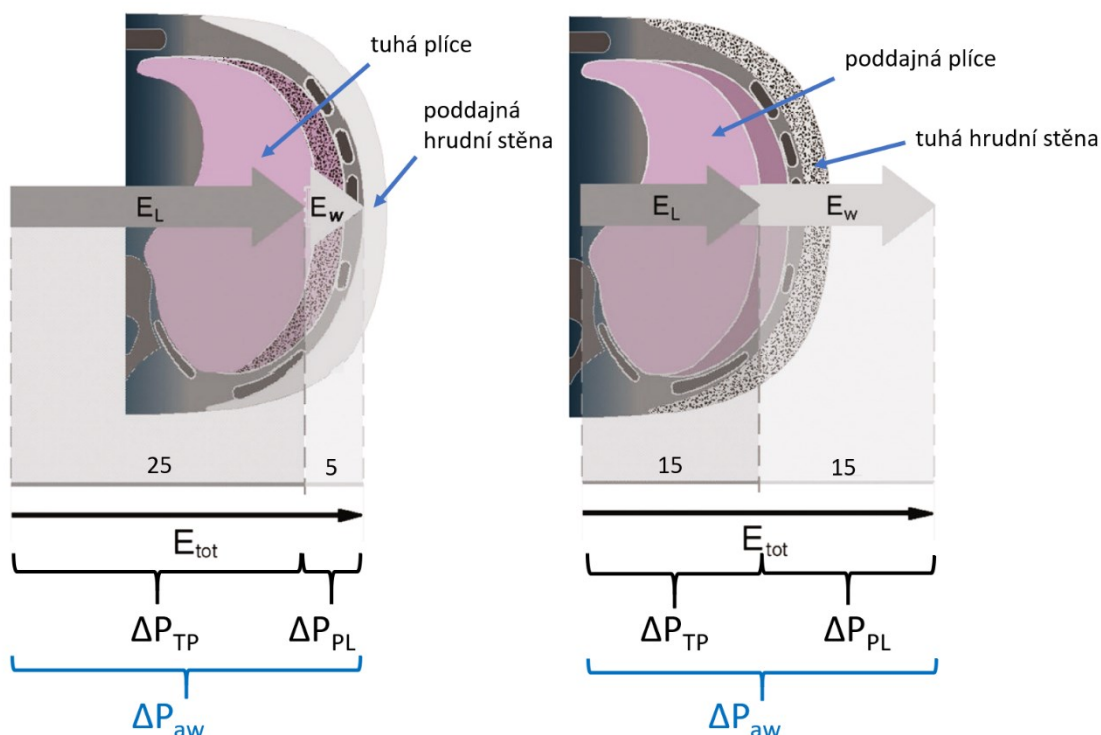
Převrácenou hodnotou elastance je poddajnost tj. compliance (viz. kapitola 3).

$$C = V_t / \Delta p$$

kdy $\Delta p = PIP - PEEP$

C - compliance systému, V_t - dechový objem, PIP (Peak Inspiratory Pressure) - vrcholový tlak,

PEEP (Positive End Expiratory Pressure) - přetlak na konci výdechu



Obrázek 2.2 Elastance hrudní stěny (E_w) s elastancí plíce (E_L) tvoří celkovou E_{tot} .

Tlakový gradient ΔP_{aw} - tlak v dýchacích cestách je rozdělen dle poddajnosti hrudní stěny a plicního parenchymu, ΔP_{TP} - gradient transpulmonálního tlaku, ΔP_{pl} - gradient intrapleurálního tlaku. (modifikováno dle Gattinoni 2004)

2.5 Povrchové napětí

Povrchové napětí vznikající na rozhraní mezi vzduchem a tekutinou na vnitřním povrchu alveolů je vyvoláno tendencí molekul tekutiny vzájemně se přitahovat a vyvolává dostředivou sílu, která má snahu retrahovat (zmenšit) alveolus na co nejmenší objem.

Velikost této síly definuje Laplaceův zákon:

$$p = 2 \sigma / r$$

p - tlak usilující o kolaps alveolu, σ - povrchové napětí, r - poloměr alveolu

Aby se maximalizovala plocha pro výměnu plynů v plicích (cca 80 m²) jsou alveoly velice malé (200 μ m), mají tudíž malý poloměr a pokud by na přechodu vzduch - tekutina na vnitřní straně alveolu byla voda, která má vysoké povrchové napětí, retrakční síla by byla neúměrně vysoká. To by významně zvýšilo nároky na práci inspiračních svalů a činilo ventilaci energeticky velmi náročnou (Kittnar 2011).

Na vnitřním povrchu alveolů se nachází ale surfaktant, který významným způsobem snižuje toto povrchové napětí, a tím snižuje retrakční sílu s tendencí ke kolapsu alveolů. Surfaktant je syntetizován pneumocyty II. typu a je neustále obnovován. Je tvořen směsí fosfolipidů, které mají amfifilní povahu, kdy hydrofilní část se orientuje k vodnímu povrchu (alveolokapilární rozhraní), dlouhý hydrofobní řetězec se orientuje kolmo na povrch, tedy do alveolu. Molekuly na sebe vzájemně působí silami, které působí proti silám povrchového napětí. Nejznámější složkou surfaktantu je fosfatidilcholin (Kittnar 2011).

Unikátní vlastností molekul plicního surfaktantu je to, že se během nádechu vzdalují (snižuje se jejich množství na plochu, a tedy účinek, což při rostoucím objemu nevádí) a při výdechu se molekuly přibližují - koncentrují (a mírně se mění jejich orientace), a tedy účinek se zvyšuje. Tento zásadní mechanismus brání kolapsu zmenšujících se alveolů. Přitom v rychleji se zmenšujících alveolech se surfaktant více koncentruje, a více tak brání jejich vyprázdnění do větších alveolů. Tím přispívá k rovnoměrnému rozpětí a ventilaci plic a udržení poměru ventilace - perfuze (Kittnar 2011).

Důsledkem nedostatku surfaktantu je nestabilita alveolů (dochází ke kolapsu malých alveolů a nerovnoměrné distribuci ventilace) a rychlý rozvoj plicního selhání v důsledku snížené poddajnosti plic a nárůstu dechové práce, viz. též kapitola 4 (Dostál 2015).

Typickým stavem deficience surfaktantu, jsou nezralé plíce u předčasně narozených dětí (zhruba před 26. týdnem), kdy pneumocyty ještě nevytvořily dostatek surfaktantu. Druhým a nejčastějším stavem nedostatku / selhání surfaktantu je ARDS (Kittnar 2011).

2.6 Ventilačně perfuzní poměr

Rovnováha mezi ventilací a průtokem krve plicemi (perfuzí) je zásadní podmínkou pro adekvátní výměnu dýchacích plynů v plicích, kdy optimálně každý alveolus je přiměřeně ventilován i perfundován ((Kittnar 2011).

Poměr mezi minutovou alveolární ventilací V_A a průtokem krve plicemi je nazýván ventilačně - perfuzní poměr (V/Q).

$$V/Q = V_A / CO$$

V_A - minutová alveolární ventilace (L/min), CO (Cardiac Output) - srdeční výdej (L/min)

Normální průměrná hodnota ventilačně - perfuzního poměru je cca 1 (střední ventilace alveolů je cca 5-6 l/min, střední perfuze plic je stejná jako srdeční výdej a je také cca 5-6

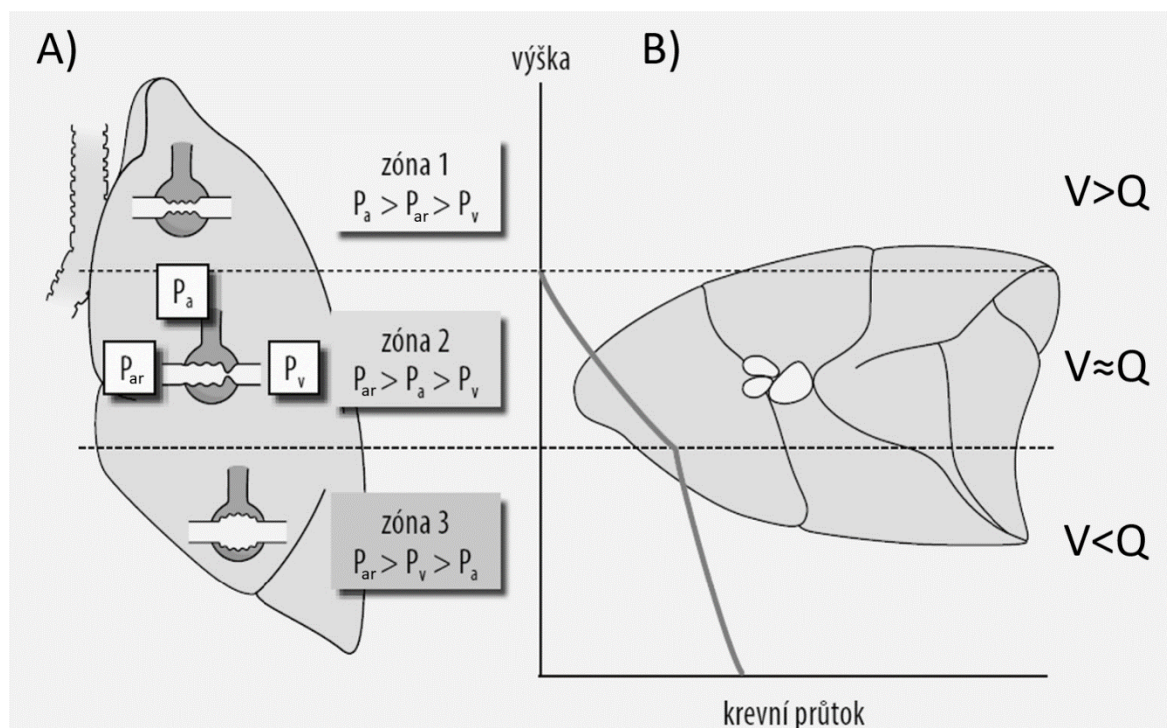
l/min). Rozdílné hodnoty V/Q poměru v různých částech plic jsou způsobeny především nerovnoměrnou perfuzí plic, která je dána hlavně působením gravitace na krev. Za normálních podmínek ventilace (V) i perfuze (Q) plic stoupají směrem k níže položeným (dependentním) oblastem. V horních, apikálních (nondependentních) partiích plic převažuje ventilace nad perfuzí, v bazálních (dependentních) partiích plic převažuje perfuze nad ventilací (Kittnar 2011, Dostál 2015).

Pro zjednodušení se dělí plice za fyziologického stavu podle rozdílů ve ventilaci a perfuzi na 3 plicní tzv. Westovy zóny. V důsledku gravitace je tlak krve v kapilárách apikální zóny plic (**zóna 1**) nízký a může být dokonce nižší než tlak v alveolech; je to oblast, která je ventilována, ale není nebo nemusí být perfundována. Střední zóna plic (**zóna 2**) je ventilována i perfundována, tlak krve v kapilárách je vyšší než tlak vzduchu v alveolech, velikost kapilární perfuze je určována tlakovým gradientem mezi tlakem v plicní kapiláře a alveolem. V dolní zóně (**zóna 3**) jsou díky gravitaci tlaky krve v celé mikrocirkulaci vyšší než je tlak v alveolech, průtok je určen tlakovým gradientem mezi tlakem na arteriálním a venózním konci plicního řečiště. Za patologických podmínek je ještě popisována **zóna 4**, která nemusí být ventilována a průtok krve je dán gradientem mezi tlakem na konci plicního řečiště a intersticiálním tkáňovým tlakem, který se uplatňuje při patologickém zvýšení (Dostál 2015).

U ležícího člověka je krevní průtok plicemi relativně uniformní (ve skutečnosti je průtok o něco málo větší v dorzálních partiích, a to i člověka ležícího na břiše) (Kittnar 2011).

V důsledku gravitace je nerovnoměrně rozložena i ventilace. Apikální alveoly jsou větší než bazální alveoly v dependentních oblastech, které jsou ale poddajnější než více distendované alveoly v apikálních oblastech. Při spontánní ventilaci je větší část ventilace distribuována do dorzálních dependentních částí plic. Při ventilaci pozitivním přetlakem je ovšem větší část ventilace distribuována do apikálních (non-dependentních) oblastí.

Rozdíly v míře ventilace jsou výrazně menší než u perfuze, výsledkem je nerovnoměrné rozložení V/Q v poměru: nejvyšší je v apikální zóně a nejnižší v bazální zóně. To má důsledky i v hodnotách parciálních tlaků O_2 a CO_2 v krvi, která opouští jednotlivé zóny.



Obrázek 2.3 Westovy zóny

P_a – intra-alveolární tlak, P_{ar} – tlak v plicní arteriole, P_v – tlak v plicní venule, A) stojící pacient, B) pacient ležící v supinální poloze, V – ventilace, Q – perfuze (modifikováno dle Máca 2015)

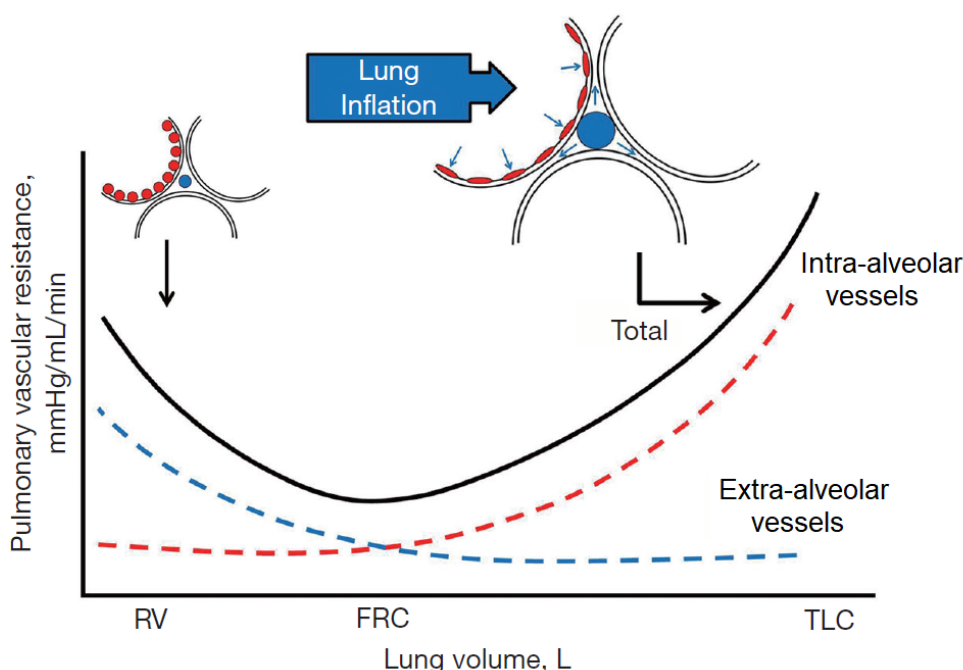
Hlavním regulačním mechanismem, který brání vzniku velkých rozdílů V/Q poměru, je již výše zmiňovaná lokální regulace průtoku krve v reakci na hypoxii a/nebo hyperkapnii, známá jako hypoxická plicní vazokonstrikce. Při hypoxii nebo hyperkapnii, které signalizují sníženou nebo nedostatečnou ventilaci dané oblasti plic dochází k vazokonstrikci přírodních kapilár. V hypoventilovaných oblastech (perfuze převažuje nad ventilací) by docházelo k nedostatečnému okysličení protékající krve. Hypoxická plicní vazokonstrikce omezí průtok krve v těchto špatně ventilovaných nebo zcela neventilovaných oblastech plic a krevní proud je tím přesměřován do oblastí s lepší ventilací.

Ve ventilovaných alveolech, které nejsou perfundované nedochází k výměně plynů a objem těchto alveolů zvyšuje mrtvý prostor.

2.7 Vliv plicní inflace na plicní parenchym

Plicní inflace vede ke změnám tonu vegetativního nervového systému, plicní vaskulární rezistence – PVR (Pulmonary Vascular Resistance) a v neposlední řadě i k mechanické interakci mezi srdcem, plicní tkání a hrudní stěnou.

Hyperinflace plic je spojena s tonickou inhibicí vazomotorických center v prodloužené míše (n. vagus), což má za důsledek negativně inotropní, negativně chronotropní a vazodilatační efekt. Vlivem aktivace hypoxické vazokonstrikce v důsledku kolapsu extraalveolárních cév v oblastech s nízkou funkční reziduální kapacitou může docházet ke zvýšení rezistence extra-alveolární části řečiště. Během ventilace pozitivním přetlakem se při vysokých plicních objemech, spojených s kompresí intra-alveolárních kapilár, zvyšuje plicní vaskulární rezistence, viz. Obr. 2.4, (Cortes-Puentes 2018).



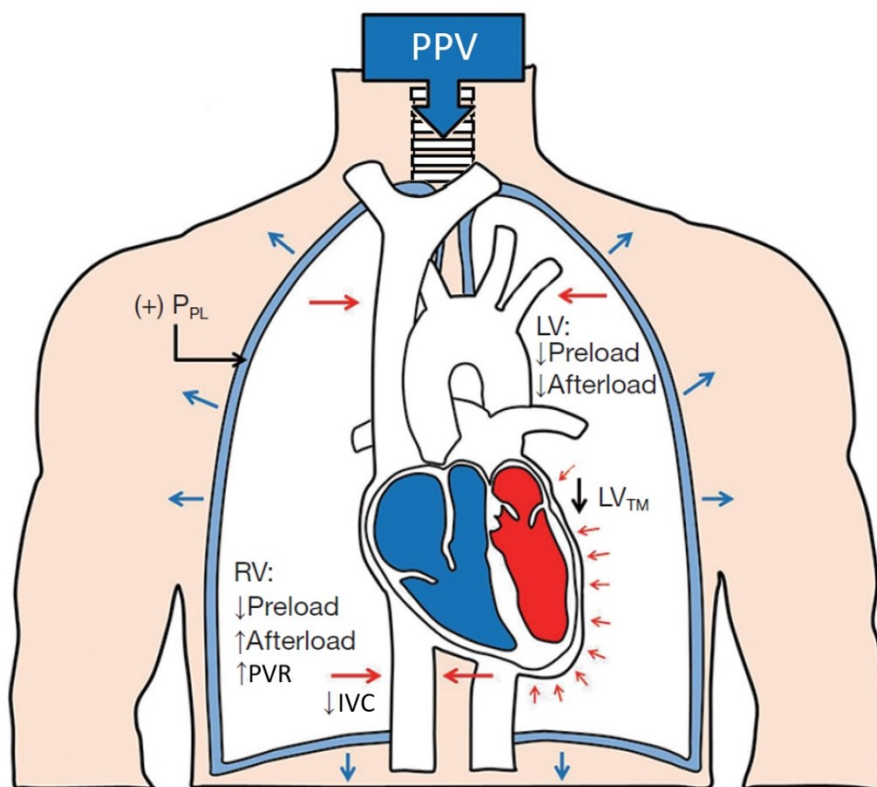
Obrázek 2.4 Vztah mezi objemem plic a plicní vaskulární rezistencí

Plicní vaskulární rezistence - Pulmonary vascular resistance (PVR) je hlavním determinantem afterloadu pravé komory a může se významně zvýšit v obou extrémech inflace plic. Jak se objem plic (Lung Volume) zvyšuje ze zbytkového objemu (Residual Volume - RV) na celkovou plicní kapacitu (Total Lung Capacity - TLC), „intra-alveolární“ cévy (červená) se stále více komprimují zvyšujícím se objemem / tlakem v alveolech, a tak se zvyšuje jejich rezistence, zatímco rezistence „extra-alveolárních“ cév (modré) klesá. Za fyziologických podmínek tyto protichůdné účinky inflace obvykle optimalizují na úrovni funkční reziduální kapacity (FRC) (modifikováno dle Cortes-Puentes, 2018)

2.8 Hemodynamické důsledky změn nitrohruďního tlaku

Během spontánní ventilace je při nádechu snížen nitrohruďní (intrapleurální tlak), což způsobí zvýšení žilního návratu a preloadu pravého srdce. Během nádechu pozitivním přetlakem - PPV (Positive Pressure Ventilaton) dochází ale ke zvýšení nitrohruďního tlaku

a snížení žilního návratu, tím snížení naplnění pravého srdce a snížení výdeje pravé komory, viz. Obr. 2.5



Obrázek 2.5 Ovlivnění hemodynamiky během přetlakové ventilace

Plnění pravé komory (RV) je nepřímo úměrné intrathorakálnímu tlaku, PPV (Positive Pressure Ventilation) - ventilace pozitivním přetlakem snižuje preload a afterload levé komory (LV), snižuje preload pravé komory (RV) a zvyšuje plicní vaskulární rezistenci (PVR). Pro všechny cévní struktury v hrudní dutině, zvláště dolní dutou žílu (IVC) je transmuralní tlak (P_{TM}) ovlivněn změnami v P_{PL} a respiračním úsilí (P_{TM} = intravaskulární nebo intraventrikulární systolický tlak - P_{PL}). Modré šipky = expanze hrudní stěny směrem ven při použití přetlaku během PPV, červené šipky = účinek pozitivního intrapleurálního tlaku (P_{PL}) na dolní dutou žílu (IVC) a levou komoru. (LV_{TM} , transmuralní tlak levé komory) (modifikováno dle Cortes-Puentes 2018)

Snížení žilního návratu aplikací *PEEPu* (Positive End Expiration Pressure) tj. pozitivního tlaku na konci expirace a zvýšení nitrohruďního tlaku, omezení preloadu pravé komory a zvýšení centrálního žilního tlaku CVP tj. tlaku v pravé síni RAP (Right Atrial Pressure) se více projevují během relativní hypovolémie (Cortes-Puentes 2018).

2.8.1 Ventrikulární diastolická interdependence

Ventrikulární diastolická interdependence je stav, kdy se pravá a levá komora během ventilace a plnění navzájem ovlivňují, diastolická náplň jedné komory má přímý vliv na geometrii a tuhost druhé, kdy při spontánním nádechu se zvyšuje žilní návrat, tedy se zvyšuje plnění RV – pravé komory, což zvyšuje tuhost a snižuje plnění LV – levé komory. Ventilace pozitivním přetlakem má tendenci působit inverzně (Cortes-Puentes 2018).

2.8.2 RV afterload

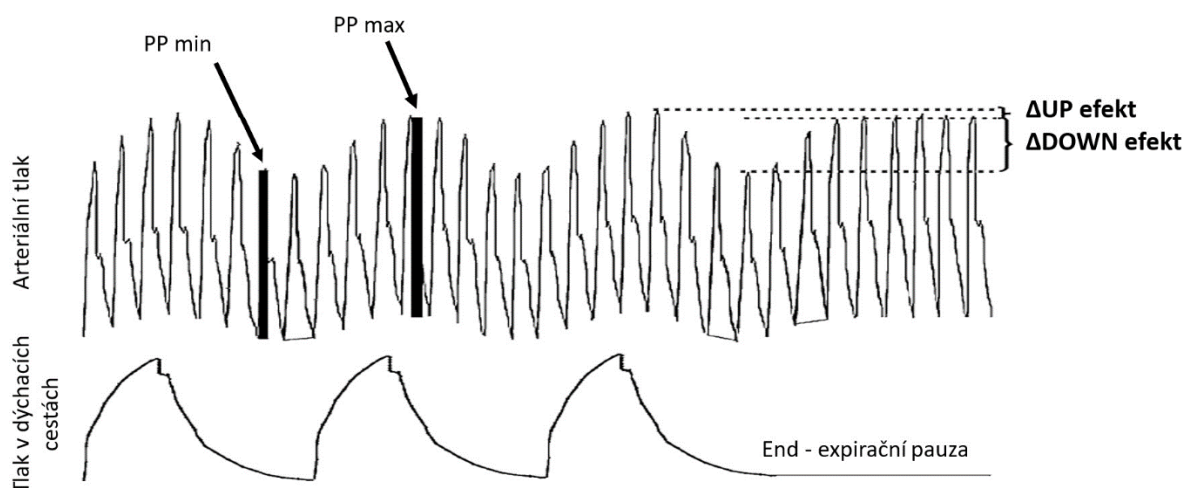
Jakékoliv zvýšení FRC / objemu plic, ať už za podmínek spontánní ventilace, ale hlavně při ventilaci pozitivním přetlakem má potenciál zvětšení / rozšíření Westových zón 1 a 2 na úkor zóny 3, a tedy zvýšení afterloadu / dotížení pravé komory - RV a zvýšení plicní rezistence a potenciálně zhoršení akutního cor pulmonale (Cortes 2017, Shipmann 2018).

2.8.3 Myocardiální dysfunkce

Přímý efekt *PEEPu* na zhoršení funkce myokardu při ischemické limitaci zásobení krví LV nebyl pozorován, ale zvýšení *PEEPu* svým potenciálem významně zvýšit afterload RV má větší potenciál narušit rovnováhu mezi dodávkou a spotřebou O_2 pravé komory a zhoršit funkci pravé komory (Feihl 2009).

2.8.4 Δ DOWN, Δ UP efekt

Během vdechu pozitivním přetlakem se systolický tlak přechodně zvýší - Δ UP efekt, který je daný přechodně zvýšeným návratem krve z plicních žil do levé komory, (vytlačení krve z plic při vdechu = zvýšení intraalveolárního tlaku). Následně dochází s časovým zpožděním několika tepů ke snížení systémového tlaku - Δ DOWN efekt, který je daný snížením preloadu pravé komory, které se následně projeví na snížení plnění levé komory, viz. Obr. 2.6 (Feihl 2009).



Obrázek 2.6 Δ down, Δ up efekt

Δ down, Δ up efekt a variace tlakové křivky Δ PP pulse pressure (= PPmax - PPmin) během řízené umělé plicní ventilace, vysoké hodnoty Δ down a Δ PP můžou identifikovat hypovolémii (modifikováno dle Feihl 2009)

2.8.4 Efekt PEEPu na srdeční výdej

Celkový hemodynamický efekt přetlakové ventilace, střídání hladin endexpiračního přetlaku - *PEEPu* a vrcholových inspiračních tlaků - *PIPu*, je dán mnoha faktory, hlavně srdeční funkcí a volémií, kdy při hypovolémii a snížené funkci srdce zvýšení *PEEPu* může vést až k dramatickému poklesu srdečního výdeje. Efekt snížení srdečního výdeje snížením venózního návratu a zvýšením aferloadu pravé komory během vdechu - inspiria se během výdechu - expiria rychle navrácí do původních hodnot za předpokladu, že expirační čas je roven nebo delší inspiračnímu času (Cortes 2017, Shipmann 2018).

Během ventilace pozitivním přetlakem záleží jak na hodnotě *PEEPu*, tak na hodnotě vrcholového tlaku *PIP*, které následně determinují střední tlak v dýchacích cestách – mP_{AW} . Střední tlak v dýchacích cestách mP_{AW} odpovídá ploše pod tlakovou křivkou v průběhu celého dechového cyklu a zvyšuje jen nejen *PEEP* a *PIP*, ale i delší inspirium (Cortes 2017, Shipmann 2018).

$$mP_{AW} = (PIP - PEEP) \times [t_i / (t_i + t_e)] + PEEP$$

mP_{AW} - střední tlak v dýchacích cestách, *PIP* (Peak Inspiratory Pressure) – vrcholový ventilační tlak, *PEEP* (Positive End Expiration Pressure) – endexpirační tlak, t_i - čas inspiria, t_e - čas expiria

Zvyšující se mP_{AW} nejen zvyšuje objem plic, ale účinkem na hrudní stěnu zvyšuje i pleurální tlak a snižuje žilní návrat. Vyšší mP_{AW} současně může nadměrně distendovat již otevřené alveoly a podporuje mikrovaskulární uzavření „alveolárních“ kapilár – viz. Obr. 2.4, a tím zvyšuje plicní vaskulární rezistenci. Nadměrně vysoké hladiny mP_{AW} mohou mít za následek rozšíření Westovy zóny 2, ve které zvyšující se vaskulární rezistencí mohou přeměrovat průtok krve směrem ke špatně ventilovaným částem plic, a tím zvětšit mrtvý prostor a afaterload PK. Současně má ale vyšší $mPaw$ i potenciál znovu otvírat další, do té doby uzavřené alveoly a u pacientů s ARDS s rekrutabilními částmi plicního parenchymu může zlepšení aerace / provzdušnění naopak vést k poklesu celkové plicní vaskulární rezistence snížením hypoxické plicní vaskulární rezistence (Iannuzzi 2010, Cortes 2017, Shipmann 2018).

3. Základní principy UPV, rozdělení

Problematika umělé plicní ventilace (UPV) je velice rozsáhlá a komplexní. Pro zjednodušení a vzhledem k dále probíranému tématu se zde budeme zabývat pouze zcela základními principy a nejběžnější variantou konvenční umělé plicní ventilace, kterou je ventilace přetlaková.

Historicky etablovaná jednotka, v které se uvádí tlaky během přetlakové ventilace, jsou **centimetry vodního sloupce**, kde $1 \text{ cm H}_2\text{O} = 98,0665 \text{ Pa (pascal)} = 0.980665 \text{ mbar} = 0,7365 \text{ mmHg}$. V následujících kapitolách proto bude při popisu nastavení ventilačních režimů používána jednotka $\text{cm H}_2\text{O}$, jako nejčastěji používaná jednotka.

Umělá plicní ventilace je přístrojová orgánová podpora, která má za cíl zajištění dostatečné oxygenace a/nebo ventilace, ať již je příčina vedoucí k nedostatečnosti nebo selhání vyvolaná onemocněním plic, dýchacích svalů nebo je příčinou neurologického postižení.

Základním cílem umělé plicní ventilace je dosažení a zajištění adekvátní oxygenace a ventilace při omezení nežádoucích účinků UPV, jak o tom bude následně referováno v kapitole 5.

Velice zjednodušeně můžeme říci, že dosažení adekvátní oxygenace ovlivňujeme primárně nastavením inspirované frakce kyslíku – FiO_2 a mírou pozitivního přetlaku na konci expiria – tlak *PEEP* (Positive End-Expiration Pressure), který udržuje alveoly otevřené a ventilované, tudíž schopné transportu O_2 a CO_2 ., viz. kapitola 5. Adekvátní

ventilaci, tj. dosažení adekvátní eliminace CO₂, k udržení optimálního pH v krvi dosáhneme nastavením minutové ventilace, která je dána dechovou frekvencí a jednotlivým dechovým objemem:

$$MV \text{ (ml/min)} = Vt \text{ (ml)} \times RR \text{ (počet/min)}$$

MV - minutová ventilace (ml/min), *Vt* (volume tidal) - dechový objem,

RR (respiratory rate) - dechová frekvence

Podle míry podpory ventilátorem můžeme dělit konvenční přetlakovou UPV na podpůrnou a plně řízenou. Při podpůrné UPV má pacient zachovanou, ale nedostatečnou, spontánní dechovou aktivitu a jeho ventilace je částečně podporována ventilátorem, v současnosti již skoro vždy synchronizovaným způsobem. Při plně řízené UPV je pacient bez spontánní dechové aktivity (ať již arteficiálně způsobené např. celkovou anestezií, analgosedací nebo jako následek základního onemocnění) a ventilátor vykonává veškerou práci k zajištění ventilace a eliminace CO₂.

Dosažení adekvátní eliminace CO₂ a MV je dáno použitím a nastavením jednotlivých ventilačních režimů UPV. Klasifikace a terminologie ventilačních režimů je značně nejednotná a komplikovaná existencí řady synonym pro identické ventilační režimy dané postupným vývojem a firemním označením jednotlivých režimů (Dostál 2018).

Základními formami UPV jsou ventilace definovaným objemem, VCV (Volume Control Ventilation) nebo definovanou změnou tlaku, PCV (Pressure Control Ventilation). Po iniciaci dechového cyklu časem (nastavenou dechovou frekvencí) nebo event. spuštěním dechovým úsilím pacienta (překonání tzv. flow nebo pressure triggeru) ventilátor uskuteční vdech dosažením nastaveného limitu (objemu nebo tlaku), následuje inspirační pauza, při které dochází při VCV k intrapulmonální redistribuci (rozdíl mezi *PIP* a *Pplat* při VCV, viz. Obr. 3.1). Následuje přechod do výdechu - expiria, který je při konvenční ventilaci vždy pasivní a je dán nastaveným poměrem času nádechu a výdechu – I:E (inspiria a expiria).

3.1 Ventilace definovaným objemem, VCV – Volume Control Ventilation

Při vedení umělé plicní ventilace v režimu VCV nastavujeme primárně objem, který ventilátor během jednotlivého dechového cyklu vdechne do pacienta (limitem je objem –

viz. Obr.3.1), a dechovou frekvenci. Závislou hodnotou na stavu ventilačního systému, hlavně na poddajnosti, je dosažený tlak, který musíme monitorovat.

Změnu tlaku definujeme jako:

$$\Delta p = V_t / C$$

kdy jsou definovány dynamická poddajnost:

$$C_{dyn} = V_t / (PIP - PEEP)$$

a statická poddajnost:

$$C_{stat} = V_t / (P_{lat} - PEEP)$$

C - compliance systému, *C_{dyn}* – dynamická compliance, *C_{stat}* - statická compliance, *V_t* - dechový objem, *P_{plat}* - plateau pressure - plato tlak \approx intraalveolární tlak, *PEEP* (Positive End Expiratory Pressure) - přetlak na konci výdechu

P_{plat} (plateau pressure - plato tlak) definovaný jako tlak na konci inspirační pauzy se po intrapulmonální redistribuci vlastně rovná *p_a* - intraalveolárnímu tlaku (Dostál 2018).

Výhodou objemově definované ventilace je při řízené ventilaci konstantní MV a tudíž konstantní eliminace CO₂. Nevýhodou je, že při změně poddajnosti – compliance či změně odporu dýchacích cest – rezistence může docházet k zvýšení tlaků v dýchacích cestách, s potenciální možností poškození plic umělou plicní ventilací – viz. dále kapitola 5.

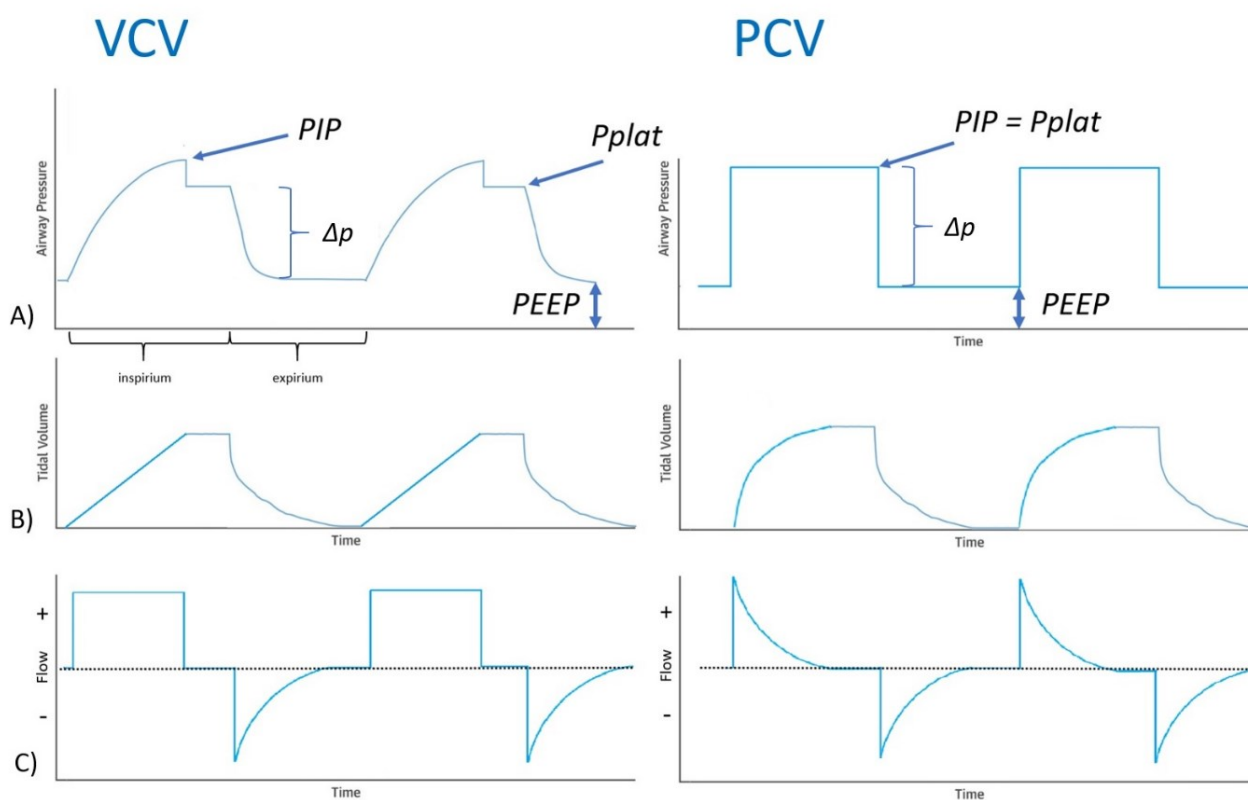
3.2 Ventilace definovanou změnou tlaku, PCV – Pressure Control Ventilation

Při vedení umělé plicní ventilace definovanou změnou tlaku nastavujeme změnu tlaku ze základní hladiny tlaku na konci výdechu - *PEEP* na vrcholový tlak nazývaný *PIP* (Peak Inspiratory Pressure). V režimu PCV (Pressure Control Ventilation) je změna tlaků definována hodnotou *P_{control}*, přímo nastavenou hodnotou, o kterou se zvýší tlak během inspira, identickou hodnotě driving pressure Δp , viz. Obr. 3.1. Vzhledem k tomu, že během tlakově definované ventilace je řídicí tlak konstantní, viz. Obr 3.1 křivka A) je v režimu PCV tlak *PIP* identický s *P_{plat}*.

Existuje možnost vedení tlakově definované ventilace v režimu využívajícího střídání dvou hladin tlaků – nazývaných dle výrobců ventilátorů různě - BIPAP/ DuoPAP / BiLevel, kdy je změna tlaku definovaná z *PEEP*u na horní nastavovaný tlak, který je označován jako

P_{high} nebo P_{insp} , a který je v režimu plně řízené ventilace potom roven vrcholovému tlaku PIP , viz. Obr. 3.1.

Výhodou tlakově definovaných režimů je jasná definice dosaženého vrcholového tlaku, a tím limitace potenciálního poškození plic, viz. kapitola 5. Nevýhodou tlakové ventilace je, že při definované změně tlaku je závislou hodnotou jednotlivý dechový objem, který se může se změnou poddajnosti měnit a musíme ho monitorovat. Změna poddajnosti může vést k nekonstantní MV a nekonstantní eliminaci CO_2 (Dostál 2018).



Obrázek 3.1 Rozdíly mezi VCV a PCV

VCV – Volume Control Ventilation – objemově kontrolovaná ventilace, PCV – Pressure Control Ventilation – tlakově kontrolovaná ventilace, A) průběh – křivka tlak/čas - pressure/time, B) křivka objem/čas – volume/time, C) křivka průtok/čas – flow/time, PIP – Peak Inspiratory Pressure, P_{plat} – Plateau Pressure, $PEEP$ – Positive end Expiration Pressure, Δp – Driving Pressure

4. ARDS

4.1 Definice

Syndrom akutní respirační tísně (Acute Respiratory Distress Syndrom) je závažný zdravotní stav, který se vyskytuje u kriticky nemocných pacientů a je vyvolán poškozením alveolo-kapilární membrány plic, které má za následek akumulaci tekutin v plicním parenchymu a akutní respirační selhání s těžkou hypoxémií. Přes významný pokrok v chápání patofyziologie a pokrok v terapii má ARDS stále vysokou mortalitu 33 – 45 %, která je jednou z hlavních příčin úmrtí u kriticky nemocných pacientů na jednotkách intenzivní péče - ICU (Ranieri 2012, Bellani 2016).

Ashbaugh v roce 1967 poprvé popsal ARDS u 12 pacientů s těžkým akutním respiračním selháním, kteří měli těžkou hypoxémii, která byla refrakterní na navyšování frakce kyslíku, ale která v některých případech pozitivně reagovala na aplikaci pozitivního tlaku na konci expira - *PEEPu*. Při pitvě těchto pacientů byl následně pozorován zánět plic, edém plic a typický rozvoj hyalinních membrán. (Ashbaugh 1967).

V roce 1994 vydala Americko-Evropská konsenzuální konference (AECC) definici, která definovala ARDS jako akutní, nově vzniklé respirační selhání (do jednoho týdne) s akutním rozvojem hypoxémie, která byla definována poklesem poměru parciálního tlaku arteriálního kyslíku měřeného v mmHg k podílu inspirovaného kyslíku (tzv. Horowitzův nebo-li paO_2/FiO_2 index) pod 200 mmHg. Dalším nutným kritériem k stanovení diagnózy ARDS byl rozvoj bilaterálních infiltrátů na rentgenovém vyšetření plic a nepřítomnost známek srdečního selhávání = hypertenze levé síně. Rovněž byla definována nová entita nazvaná ALI - akutní poranění plic (Acute Lung Injury), u které byla použita stejná definice, ale s méně přísným kritériem pro hypoxémii ($paO_2/FiO_2 < 300$ mmHg) (Bernard 1994).

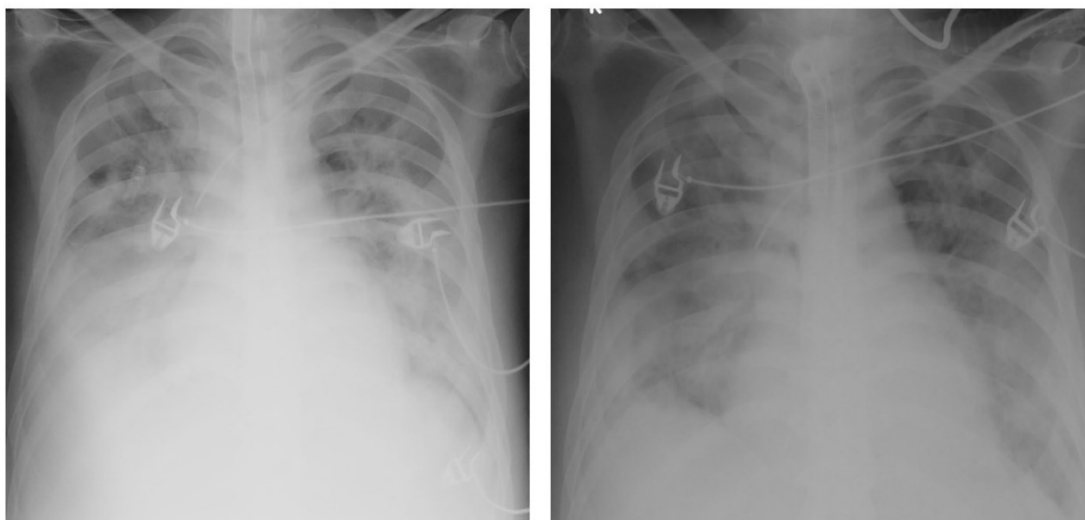
Od roku 2011 se k rozdělení ARDS používá nová tzv. „Berlínská“ definice – viz. Tabulka 1., která dodržuje kritéria původní definice tohoto syndromu, tj. akutní rozvoj, typický radiologický obraz a vyloučení srdečního selhání jako vyvolávající příčiny a nově rozděluje závažnost onemocnění na tři stupně podle míry hypoxémie na:

- mírné ARDS: $300 \text{ mmHg} > paO_2/FiO_2 > 200 \text{ mmHg}$,
- střední ARDS: $200 \text{ mmHg} > paO_2/FiO_2 > 100 \text{ mmHg}$,
- těžké ARDS s $paO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (Ranieri 2012).

ARDS - Berlínská definice 2011			
stupně ARDS	mírné	střední	těžké
nástup	akutní začátek do 1 týdne od klinického insultu / prvních příznaků zhoršení		
hypoxémie	paO ₂ /FiO ₂ 201-300 + PEEP ≥ 5	paO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 + PEEP ≥ 5	paO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 + PEEP ≥ 5
etiologie edému	respirační selhání není plně vysvětlitelné srdečním selháním nebo tekutinovým přetížením		
radiologický nález	bilaterální opacity	bilaterální opacity	bilaterální opacity minimálně v 3 kvadrantech

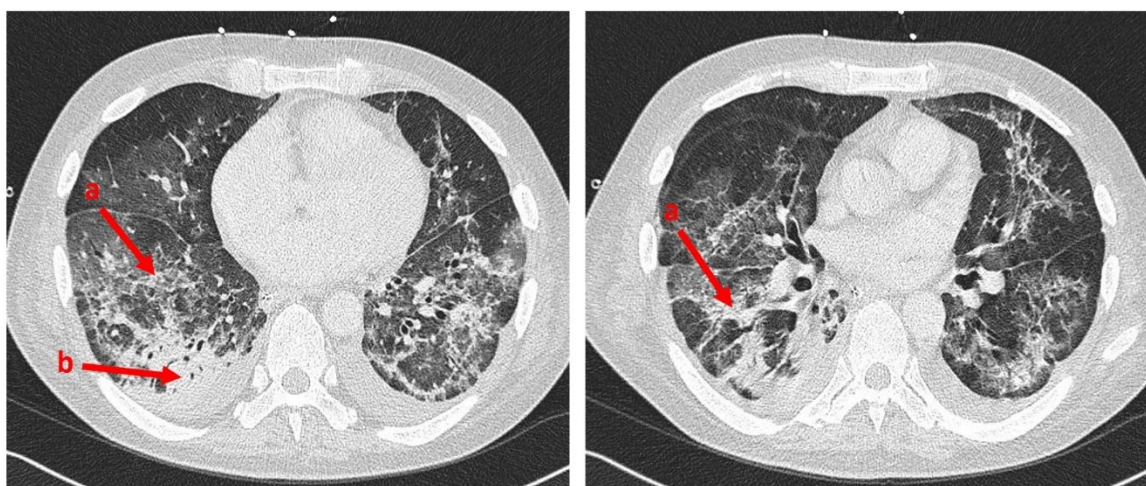
Tabulka 4.1 ARDS – Berlínská definice rozděluje ARDS do tří kategorií na mírné, střední a těžké ARDS dle indexu paO₂/FiO₂ (modifikováno dle Ranieri 2012)

Typickým radiologickým nálezem je závojovité zastření plicního parenchymu na předozadním rentgenovém snímku plic viz. Obr.4.1 a obraz „ground glass“ - obraz tzv. mléčného skla a tzv. opacit na CT nálezů plic, viz. Obr. 4.2



Obrázek 4.1 ARDS na RTG plic

Typické závojovité bilaterální zastření plicního parenchymu na předozadním rentgenové snímku (anonymní pacient KARIM VFN)



Obrázek 4.2 Typický obraz ARDS na CT

a) ground glass tzv. obraz mléčného skla b) konsolidace plicní tkáně a atelektáza plic (anonymní pacient KARIM VFN)

Výskyt ARDS se udává v rozmezí 1,5 - 13, dle nejnovějších zdrojů cca 7 případů na 100000 obyvatel/rok a tvoří asi 10 % všech pacientů přijatých na ICU s četností asi 0,42 pacienta s ARDS na lůžko ICU/měsíc. Dle stupně ARDS je zastoupení mírného ARDS asi 30 %, středně těžkého 47 % a těžkého ARDS 23 %. (Bellani 2016, Villar 2016, Rezoagli 2017). Rozvoj ARDS významným způsobem prodlužuje dobu pobytu na ICU a délka umělé plicní ventilace je udávána dle závažnosti ARDS mírné – 6 dní, střední – 12 dní a u těžkého ARDS – 19 dní. Mortalita pacientů s ARDS je uváděna u mírného 27 %, u středního 32 % a u těžkého ARDS 45 % (Ranieri 2012)

4.2 Rozdělení ARDS, fáze

ARDS můžeme dělit na primární a sekundární podle toho, z které strany alveolo-kapilární membrány vzniklo primární poškození (Pelosi 2003). Primární (plicní, přímé) poškození plic může být následkem aspirace, difuzní plicní infekce (bakteriální, virové atd.), utonutí, toxická inhalace nebo plicní kontuze = pohmoždění. Sekundární (extrapulmonální, nepřímé) poškození plic se může objevit při šokových stavech, u sepse, u syndromu systémové zánětlivé reakce (SIRS), u polytraumatu bez primárního poranění hrudníku, po aplikaci masivních transfuzí (akutní plicní poranění související s transfuzí – TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury), u popáleninového traumatu, při pankreatitidě, u pacientů u

kardiopulmonální bypassu, při systémová intoxikaci, u diseminované intravaskulární koagulace (DIC), u nádorových onemocnění nebo při eklampsii. Asi 50 % všech ARDS je spojeno s celkovou infekcí či SIRS – syndromem systémové zánětlivé reakce (Rezoagli 2017).

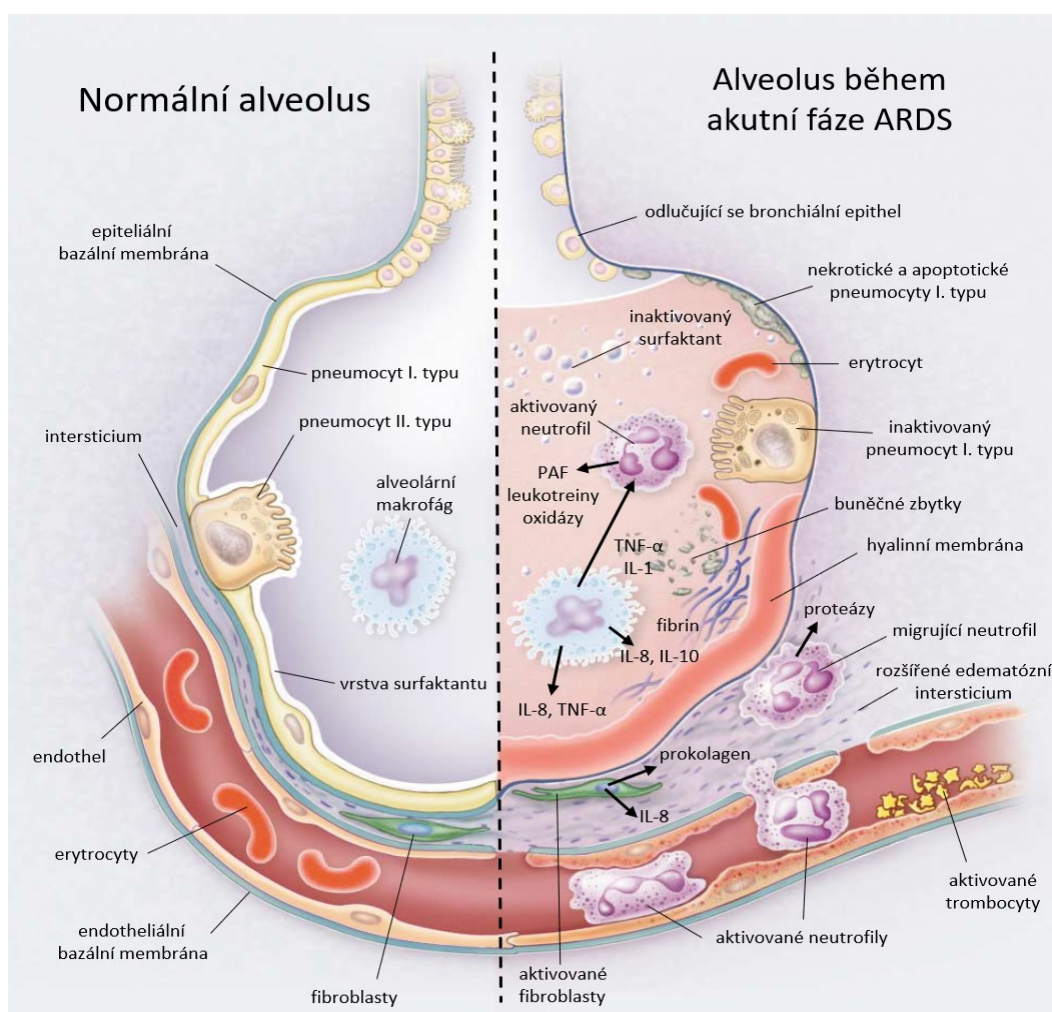
ARDS je difuzní buněčná dysfunkce plicního parenchymu, která je vyvolaná faktory, jenž jsou součástí celkové dysregulované zánětlivé reakce organismu na přímé či nepřímé poškození (inzult). Dochází ke zvýšené kapilární permeabilitě s akumulací tekutiny bohaté na proteiny v alveolech, což vede ke ztrátě vzdušnosti plicní tkáně, jejímž důsledkem je hypoxémie a bilaterální plicní infiltráty. To vše je spojené se závažnými patofyziologickými změnami: zvýšením plicní venózní příměsi, zvýšením mrtvého prostoru a snížením poddajnosti respiračního systému – compliance (Ranieri 2012, Rezoagli 2017).

Morfologické znaky v akutní fázi zahrnují difuzní poškození epitelu alveolů, edém, zánět, tvorbu hyalinní membrán a alveolární hemorhagii, tzv. známky difuzního alveolárního poškození - DAD (Diffuse Alveolar Damage) (Ranieri 2012, Rezoagli 2017).

ARDS se typicky rozvíjí ve třech patofyziologických fázích (Rezoagli 2017):

1) první akutně-exsudativní, se zvýšenou propustností alveolo-kapilární membrány, trvající hodiny až dny po inzultu, během níž dochází ke stimulaci neutrofilů, makrofágů, k produkci TNFalfa a interleukinů IL-1 a IL-8, agregaci neutrofilů v plicních kapilárách, ke stimulaci produkce proteáz, k poškození pneumocytů I. Typu, a tudíž snížení produkce surfaktantu, ke zvýšení plicní permeability s přestupem tekutiny a proteinů do alveolů i do intersticia, včetně fibrinogenu, což má za následek tvorbu hyalinních membrán, tvorbu edému a vzniku prekapilární plicní hypertenze, viz. Obr. 3. Edémem ztluštělá alveolo-kapilární membrána má za následek zhoršení difuze a horší přestup O_2 a CO_2 s rozvojem hypoxémie. S poklesem tvorby surfaktantu a jeho inaktivací intralaveolární zánětlivou tekutinou mají alveoly tendenci ke kolapsu, to dohromady s jejich vyplněním tekutinou zánětu vede k tvorbě atelektáz, nevzdušných oblastí.

2) druhou fází je subakutní, proliferativní, fibrotická, které trvá dny až cca dva týdny. Během této fáze, kdy jsou stimulovány fibroblasty, dále dochází ke kapilárnímu a alveolární poškození způsobené zánětem a poškozením kapilárního řečiště v důsledku dysbalance mezi prokoagulací a fibrinolýzou. Je akcentované ukládání kolagenu, trvá snížená produkce surfaktantu s potencií dalšího poškození plicního parenchymu umělou plicní ventilací. Přetrvává edém plicní tkáně, zhoršuje se poddajnost, trvá ventilačně-perfuzní nepoměr.



Obrázek 4.3 ARDS – postižení alveol

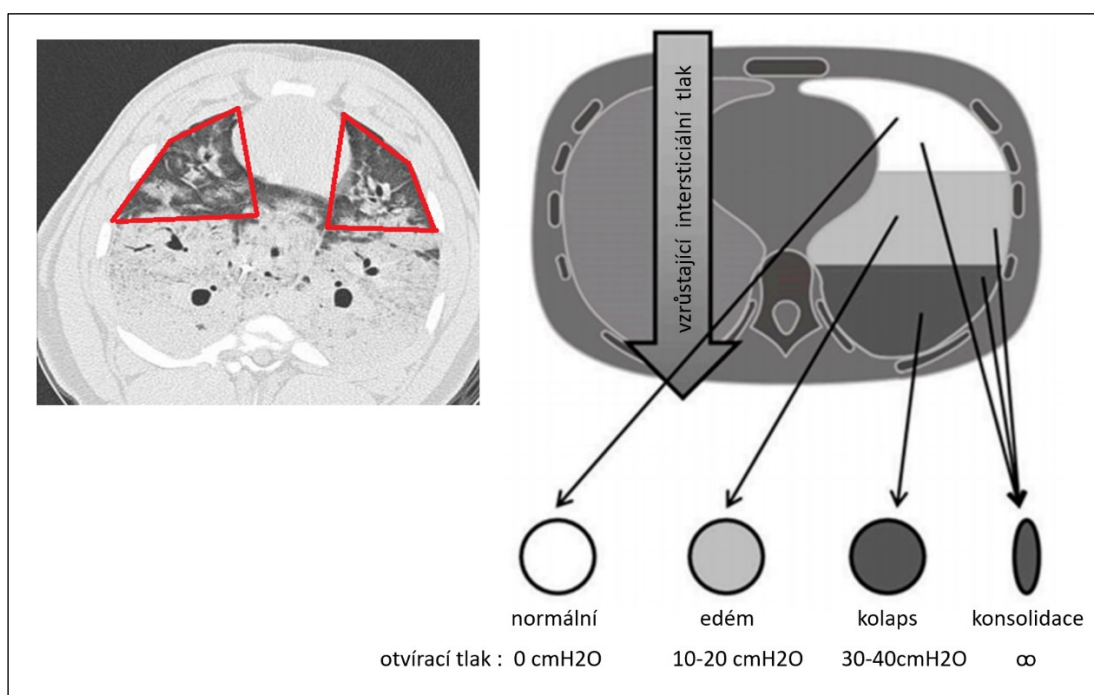
Normální alveolus za fyziologického stavu (levá strana) a alveolus během akutní exudativní fáze ARDS (pravá strana), dochází k odlučování jak bronchiálních, tak alveolárních epitelálních buněk od bazálních membrán, k interalveolárním tvorbě hyalinních membrán bohatých na proteiny. Neutrofilů ulpívají na poškozeném kapilárním endotelu a migrují přes intersticiu do alveolárního prostoru, který je naplněn zánětlivou tekutinou bohatou na proteiny. V alveolárním prostoru alveolární makrofágy vylučují cytokiny, interleukin (IL) -1, IL-6, IL-8, IL - 10 a TNF - α , které působí lokálně ke stimulaci chemotaxe a k další aktivaci neutrofilů . IL-1 také stimuluje fibroblasty. Neutrofilů uvolňují oxidanty, proteázy, leukotrieny a další prozánětlivé molekuly, jako je faktor aktivující destičky (PAF). Přítomnost zánětlivé tekutiny bohaté na proteiny v alveolu vede k inaktivaci surfaktantu. (upraveno dle Ware 2000)

Následně nastupuje 3) pozdní, post reparační fáze, která trvá od dvou týdnů až po měsíce, kdy můžeme najít remodelaci plicního parenchymu s typickými fibroproliferativními změnami. Postupně ustupuje edém, pneumocyty se reparují, obnovuje se tvorba surfaktantu (Rezoagli 2017).

4.3 Distribuce postižení do dependentních oblastí

Zmnožení extravaskulární plicní vody s intersticiálním a alveolárním edémem, které je důsledkem zvýšené permeability endotelu, epitelu alveolů a terminálních bronchiolů s porušením funkce surfaktantu je predikčně lokalizováno do oblastí plic s nejnižším transpulmonálním tlakovým gradientem a s nejvyšším hydrostatickým tlakem, tj. u ležícího pacienta do dorzobazálních oblastí plic, někdy také nazývaných dependentních částí plic. V těchto dependentních oblastech dochází ke kolapsu plicní tkáně a tvorbě atelektáz – nevzdušných oblastí plic (Dostál 2015, Umbrello 2017).

U sekundárního – extrapulmonálního typu ARDS je typický tento ventro-dorzální charakter postižení, viz. Obr. 4.4.. U pacientů s primárním ARDS, typicky např. u virových pneumonií / pneumonitid tato uvedená distribuce nemusí být v počátku typicky vyjádřena, ale většinou s jistým časovým odstupem k ní také dochází, hlavně při tekutinově pozitivní bilanci pacienta (Dostál 2015, Umbrello 2017).



Obrázek 4.4 Distribuce kolapsu a konsolidace plicního parenchymu

Distribuce kolapsu a konsolidace plicního parenchymu, ventrodorzální rozložení normální plicní tkáně, edematozního a zkolabovaného plicního parenchymu, možnosti recrutability a možné otvírací tlaky, červeně „baby lung“ reziduální zmenšený parenchym plíce (modifikováno dle Umbrello 2017)

Vznikajícím edémem a kolapsem plicní tkáně a tvorbou atelektáz dochází k poklesu množství funkčního parenchymu, k poklesu funkční reziduální kapacity FRC (Functional Residual Capacity), u ventilovaných nemocných je místo FRC používán termín endexpirační plicní objem EELV (End-Expiratory Lung Volume), klesá i celková plicní kapacita. Zmenšení množství funkčního parenchymu popsal Gattinoni jako „baby lung“ – červeně ohraničené – viz. Obr. 4.4 (Gattinoni 2005).

5. Protektivní ventilační strategie, VILI, open lung koncept

Při použití konvenční přetlakové ventilace s fyziologickými dechovými objemy (10 – 15 ml/kg) dochází během takto vedené umělé plicní ventilace k nadměrnému rozpětí – overdistenzi této zbylé, ještě vzdušné části parenchymu - „baby lung“ a k rozvoji poškození plicní tkáně vysokými objemy, tzv. volumotraumaty (Dreyfus 1988). Na přechodu vzdušné a nevzdušné části plic, viz. Obr.4.4 – zóna edému, se nacházejí alveoly, u kterých cyklickým zvyšováním tlaků může docházet k částečnému provzdušnění při nádechu / inspiriu – při dosažení *PIP* (Peak Inspiratory Pressure) a při výdechu - exspiriu na endexpirační tlak na konci výdechu – *PEEP* (Positive End Expiration Pressure) dochází opět k jejich kolapsu. Tomuto cyklickému provzdušnění – recruitmentu a opětovnému kolapsu – derecruitmentu se říká dechový recruitment. Ten se může cyklickým mechanickým poškozením tzv. střížními silami podílet na poškození plicní tkáně během umělé plicní ventilace. Tento mechanismus poškození se nazývá atelectotrauma / biotrauma a byl poprvé popsán kolektivem Slutského (Tremblay 1997) jako součást poškození plic ventilátorem tedy nevhodně vedenou umělou plicní ventilací. Poškození plic umělou plicní ventilací se obecně nazývá VILI – Ventilator Induce Lung Injury (Parker 1993). Vůbec prvním VILI bylo popisované prasknutí plíce = barotrauma při umělé plicní ventilaci, s následným pneumothoraxem a podkožním emfyzémem (Kumar 1973).

Snížení funkční velikosti plicního parenchymu (Obr. 4.4, červeně) s sebou při použití standardních / fyziologických ventilačních objemů kalkulovaných na předpokládanou hmotnost pacienta - PBW (Predictive Body Weight) přináší neúměrné zvýšení tlaků v dýchacím systému a poškození plicní tkáně. Tato tlaková změna byla definovaná jako tzv. driving pressure a má při překročení hodnoty $\Delta p > 15$ cm H₂O jasnou negativní mortalitní predikci (Amato 2015).

Driving pressure Δp je definován jako:

$$\Delta p = V_t / C_{RS}, \quad \Delta p = P_{plat} - PEEP$$

Δp – driving pressure, V_t – tidal volume = objem jednoho dechu, C_{RS} – compliance – poddajnost respiračního systému, P_{plat} – plateau pressure, $PEEP$ – positive end expiration pressure

Nejnovější koncepcí poškození plicí během umělé plicní ventilace je koncepce ergotraumat / energytraumat (Marini 2016), která předpokládá, že poškození plicního parenchymu je úměrné množství energie vynaložené k ventilačním změnám a dodané do plicního parenchymu během umělé plicní ventilace a odpovídá tzv. mechanical power (Gattinoni 2016).

Nastavení a vedení umělé plicní ventilace, která limituje další poškození plicí nevhodnou ventilací se nazývá protektivní ventilační strategie. Od publikování tzv. ARMA study (Brower 2000) je běžnou součástí ventilační strategie u pacientů s ARDS a je považována za standard péče umělé plicní ventilace, vůči němuž se i komparují nové terapeutické postupy. Koncepce protektivní ventilační strategie vychází z použití nižších dechových objemů 6 ml/kg vs. původních 10 ml/kg tak, aby se limitovalo nebezpečí volumotraumat, striktním omezením vrcholových tlaků - PIP pod 30 cmH₂O a užitím vyšších hodnot $PEEP$ k prevenci atelectotraumat / biotraumat a kombinací $PEEP$ u a FiO_2 dle konsektivní tabulky viz. Tabulka 5.1. Takto vedená protektivní ventilace měla signifikantní vliv na snížení mortality, (z 39,8 % na 31 %, $p = 0,007$) u pacientů s ARDS s indexem $paO_2/FiO_2 < 300$ mmHg (Brower 2000).

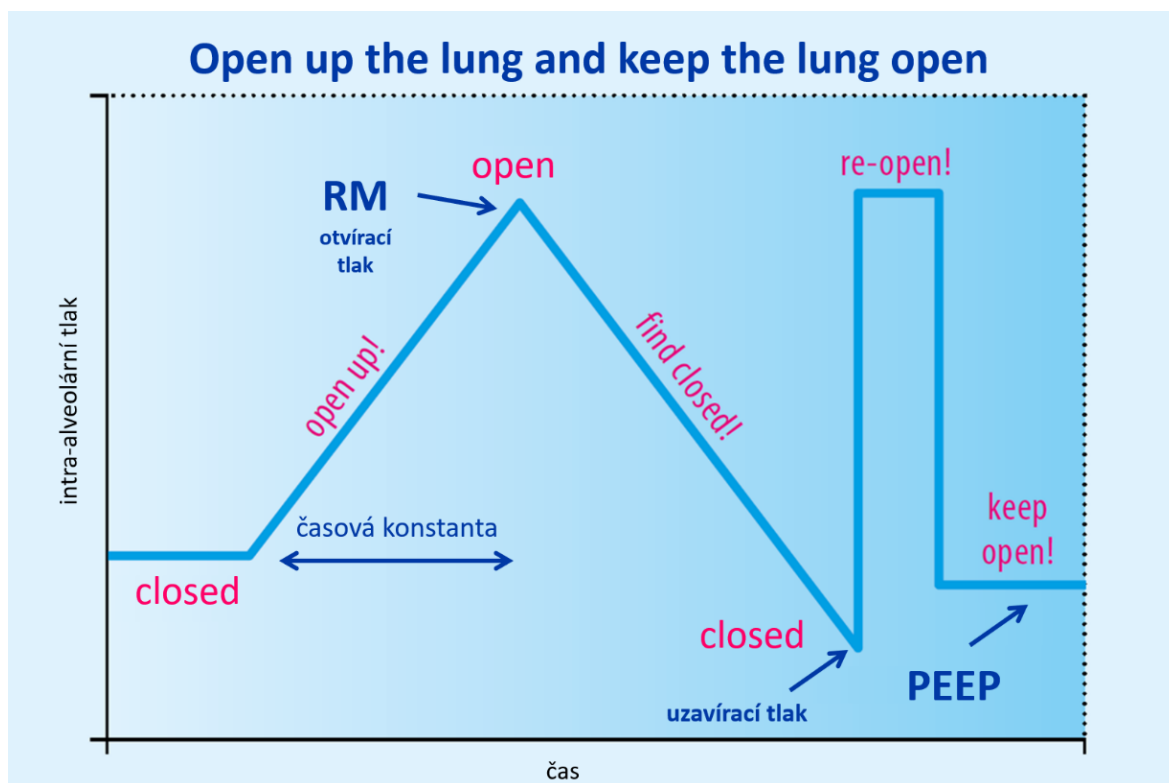
PEEP (cm H ₂ O)	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24
FiO_2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0

Tabulka 5.1 Tabulka přípustných kombinací FiO_2 a $PEEP$ (Brower 2000)

Samotné zvýšení hodnot $PEEP$ u během ventilace nevede vždy k zabránění cyklických změn recruitmentu a derecruitmentu během dechového cyklu a není samo o sobě prevencí rozvoje atelectotraumat. Tři velké studie se snažily o průkaz protekce použití vyšších hodnot $PEEP$ u pro pacienty s ARDS. Ani ALVEOLI (Brower 2004), ani LOVS (Meade 2008) a ani EXPRESS trial (Mercat 2008) samy o sobě nevedly k průkazu protekce aplikací

pouze vyššího *PEEPu*. ALVEOLI a EXPRESS trial byly dokonce předčasně zastaveny pro nedosažení zlepšení v intervenční větvi studie. (Brower 2004, Mercat, 2008, Briel, 2010). V EXPRESS trial dokonce byla mortalita pacientů s lehčím postižením, tj. s ALI a ne ARDS, tj. indexem paO_2/FiO_2 mezi 200-300, nesignifikantně vyšší ve větvi s vyšší hodnotou *PEEPu*. Teprve následnou analýzou 2299 pacientů z předchozích tří velkých studií (ALVEOLI, LOVS, EXPRESS) se podařilo prokázat statisticky signifikantní redukcí mortality (34.1 % vs. 39.1 %, $p = 0,049$) při aplikaci vyššího *PEEPu* u pacientů s ARDS definovaným indexem $paO_2/FiO_2 < 200$.

Jednou z možností protektivního přístupu je také takzvaný Open lung koncept, někdy také označován jako OLA (Open Lung Approach) jehož základní principy popsal Lachmann již v roce 1992, viz. Obr. 5.1 (Lachmann 1992, Haitsma 2003). Open lung koncept vychází z předpokladu, že kolaps a nevdušnost plicního parenchymu při ARDS je možno zvrátit přechodnou aplikací zvýšeného tlaku v dýchacích cestách. Po přechodné aplikaci vyšších tlaků (až 60 cm H₂O) než běžně používáme během ventilace (do 30 cm H₂O, ARMA trial) můžeme provzdušnit do té doby nevdušné oblasti plicního parenchymu. Toto opětovné provzdušnění se nazývá recruitment a tuto techniku nazýváme recruitment manévr - RM (Recruitment Maneuver). Po určitém časovém intervalu, časové konstantě, kdy zvýšeným tlakem dojde k znovuotevření – provzdušnění plicního parenchymu, tzv. otvírací tlak. V dalším kroku se snažíme minimalizovat přetlak v dýchacích cestách, a to nejenom z protektivních důvodů pro plicní parenchym, ale též z protektivních důvodů pro snížení negativních dopadů na hemodynamiku, hlavně přetížení pravého srdce, tj. snížení afterloadu PK (viz. kapitola 2). Vzhledem k dysfunkci surfaktantu a zvýšenému intersticiálnímu tlaku, který je určen především hodnotou pleurálního tlaku a hydrostatického tlaku v plicní tkáni, tj. především množstvím extravaskulární vody a výškou plicního parenchymu jsou i po provedení RM alveoly a malé dýchací cesty nestabilní a mají tendenci k opětovnému kolapsu. Při následném snižování tlaku v dýchacích cestách u nemocné plíce dojde v jistém momentu, při takzvaném uzavíracím tlaku, k opětovnému kolapsu alveolů a k opětovné ztrátě vzdušnosti plicního parenchymu, který se projeví poklesem SpO₂ a poklesem poddajnosti / compliance celého systému. Po identifikování tohoto uzavíracího tlaku následuje opětovné provzdušnění – recruitment manévr a následné snížení tlaku v dýchacích cestách nad tlak uzavírací, typicky min. o +2 cm H₂O. Tento proces se nazývá dekrementální titrace nebo optimalizace *PEEPu* (Haitsma 2003).



Obrázek 5.1 Open Lung concept

Plicní parenchym, který je konsolidovaný, nevzdušný (closed) je zvyšujícím se tlakem během RM (recruitment manévru, otevírací tlak) opětovně provzdušněn (open), při následném snižování tlaků dochází při uzavíracím tlaku k opětovnému kolapsu, derecruitmentu (closed), následným opětovným RM (re-open!) je opět plicní parenchym provzdušněn a v posledním kroku je nastaven *PEEP* nad uzavírací tlak. (modifikováno dle Haitmsa 2003)

6. Recruitment manévry

6.1 Provedení RM

Účinnost RM a schopnost znovuotevření a opětovného provzdušnění / reareaci zkolabovaného plicního parenchymu závisí na mnoha faktorech. Jedním z nejdůležitějších je fáze onemocnění ARDS, kdy v časných stádiích akutní fáze je potence RM daleko nejvyšší, s přibývajícím časem a s přechodem do subakutní fáze se potence snižuje (Pellosi 2010, Constantin 2017). Efektivita RM se liší dle různého typu plicního poškození,

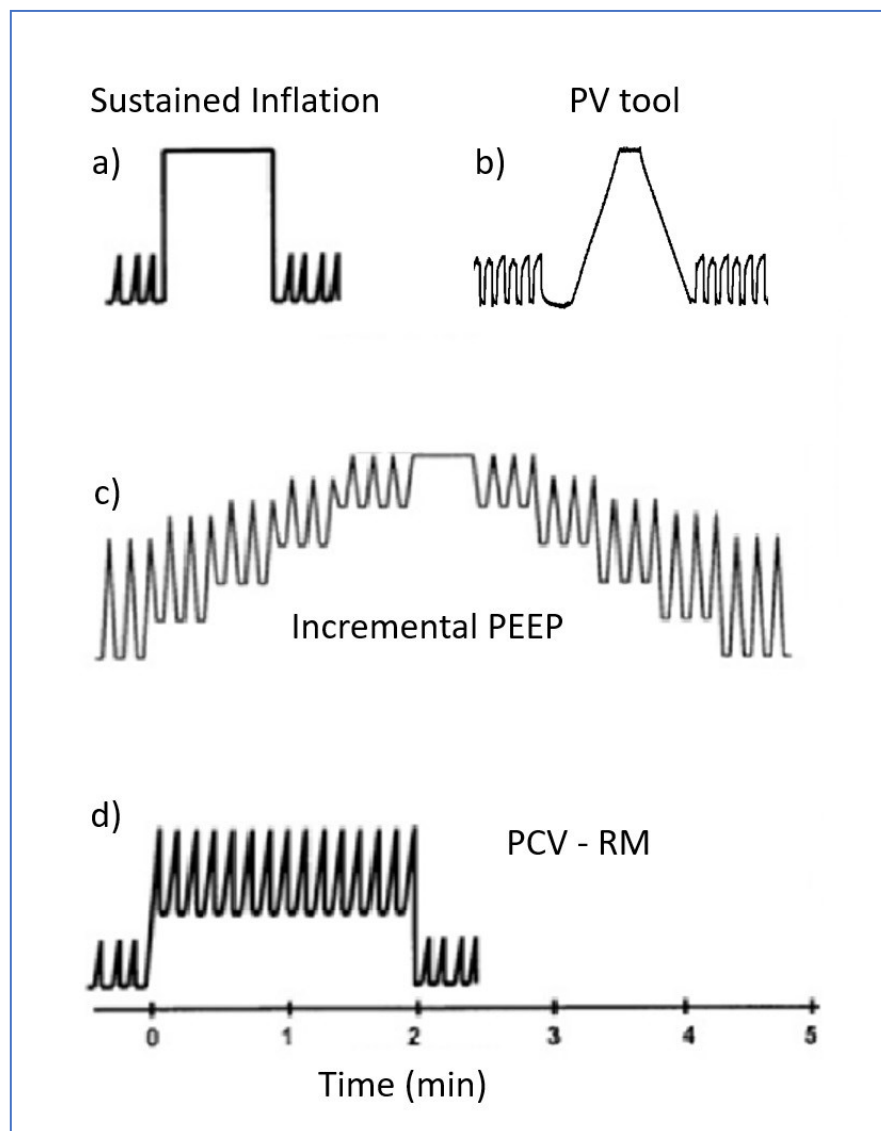
všeobecně se udává vyšší u sekundárních / extra pulmonálních forem ARDS než u primárních / pulmonálních forem (Riva 2009). Záleží i na tíži plicního postižení, kdy těžší formy ARDS mají větší šanci na efektivitu RM. Důležitými faktory jsou dosažený transpulmonální tlak během RM, kdy typicky obézní pacienti a pacienti se zvýšeným intraabdominálním tlakem potřebují významně vyšší hodnoty inspiračních tlaků (Gattinoni 2004). Dalším faktorem je čas působení RM (Arnal 2011)

Vzhledem k distribuci kolapsu do dependentních částí plic velmi záleží na poloze, v které se RM provádí, např. v pronaci (poloze na břicho), nebo v laterální poloze při unilaterálním postižení plicního parenchymu, kdy optimální je provést RM v poloze, kdy nejvíce zkolabovaná / nevzdušná část plic je během RM nejvýše, tj. v non-dependentní pozici.

Zcela zásadní na efektivitu recruitment manévru je ale způsob provedení manévru a následné nastavení *PEEPu* po provedení RM i další vedení UPV. Vlastní provedení RM je nejen určující pro dosažení primárního cíle, tj. znovu provzdušnění zkolabovaných částí plic a zlepšení oxygenace a compliance plic a homogenizaci ventilačně - perfuzního poměru v plicích, ale i pro minimalizování nežádoucích účinků spojených s RM a to hlavně přetížení / afterloadu pravé komory.

Vlastní provedení RM je v literatuře popisováno mnoha způsoby (FAN 2008, Pelosi 2010, Santos 2015, Hodgson 2016, Constantin 2017), viz. Obr. 6.1. Nejčastěji prováděné a popisované techniky jsou :

- 1) **Sustained Inflation technique** (SI – RM)
- 2) **schodovité navýšení hodnoty tlaku *PEEP*** s konstantním driving pressure (Rzezinski 2009, Villagrà 2002) označované též jako staircase RM (Hodgson 2011), s následnou decrementální titrací hodnoty tlaku *PEEP*.
- 3) intermitentní užití dechů s větším objemem, (12 ml/kg proti 6 ml/kg protektivní strategie, *PIP* do 40 cm H₂O), takzvané **intermittent sighs** (Steimback 2009, Badet 2009).
- 4) technice SI-RM je podobný recruitment manévr nazývaný RAMP, nebo **PVtool** (Riva 2009).
- 5) poslední variantou je recruitment nazývaný **PCV – RM** (Borges 2006) nebo též **eSigh** (Constantin 2008).



Obrázek 6.1 Typy provedení recruitment manévřů

a) technika Sustained Inflation, b) její varianta PVtool/RAMP, c) schodovitý RM – incremental *PEEP*, s následnou decrementální titrací *PEEP*u d) PCV-RM, (modifikováno dle Lim 2004)

6.2 Sustained inflation

Technika Sustained inflation (SI-RM) je manévr, při kterém se po přechodnou dobu 20-45 sekund zvýší tlak v dýchacích cestách na 40-60 cm H₂O, v různých variantách poměru času a tlaku v literatuře popisovaných (40 cm H₂O na 20sec, 45 cm H₂O na 45 sec), tento vyšší tlak je jednorázově aplikován, následně je ventilace vedena jako před RM (Pelosi 2010).

Tento typ RM může snížit plicní atelektázy, provzdušnit zkolabované alveoly, zlepšit oxygenaci a zlepšit respirační mechaniku, může být použit k ošetření alveolárního derecruitmentu indukovaného endotracheálním odsáváním. (Arnal 2011).

Největší nevýhodou tohoto typu RM je relativně dlouhodobá aplikace vysokého intrapulmonálního tlaku, která může vést k dramatickému snížení preloadu PK a k dramatickému vzestupu plicní hypertenze dané kolapsem kapilárního řečiště, které může vést až k oběhovému zhroucení, pokud by tento typ RM byl aplikován u pacienta s akutním pravostranným selháním. Tento typ RM s sebou nese i vysoké riziko baro / volutraumatu (Pelosi 2010). Efekt toho RM může být jenom přechodný (Brower 2003). Ve srovnání s technikou PCV-RM je tato technika i relativně méně efektivní na zlepšení oxygenace (Iannuzzi 2010).

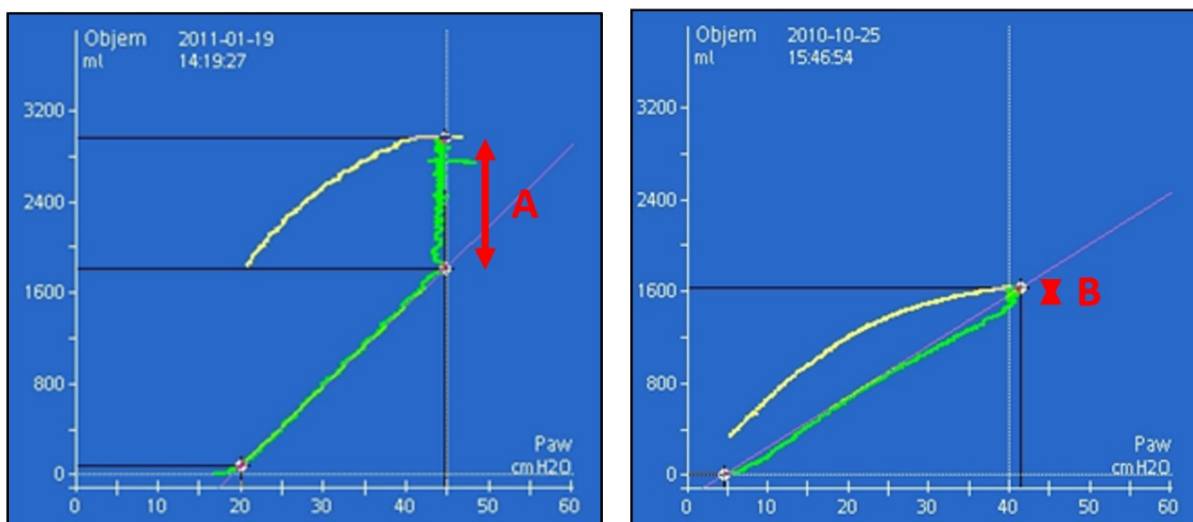
6.3 PVtool / RAMP

Při této technice recruitment manévru se postupným nárůstem tlaku (3-5 cm H₂O/sec) dosáhne cílového tlaku (40-50 cm H₂O), který je po přechodnou dobu udržován (10-40 sec) a následně je postupně identickou rychlostí (3-5 cm H₂O /sec) tlak snižován buď na původní hladinu *PEEPu* (nebo vyšší) a je obnovena předchozí ventilace. Výhodou této techniky je homogennější distribuce vzduchu v plicích, což vede k většímu provzdušnění alveolů, spolu s menším stresem plicního parenchymu proti skokovému vzestupu při SI-RM. Vzhledem k menšímu střednímu tlaku v dýchacích cestách generovanému během samotného RM, než který produkuje SI-RM, by tato technika měla vést i k nižšímu poranění plic a k nižší indukce remodelace (nižší exprese mRNA prokolagenu – PCIII.) (Riva 2009). Nevýhodou této techniky je její celková délka (až 40 sec, dle nastavení iniciálních a koncových hladin *PEEPu*, nástupu a poklesu tlaku – RAMPy, i dobou setrvání na cílovém tlaku), která vede k vysokému intrapulmonálnímu tlaku a může vést stejně jako SI-RM k dramatickému hemodynamickému dopadu. Obrovskou výhodou PVtoolu, jako nástroje, je možné ozřejnění potenciální rekrutability plicního parenchymu u jednotlivých pacientů. Pokud na cílovém tlaku dojde k objemové změně, která je ihned na ventilátoru viditelná a může být přímo i měřena viz. Obr. 6.2, je plicní parenchym daného pacienta rekrutabilní, schopný opětovného provzdušnění. U takového pacienta má být recruitment manévr součástí další péče při umělé plicní ventilaci. V případě, že nedojde při dosažení cílového tlaku k objemové změně – viz. Obr. 6.3, plicní tkáň pacienta nemá rekrutabilní potenciál a vzhledem k hemodynamickým dopadům nemá opakování RM opodstatnění a je dále nežádoucí (Riva 2009).



Obrázek 6.2 PVtool - provedení

A) cílový tlak 45 cm H₂O B) doba trvání cílového tlaku 20s C) doba trvání celého manévru - 38s D) objemová změna na tlakově/objemové křivce – během manévru se dynamicky vykresluje E) objemová změna kalkulovaná po provedeném manévru



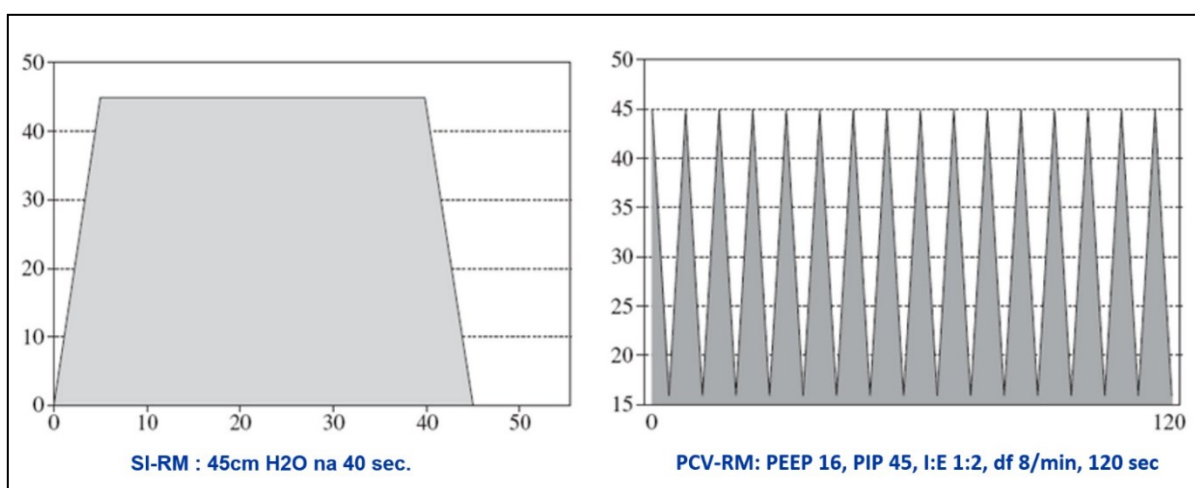
Obrázek 6.3 PVtool, rekrutabilní potenciál

A) objemová změna po dosažení cílového tlaku značí rekrutabilní ponenciál B) bez objemové změny po dosažení cílového tlaku, u plicí bez rekrutabilního ponenciálu

6.4 PCV-RM

PCV-RM (Pressure Control Ventilation – Recruitment Maneuver) je technika někdy označovaná jako **eSigh**, při které je z předchozí ventilace (např. z hodnoty *PEEP* 10 cm H₂O na *PIP* 30 cm H₂O) na definovanou dobu (sekundy až 30 minut) nastavena ventilace na vyšší hodnoty tak, že se ventiluje z hodnoty tlaku *PEEP* 25 cm H₂O na *PIP* 40 cm H₂O, nebo 20 cm H₂O / 40 cm H₂O (Constantin 2008), nebo 16 cm H₂O / 45 cm H₂O (Iannuzzi 2010) dechovou frekvencí (RR= 8 až 20 dechů/min, poměrem Inspirium : Expirium = 1:1 až 1:2). Po uplynutí doby manévru se buď vrací ventilace na výchozí parametry (Constantin 2008), nebo může být prováděna schodovitá - decrementální titrace *PEEP*u. Tato technika proti SI-RM vede jak k vyššímu vzestupu oxygenace (zlepšení paO_2/FiO_2), tak k vyššímu nárůstu compliance plicního parenchymu (Constantin 2008). Constantin prokázal při srovnání technik SI-RM 40 cm H₂O / 40 sec proti PCV-RM 20/40 cm H₂O na 18 minut významný a po 60 minutách od provedení RM trvající vzestup objemu plicní tkáně (rekrutabilní objem) (Constantin 2008).

Iannuzzi srovnával dvě techniky RM s identickým time-pressure produktem, tj. plochou pod křivkou tlaku v dýchacích cestách – viz. Obr. 6.4, a to SI-RM s parametry 45 cm H₂O na 40 sekund a PCV-RM s *PEEP* 16 cm H₂O a *PIP* 45 cm H₂O na 2 minuty.



Obrázek 6.4 Porovnání technik SI-RM a PCV-RM

Porovnání technik SI-RM a PCV-RM, plocha pod křivkou je identická (modifikováno dle Iannuzzi 2010)

Při srovnání těchto technik byla technika PCV-RM signifikantně účinnější na vzestup oxygenace, vzestup indexu paO_2/FiO_2 , vzestup compliance plic (Iannuzzi 2010). Se zlepšením oxygenace došlo mechanismem snížení hypoxické plicní vasokonstrikce i k významnému snížení pravostranného přetížení s redukcí středního tlaku v plicnici a redukcí práce pravé komory – viz. Tabulka 6.1. Oproti tomu technika SI-RM vedla k většímu poklesu systémového tlaku po RM a byla horší i podle echokardiograficky hodnocených parametrů hemodynamiky (excentricity index) (Iannuzzi 2010).

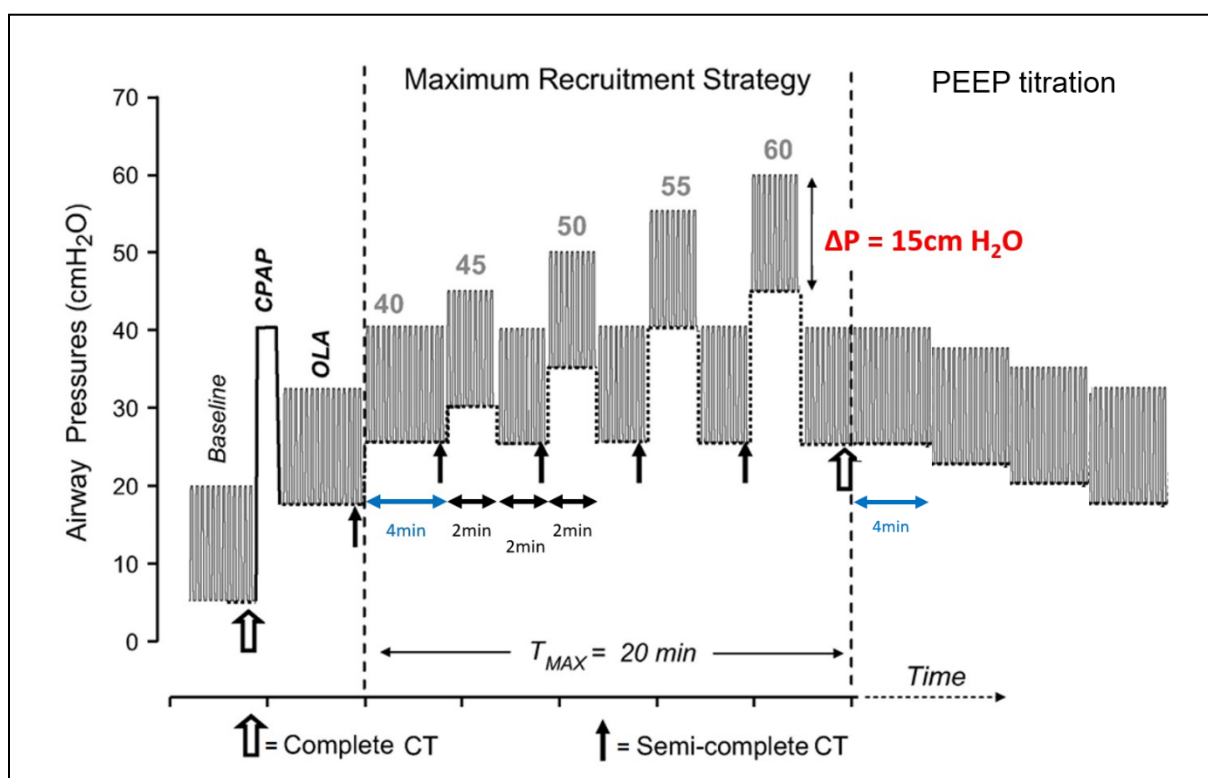
<i>Hemodynamic variables before and after recruitment maneuvers (RM).</i>				
	Pre-RM SI group	Post-SI RM group	Pre-PCV RM Group	Post-PCV RM
PaO ₂ (mmHg)	86.3±23.7	105.2±31.5	88.2±20.2	157.6± 61.5*
P/F (mmHg)	141.8±40.7	165.7±44.4	155±30.8	<u>238.8±86.5*</u>
PaCO ₂ (mmHg)	58.0±3.2	62.0±1.3	55.0±2.1	<u>55.0±3.4</u>
C _{RS}	32.0±11.1	48.0±5.1	30.0±9.4	<u>62.0±12.5*</u>
Qs/Qt (%)	28.4±5.8	23.5± 3.2		
C.I. (L/min)	3.3±0.9	2.0±0.8*	3.2±0.5	3.4±0.8
PAOP (mmHg)	21.4±2.5	28.4±2.70*	20.4±2.3	<u>19.7±2.0*</u>
MPAP (mmHg)	40.4±7.8	49.6± 2.8	40.2±5.7	<u>30.2±3.5*</u>
PVRI (dyne · sec · m ² /cm ⁵)	460.5±64.0	848.6±12.4	505.0±20.1	247.0±15.2
RVSWI (g · m/m ²)	12.0±1.4	9.4±0.5	10.6±0.7	<u>5.7±0.9*</u>
CVP (mmHg)	17.4±2.5	20.4±2.7	18.1±1.8	19.7±2
Sys/Dia (mmHg)	108.5±14.3/53.5±12.4	<u>89±6.5*; 49.5±9.2</u>	105.5±15.5/58.2±10.4	106.5±13.1; 55.7±10.3
HR (bpm)	85.1±15.4	<u>84.3±14.3</u>	86.0±10.5	84.5±13.1

Tabulka 6.1 Srovnání technik SI-RM a PCV-RM : Signifikantní zlepšení (* P< 0.05) oxygenačních parametrů a hemodynamických parametrů po PCV-RM: P/F - paO_2/FiO_2 index, Crs - statická compliance, CI - cardiac index - index srdečního výdeje, PAOP - pulmonary artery occlusion pressure - tlak v zaklínění (tlak před levou síní), MPAP- mean pulmonary artery pressure - střední tlak v plicnici, PVRI - pulmonary vascular resistance index - index rezistence plicního řečiště, RVSWI - right ventricle stroke work index - index práce pravé komory, CVP - central venous pressure - centrální žilní tlak, Sy/Dia: systolic/diastolic pressure - tlak, HR - heart rate - tepová frekvence., (modifikováno dle Iannuzzi 2010)

Recruitment manévr vycházející z metody PCV-RM se vzestupem *PEEPu* prováděl Borges ve své studii (Borges 2006), tato studie svými výsledky ovlivnila následně protokoly dalších zmiňovaných studií PHARLAP i ART study, viz. dále (Hodgson 2011, Cavalcanti 2017).

Během této studie byla po přechodné aplikaci SI-RM 40 cm H₂O na 40 sekund (CPAP) s následnou identifikací optimální hodnoty *PEEP* jako hodnoty tlaku v dýchacích cestách nad dolním inflexním bodem (LIP) tlakově-objemové křivky respiračního systému, následně byla ventilace vedena v režimu PCV ze základního nastavení tlaku *PEEP* 25 cm H₂O + Δp 15 cm H₂O na 4 minuty, následně á 2 minuty byla navýšena skokově hodnota

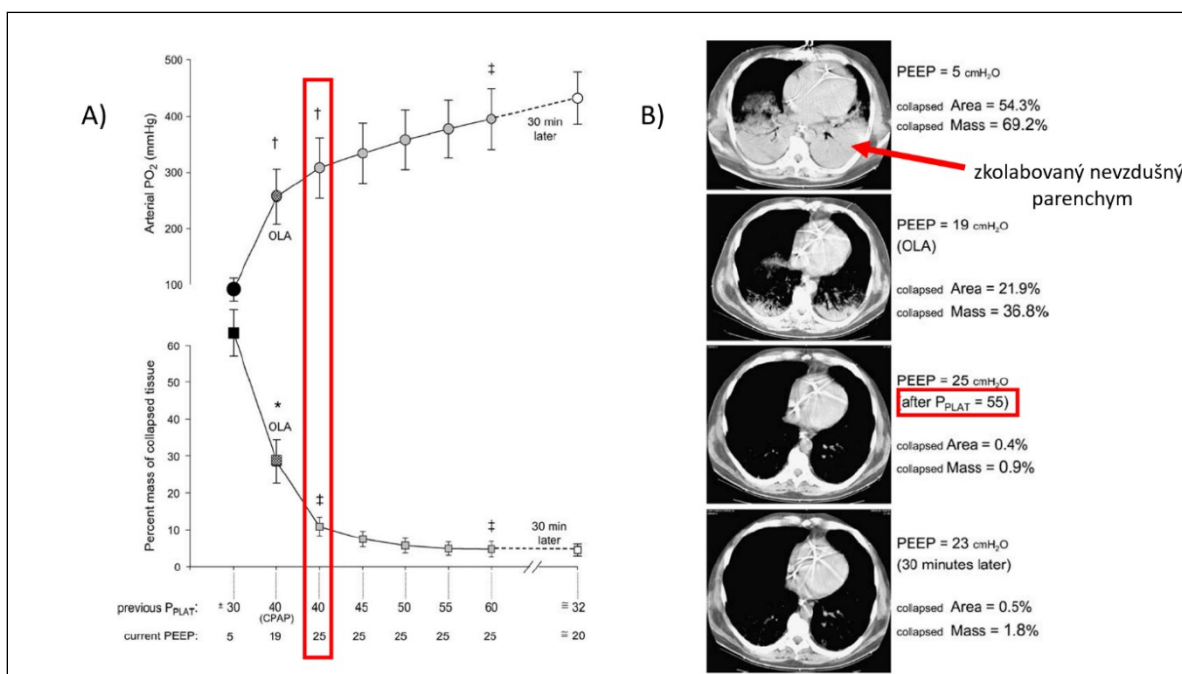
PEEP v krocích +5 cm H₂O (25, 30, 40, 45), s postupným návratem na původní hladinu *PEEP* 25 cm H₂O. Při maximální hodnotě *PEEP* 45 cm H₂O tak byl při snaze o maximální recruitment plicní tkáně (Maximal recruitment strategy) dosažen max. vrcholový tlak *P_{plat}/PIP* 60 cm H₂O viz. Obr. 6.5. Cílem strategie maximálního recruitmentu bylo dosažení hodnot *paO₂ + pCO₂* > 400 mmHg. Po dosažení tohoto cíle (nebylo dosaženo u 2 z 26 pacientů) byla prováděna dekrementální - schodovitá titrace hodnot tlaku *PEEP* s poklesem – 2 cm H₂O á 4 minuty, uzavírací tlak byl identifikován poklesem *paO₂ + pCO₂* < 380 mmHg, následně byl proveden opětovný RM hodnotami, které během předchozího RM vedly k dosažení maximálního recruitmentu. Dále byla ventilace vedena na optimálním *PEEP*u, tj. toho při kterém během titrace zůstala splněna podmínka *paO₂ + pCO₂* > 400 mmHg (Borges 2006).



Obrázek 6.5 Provedení Maximum Recruitment Strategy

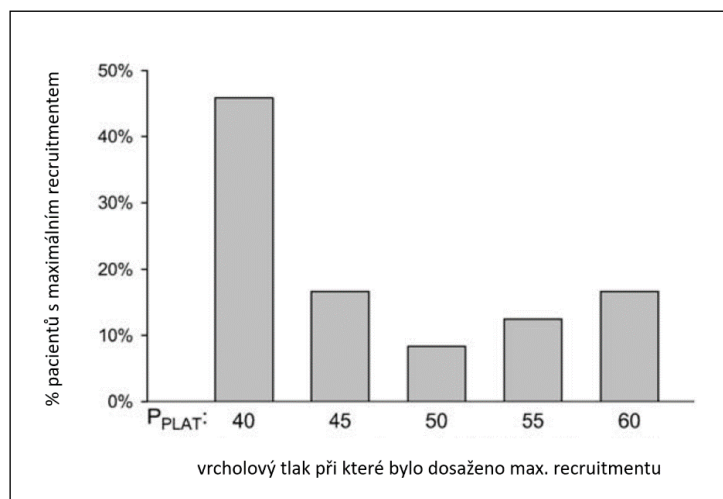
Maximum Recruitment Strategy - maximální recruitment plicní tkáně: Iničiálně proveden SI RM = CPAP 40 cm H₂O na 40 sec, následně ventilace vedena OLA – Open Lung Approach s *PEEP*em nad dolním inflexním bodem, poté prováděn PCV-RM vedený vzestupnými kroky z hodnoty *PEEP/PIP* 25/45 + 5 cm H₂O á 2 minuty až na hodnoty 45/60 cm H₂O, nebo do dosažení maximálního recruitmentu (splnění podmínky *paO₂ + pCO₂* > 400 mmHg), následně byla prováděna *PEEP* titrace redukcí *PEEP*u – 2 cm H₂O á 4 minuty (modifikováno dle Borges 2006)

Během PCV-RM bylo po každém kroku prováděno CT s identifikací množství parenchymu, který zůstal zkolabovaný, viz. Obr. 6.6. Výsledkem studie bylo zjištění, že je jasná korelace mezi provzdušněnou plicní tkání identifikovanou CT měřeními a oxygenací, a že k signifikantní změně provzdušnění dle CT i k signifikantní změně oxygenace u většiny pacientů došlo na tlacích *PEEP* 25cm H₂O / *PIP* 40 cm H₂O, viz. červeně Obr. 6.6. Nicméně byla identifikována nemalá část pacientů, u kterých k definovanému maximálnímu recruitmentu došlo až na vrcholových tlacích 60 cm H₂O, viz. Obr. 6.7. Během této studie byla popisována jen přechodná oběhová nestabilita, bez dalších klinických konsekvencí a žádné barotrauma vzniklé během prováděného RM (Borges 2006).



Obrázek 6.6 Korelace kolapsu a oxygenace

A) Korelace mezi množstvím zkolabované plicní tkáně měřené dle CT a oxygenací, červeně - se signifikantní změnou na *PEEP* 25cm H₂O / *PIP* 40cm H₂O B) CT skeny na jednotlivých hladinách tlaků, červeně - maximální recruitment = minimální množství kolabovaného parenchymu dle CT, zde dosažené na hodnotě 55cm H₂O (modifikováno dle Borges 2006)

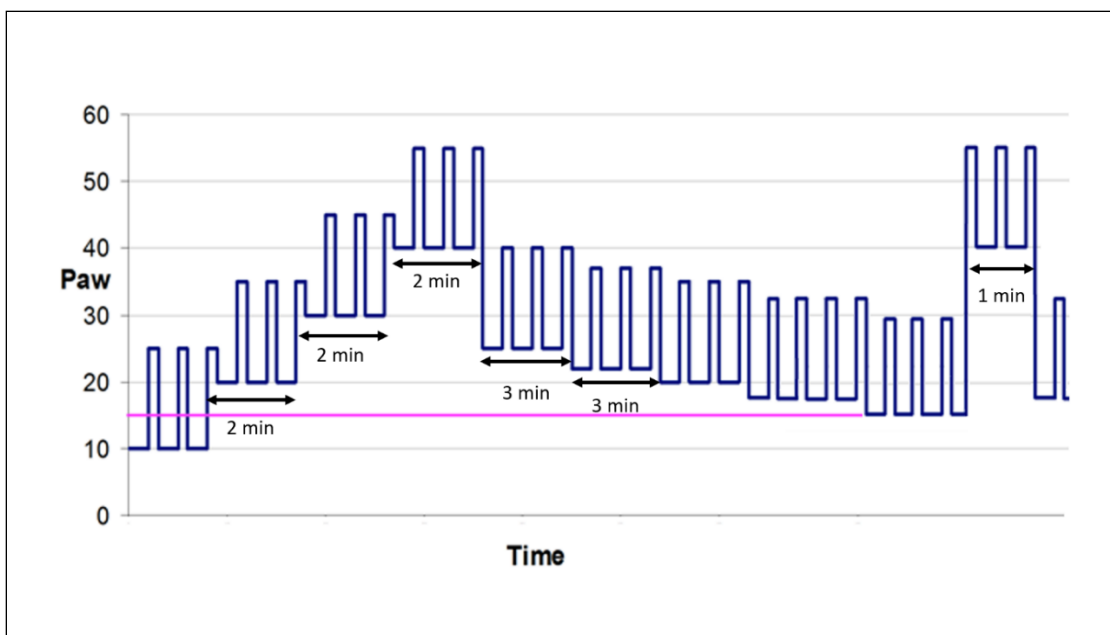


Obrázek 6.7. Rozložení pacientů dle použitých vrcholových tlaků k dosažení maximálního recruitmentu (modifikováno dle Borges 2006)

6.5 Schodovitý RM – staircase RM,

Tato varianta provedení RM inkrementálním - schodovitým vzestupem hodnot *PEEP/PIP* má v literatuře mnoho variant, typickým příkladem je RM, který používal Hodgson během pilotní fáze PHARLAP studie (Permissive Hypercapnia, Alveolar Recruitment, Low Airway Pressures) viz. Obr. 6.8 a obdobná je i varianta prováděná během tzv. "ART trial" (Hodgson 2011, Cavalcanti 2017). Během PHARLAP studie byl u pacientů 1 x denně proveden RM, kdy byla na 2 minuty nastavena ventilace vzestupně na *PEEP* 20 cm H₂O + Δp 15 cm H₂O, následně 2 minuty *PEEP* na 30 cm H₂O + Δp 15 cm H₂O a poté *PEEP* na 40 cm H₂O + Δp 15 cm H₂O, tj. na *PIP* 55 cm H₂O, schodovité navýšení hodnot *PEEP* bylo prováděno s cílem dosáhnout lepší hemodynamické tolerance a stability pacienta. Následně byla prováděna *PEEP* titrace, kdy byl *PEEP* nastaven na 25 cm H₂O a v krocích redukován o - 2,5 cm H₂O á 3 minuty. Pokles hodnoty SpO₂ > 2% byl považován za identifikaci uzavíracího tlaku. Následně byl proveden opětovný RM s *PEEP* 40 cm H₂O + Δp 15 cm H₂O na 1 minutu a hodnota tlaku *PEEP* byla následně nastavena na hodnotu +2,5 cm H₂O nad hodnotu identifikovaného uzavíracího tlaku. (Hodgson 2011). V protokolu navazující, dosud nepublikované studie byl opětovný RM prováděn po dobu 2 min. (Hodgson 2018). Proti běžné protektivní ventilační strategii dle ARDSnet protokolu (tj. užití konsektivní tabulky kombinací tlaku *PEEP* a inspirované FiO₂ + limitací vrcholových tlaků *PIP/Pplat* < 30 cm H₂O a užitím dechových objemů Vt 6ml/kg IBW, bez RM) vedla takto vedená ventilace v průběhu 7 dní k signifikantně významnému vzestupu oxémie, vzestupu compliance plic, k nižšímu poškození plicního parenchymu identifikované poklesem zánětlivých markerů v krvi

- IL-8 a TNF α . Taktéž došlo k významnému zkrácení doby umělé plicní ventilace (180 hodin versus 341 hodin), zkrácení doby pobytu na ICU (9.9 versus 16.0 dní) i zkrácení doby pobytu v nemocnici (17.9 versus 24.7 dní) (Hodgson 2011). Tyto rozdíly ale nebyly statisticky signifikantní pro nízký počet pacientů (10 v kontrolní větvi / 10 ve PHARLAP větvi). Během RM manévru došlo k přechodné hyperkapnii a přechodnému snížení tlaku a k žádnému případu barotraumatu (Hodgson 2011).



Obrázek 6.8 RM označovaný jako Staircase RM

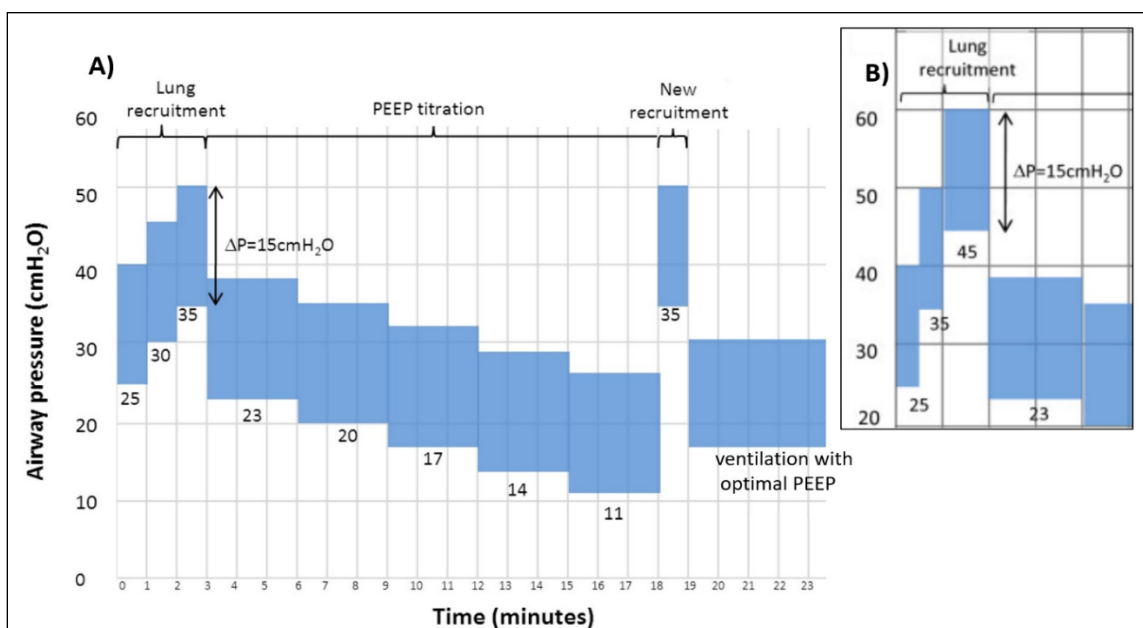
prováděný během PHARLAP study: á 2 minuty vzestup *PEEP*u na 20, 30 a 40 +15 cmH₂O ΔP , poté prováděná *PEEP* titrace, dekrementálně – 2,5cm H₂O á 3minuty (modifikováno dle Hodgson 2011)

6.6 ART trial (Alveolar Recruitment for ARDS Trial)

Studie ART trial vycházela ze slibných výsledů předchozích prací Borgese a Hodgsona (Borges 2006, Hodgson 2011) a byla primárně koncepčně navržena s cílem prokázat účinnost a benefit RM a etablovat RM jako součást protektivní ventilace u pacientů s ARDS.

Během této studie byl u pacientů s ARDS s indexem $paO_2/FiO_2 < 200$ mmHg prováděn recruitment manévru v režimu PCV s dechovou frekvencí 15/minutu v poměru nádech - inspirium na 2 sekundy, výdech - expirium 2 sekundy a postupně byl tlak zvedán á 1minuta z hodnot *PEEP* 25cm H₂O na *PIP* 40 cm H₂O, následně na *PEEP* 30 cm H₂O na *PIP* 45 cm H₂O a následně na jednu minutu na *PEEP* 35 cm H₂O na *PIP* 50 cm H₂O. Celý schodovitý RM byly 3 kroky á 1 minuta. Následně byla prováděna titrace tlaku *PEEP*, kdy na 3 minuty

byl nastaven *PEEP* na 23, potom na 20, 17, 14, 11 cm H₂O, kdy *PIP* tlak nebyl definován, protože během *PEEP* titrace byla použita objemově definovaná ventilace s objemem 5 ml na kg PBW (Predicted Body Weight) hmotnosti pacienta. Při následné *PEEP* titraci byl pro optimální *PEEP* zvolena hodnota, při které bylo dosaženo maximální compliance plus 2 cm H₂O. Následoval nový RM na 1 minutu skokově na *PEEP* 35 cm H₂O / *PIP* 50 cm H₂O opět s DF 15/min, následně byla ventilace vedena na optimální hodnotě *PEEP*, která byla identifikován při titraci. Kontrolní skupina byla ventilována standardem protektivní ventilace dle ARDS net protokolu (konsekutivní tabulka *PEEP* / FiO₂ viz. Tabulka 2.+ *PIP/Pplat*<30 cm H₂O, Vt 6ml/kg IBW, bez RM). Změna protokolu během studie z maximálních tlaků *PEEP* 45 cm H₂O na 60 cm H₂O *PIP* na *PEEP* 35 cm H₂O na *PIP* 50 cm H₂O viz. Obr. 6.9 – B) byla provedena od 6. měsíce 2015, po 556. pacientovi, po 3. případě srdeční zástavy spojené s aplikací takto vysokých tlaků během prováděných RM. Studie nepřinesla benefit ve zlepšení oxygenaei, snížila počet dnů na ventilátoru u pacientů s aplikací RM, ale v důsledku vzniklých pneumothoraxů a barotraumat se zvýšila 28-denní a 6-ti měsíční mortalita u pacientů ve větvi s aplikací RM (Writing Group for ART trial, 2017).



Obrázek 6.9 ART trial

A) Průběh schodovitého RM, *PEEP* 25 + Δp 15cm H₂O, v krocích zvyšováno á 1 minuta na 30+15 a 35+15cm H₂O, následovala *PEEP* titrace s regresí *PEEP*u z 23, na 20, 17, 14, 11 cm H₂O á 3minuty B) iniciální / původní varianta s maximálními tlaky *PEEP* 45 cm H₂O + Δp 15 cm H₂O / tj. *PIP* = 60 cm H₂O byla během studie modifikována na A) (modifikováno dle ART Investigators / Cavalcanti 2012 a Writing Group for ART trial, 2017)

7. Animální modely ARDS

Zvířecí, animální, modely poskytují most mezi klinickým a laboratorním výzkumem. Hypotézy založené na klinických pozorováních mohou být přímo testovány na zvířecích modelech. Pro spolehlivém napodobení lidského ARDS by zvířecí model měl reprodukovat akutní poranění alveolo–kapilární membrány, epitelálních a endotelových bariér v plicích spolu s akutní zánětlivou odpovědí. V ideálním případě by se poranění plic mělo vyvíjet v průběhu jasně definované doby a poté být stabilní (Otáhal 2016).

Jedním z nejobtížnějších aspektů modelování ARDS je, že plíce lidí mohou být ovlivněny mechanismy primárního inzultem postižení plicního parenchymu (např. bronchopneumonie nebo sepse) a zároveň mohou být následně ovlivněny nastavením umělé plicní ventilace, potenciaální VILI (Otáhal 2016).

K hodnocení nových léčebných strategií pro pacienty s ARDS jsou všeobecně používány tři biologické modely experimentálního ARDS: model intravenózní injekce kyseliny olejové (model OAI), model aplikace endotoxinu, lipopolysacharidu (model LPS) a model výplachu surfaktantu (model LAV). Žádný sám o sobě nevytváří ideální a komplexní model napodobující vlastnosti skutečného ARDS a většina existujících experimentálních modelů je relevantní pro omezené aspekty známých klinických situací (Matute-Bello 2008).

7.1 Model OAI

Model kyseliny olejové byl poprvé vyvinut, aby napodobil ALI/ARDS, které je způsobeno embolizací tuků, protože kyselina olejová je nejrozšířenější mastnou kyselinou v plicních embolech (Schuster 1994, Ballard-Croft 2012). Model OAI se obvykle provádí kontinuální intravenózní infuzí olejové kyseliny (OAI – Oleic Acid Injection) do centrální žíly centrálním žilním katétrem, běžně používaná dávka OA je 0,06–0,15 ml / kg, která je důkladně promíchána s 15–20 ml fyziologického roztoku a pomalu vstříkována injekční pumpou během 20–30 minut tak, aby se dosáhlo požadované hypoxemie. V některých studiích je použita nižší dávka 0,01 ml/kg, aby se dosáhlo velmi lehkého poranění plic. Po aplikaci dávky až 0,3 ml/kg (Kloot 2000, Ballard-Croft 2012) se dosáhne velmi závažného poranění plic. Poškození membrány způsobené přímou vazbou kyseliny olejové na biologické membrány a přímou toxicitou pro endoteliální buňky hraje hlavní roli v poranění plic při tomto modelu. Podobně jako klinické ARDS, model kyseliny olejové způsobuje poškození plic, které je morfologicky heterogenní s oblastmi s minimálním poškozením plic až po oblasti těžkého poškození. Morfologické změny v rané fázi poškození plic vyvolané

kyselinou olejovou se objevují během několika málo minut a prezentují se nekrózou endotelových buněk následovanou nekrózou alveolárních epitelálních buněk obou typů s jejich oddělením od bazálních membrán, za 2 až 3 hodiny po expozici kyselině olejové dochází k závažné kapilární kongesci a intersticiální / intraalveolární edému (Ballard-Croft 2012).

Hemodynamická odezva na infuzi kyseliny olejové je rychlá, s těžkou hypoxémií, která progreduje během několika hodin. Nejčastější komplikací tohoto modelu je nekorigovatelná plicní hypertenze se zvýšeným tlakem v plicní tepně a kriticky zvýšenou plicní vaskulární rezistencí, které může vést až k akutnímu pravostrannému srdečnímu selhání, poklesu arteriálního tlaku a srdečního výdeje a může vést až k náhlé smrti (Ballard-Croft 2012).

7.2 Model LPS

Sepse je nejčastější příčinou sekundárního lidského ARDS. Jeden z klíčových mediátorů sepse indukovaného ARDS je endotoxin / lipopolysacharid (LPS), prozánětlivá molekula z vnější membrány gramnegativních bakterií. LPS používaný k indukci ARDS u prasat, psů a ovcí je obvykle extrahován z kultury bakterie *Escherichia coli*. U prasat a ovcí se dávka 1-100 ug/kg LPS ředí v normálním fyziologickém roztoku a podává se intravenózně během půl hodiny až několika hodin (Wang 2008, Ballard-Croft 2012). U psů jsou rutinně potřebné extrémně vysoké dávky endotoxinu (1,1 mg / kg) k indukci symptomatologie ARDS vzhledem k jejich toleranci na endotoxin (Ballard-Croft 2012).

Nejvýznamnější morfoloickou změnou modelu LPS je sekvestrace PMN do alveolo-kapilární membrány a intersticia doprovázené kongescí, krvácením a intersticiálním edémem, který způsobuje zesílení alveolárních stěn, další změnou je dramaticky zvýšený počet alveolárních makrofágů. Tento model je spojen se srdeční nestabilitou, typickou pro septickou cirkulaci, s počátečním zvýšením srdečního výdeje a středním arteriálním tlakem následovaným výrazným poklesem v důsledku změn v systémové vaskulární rezistenci. Tento model ALI/ARDS může doprovázet také plicní hypertenze způsobená plicní vazokonstrikcí. LPS model má některé významné nevýhody, přípravy LPS se liší čistotou a mohou být kontaminovány bakteriálními lipoproteiny a jinými bakteriálními materiály. Vývoj stabilního poranění plic těmito infuzí LPS trvá obvykle několik hodin (Matute-Bello 2008, Wang 2008).

7.3 Model LAV

Model laváže plic fyziologickým roztokem byl vyvinut Lachmannem na základě pozorování, že ARDS je spojen s deplecí surfaktantu, povrchově aktivní látky snižující povrchové napětí v alveolech a sníženými koncentracemi surfaktant - asociovaných proteinů v bronchoalveolární laváži (BAL) (Lachmann 1980).

Mechanismus poškození plic opakovaným výplachem fyziologickým roztokem snižuje koncentraci surfaktantu v alveolech, mění alveolární povrchové napětí, usnadňuje alveolární kolaps a zvyšuje pravděpodobnost mechanického poškození alveolárních stěn během opakovaných cyklů alveolárního otevření / uzavření během následné umělé plicní ventilace. Deplece surfaktantu vede k poranění alveolárního epitelu a k vylučování zánětlivé tekutiny bohaté na bílkoviny do alveolu. Vyznačuje se zvýšenou permeabilitou proteinů, infiltrací polymorfonukleárních neutrofilů (PMN) do alveolů i do intersticia, akumulací PMN a dysregulací jejich aktivace, zvýšenou produkcí cytokinů (TNF α) a v pozdějších stádiích tvorbou hyalinových membrán (Matute- Bello 2008, Wang 2008).

Akutní morfologické změny LAV modelu vykazují podobnosti s lidským ARDS jako je perivaskulární edém, tvorba atelektáz, která následně vede ke snížení compliance a zhoršení výměny plynů. Alveolo-kapilární membrána se stává ztlustělá a silně deformovaná. Buňky alveolárního I. typu podléhají nekróze, zatímco alveolární buňky II. typu jsou do značné míry nedotčeny. Na rozdíl od morfologie plic u lidských pacientů s ARDS není u tohoto zvířecího modelu pozorováno významné poškození endothelu kapiláry. Ovšem opakované výplachy kombinované se strategií neprotektivní umělé plicní ventilace způsobují i významné poškození endothelu kapiláry (Ballard-Croft 2012).

Protokoly výplachu surfaktantu se značně liší mezi studii, zabývajícími se indukováním ALI/ARDS. Výplach plic se běžně provádí u dospělých prasat, psů a ovcí (20–40 kg) ohřátým fyziologickým roztokem (37–39 °C) samotným nebo s nízkými koncentracemi detergentu, např. 0,2 nebo 0,5% přípravku Tween 80 pro další inaktivaci surfaktant (Kobayashi 1996, Musch 2004). U zvířat v supinní poloze tj. v poloze na zádech se provádí opakovaný výplach 10 - 30 ml/kg tekutiny na cyklus, dokud není dosaženo cílové úrovně poranění plic (Wang 2008, Lethvall 2008, Kirmse 1998, Fuchs 2005, Zick 2006, Bellardine Black 2007). Aby se dosáhlo homogenního stupně postižení plic je v některých studiích (Musch 2004, Bellardine Black 2007) popisováno střídání polohy zvířete z pronační do supinní polohy a zpět mezi výplachy. Kritéria pro cílové poranění plic jsou typicky nastavena jako hodnota $paO_2 / FiO_2 < 100$ mmHg (Wang 2008).

Hlavní výhodou LAV modelu je to, že poskytuje ideální způsob, jak testovat účinky různých ventilačních strategií na rozvoj VILI – poškození plicní tkáně umělou plicní ventilací, protože k poškození tkáně dochází současně jak zvolenou ventilační strategií, tak i deplecí surfaktantu výplachem fyziologickým roztokem (Ballard-Croft 2012). Nevýhodou tohoto modelu je relativně rychlá reverzibilita (Ballard-Croft 2012, Kloot 2000, Wang 2008), což činí tento model nevhodným pro studie zkoumající zánětlivou odpověď v patofyziologii ARDS. (Ballard-Croft 2012).

7.4 Metoda animálního modelu ARDS

Pro nemožnost a nedostupnost extenzivního monitorování u lidských pacientů (např. průtoku karotickou tepnou jsme ve spolupráci s MUDr. Mikulášem Mlčkem z Fyziologického ústavu 1.LF UK vyvinuli vlastní model LAV, který je popsán níže (Otáhal 2016).

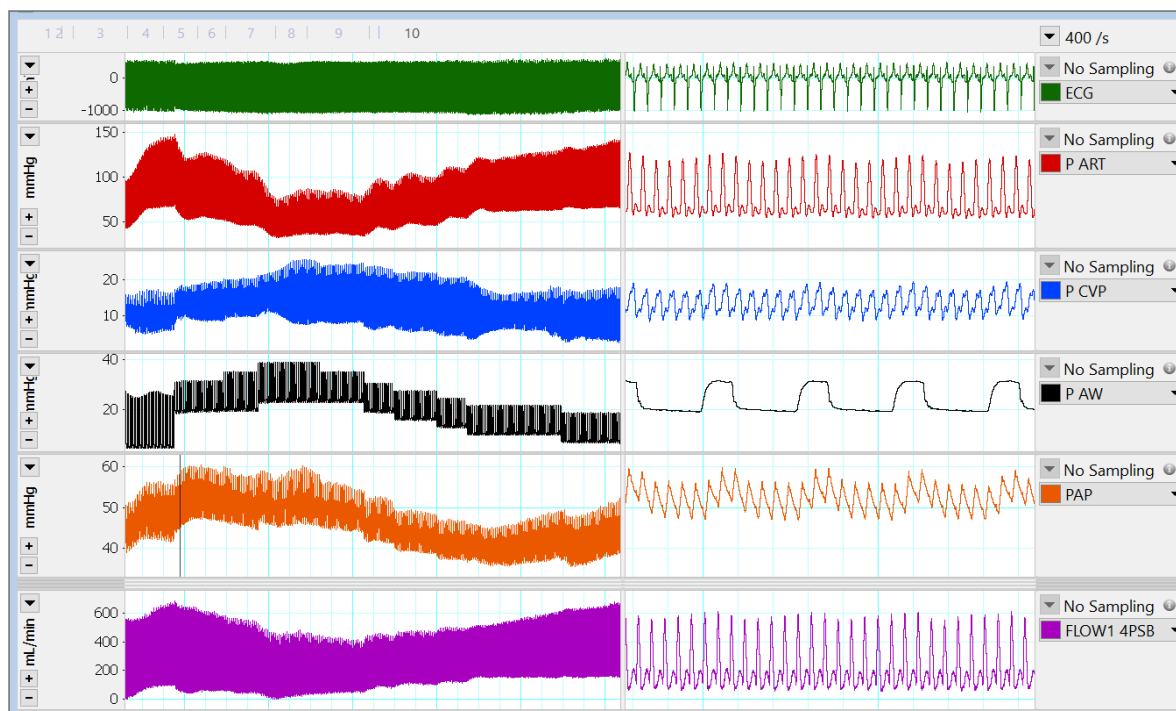
Všechny pokusy na zvířatech byly prováděny v akreditované laboratoři pro zvířata na Fyziologickém ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze v souladu se Zákonem č. 246/1992 Sb., O ochraně zvířat proti týrání. V průběhu šesti let podstoupilo protokol ARDS 35 prasečích samic prasete (*Sus scrofa domestica*) s průměrnou tělesnou hmotností 48 kg (35-60 kg). Zvířata byla premedikována midazolamem 15 mg i.m. s ketaminem (Narketan 10 %) v dávce 20 mg/kg i.m. Zvířata byla následně uložena v poloze vleže na zádech na vyhřívané podložce, teplota byla udržována v normálním rozmezí pro prase (38–39 ° C). Po kanylaci ušní žíly byla indukce anestézie provedena dávkou 100 mg propofolu 2 % i.v. a následně byla zvířata zaintubována endotracheální kanylou s manžetou (I.D. 7,5 mm) a napojena na ventilátor Hamilton G5 (Hamilton Medical, Bonaduz, Švýcarsko). Anestézie byla udržována jako TIVA (totální intravenózní anestézie) kontinuální infuzí propofolu 2 % (8-10 mg/kg/h i.v.) v kombinaci s morfinem 1 % (0,1-0,2 mg/kg/h i.v.) a midazolamem (5 mg/h i.v.). Myorelaxace byla udržována pipecuroniem (bolusy 4 mg i.v. každých 45 min). Po úvodní intravenózní infuze 1000 ml fyziologického roztoku následovala kontinuální infuze fyziologického roztoku rychlostí 100-250 ml/h pro dosažení a udržení CVP (centrální venózní tlak) 6 až 7 mmHg. Kontinuální infuze heparinu (500 IU/kg/h i.v.) byla použita k prevenci srážení v katétrech. Střední arteriální tlak MAP > 50 mmHg byl udržován kontinuální infuzí norepinefrinu (0 - 0,6ug/kg/min i.v.).

Následně byly kanylovány venózní a arteriální kanyly pro monitorování centrálního venózního tlaku (CVP, via v. femoralis), tlaku v plicní tepně (PAP, via v. jugularis) a

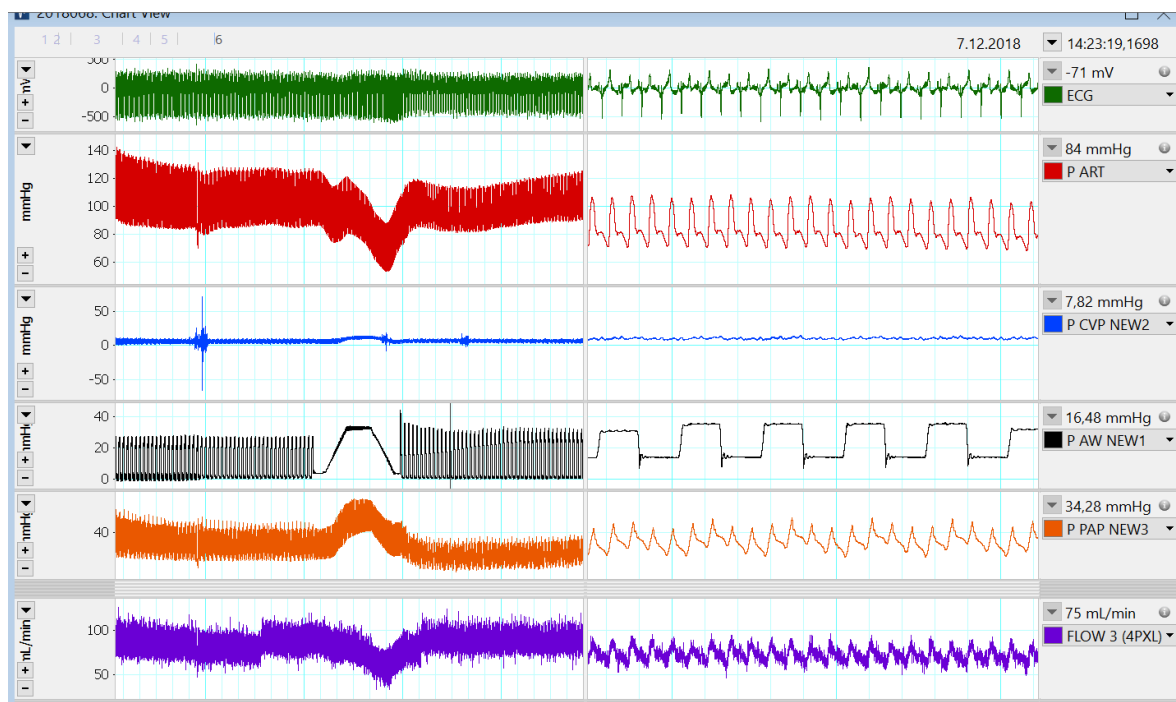
přímého měření arteriálního krevního tlaku (ABP, a. femoralis). Monitorování všech vitálních funkcí (EKG, ABP, SpO₂, PAP, etCO₂) bylo provedeno monitorem BSM - LIFE SCOPE (Nikoh Kohden, Tokio, Japonsko). Flow v arteria carotis bylo měřeno systémem Transient time ultrasound, perivascular system (Transonic TS403 console, PSB probe, Transonic, USA). Arteriální krevní plyny, tj. parciální tlak kyslíku (paO₂), oxidu uhličitého (paCO₂) a pH, byly kontinuálně měřeny pomocí monitoru CDI 500 (Terumo, Tokio, Japonsko). Všechny parametry ventilace (včetně Cstat, tlaků - *PEEP*, *Pmean*, *PIP*) byly získány z ventilátoru Hamilton G5 (Hamilton Medical, Bonaduz, Švýcarsko). Všechny signály byly zaznamenány synchronně pomocí systému LabChart (ADInstruments, Oxford, UK).

Pro indukci primárního ARDS bylo použito námi vyvinutý modifikovaný postup, vycházející z LAV modelu, kdy jsme použili opakovaných cyklů výplachu plic s neiontovým detergentem Triton X100 (T8787 Sigma Aldrich) ředěným ve fyziologickém roztoku na koncentraci 0,03% (Triton 0,45 ml v 1500 ml 0,9 % NaCl, objem výplachu 25-42 ml/kg). (Otáhal 2016)

Každý cyklus zahrnoval dva následné výplachy tam a zpět, následované odsátím z dýchacích cest. Doba trvání výplachu byla do 120 sekund a byl typicky prováděn po pre-oxygenaci s FiO₂ 100 % po dobu 5 minut. Získaný výplachový roztok byl neprůhledný a po 2–3 cyklech měl typickou světle růžovou barvu. Po každém cyklu následovala hemodynamická a ventilační stabilizace po dobu cca 15 minut, s případným podáváním vazopresorů – norepinefrinu dle cílových hodnot MAP. Umělá plicní ventilace byla následně vedena v režimu Adaptivní podpůrná ventilace (ASV), minutové ventilace iniciálně nastavena na 180 % hodnoty tělesné hmotnosti, *PEEP* 5 cm H₂O, FiO₂ 1,0 nebo 0,5 pro udržení SpO₂ > 90 %. Výplach byl následně event. opakován, dokud index paO₂ / FiO₂ po stabilizaci nezůstal pod hodnotou 100 při *PEEP* 5 cm H₂O tj. parametry těžkého ARDS (Otáhal 2016).



Obrázek 7.1 Průběh schodovitého RM a jeho záznam z animálního modelu

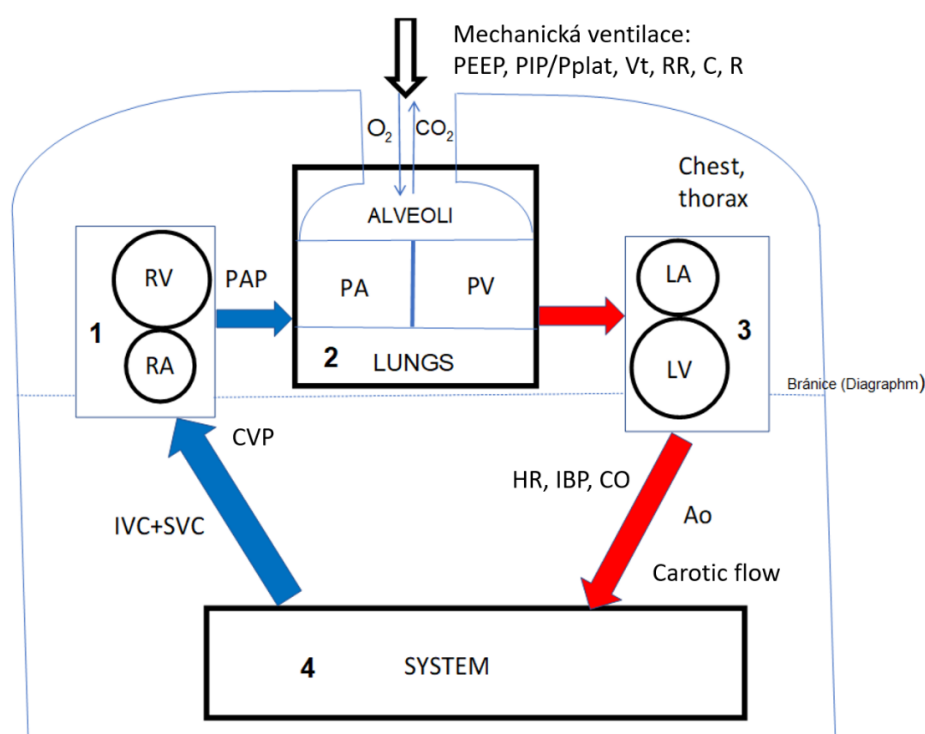


Obrázek 7.2 Průběh PVtool RM a jeho záznam z animálního modelu

8. Biomechanický model

8.1 Plicní hemodynamika

Pro popis plicní hemodynamiky byl použit model proudění krve v systému pravá část srdce zahrnující pravou síň – RA a pravou komoru – RV, proudění krve plicemi zahrnující plicní arterii - PA a plicní žíly – PV viz. Obr.8.1, včetně rozsáhlého kapilárního řečiště kolem alveolů viz Obr. 8.2. Pro zjednodušení budeme předpokládat, že plicní parenchym se bude chovat uniformně jako Westova zona 2, viz. kapitola 2.6 a Obr. 2.3.

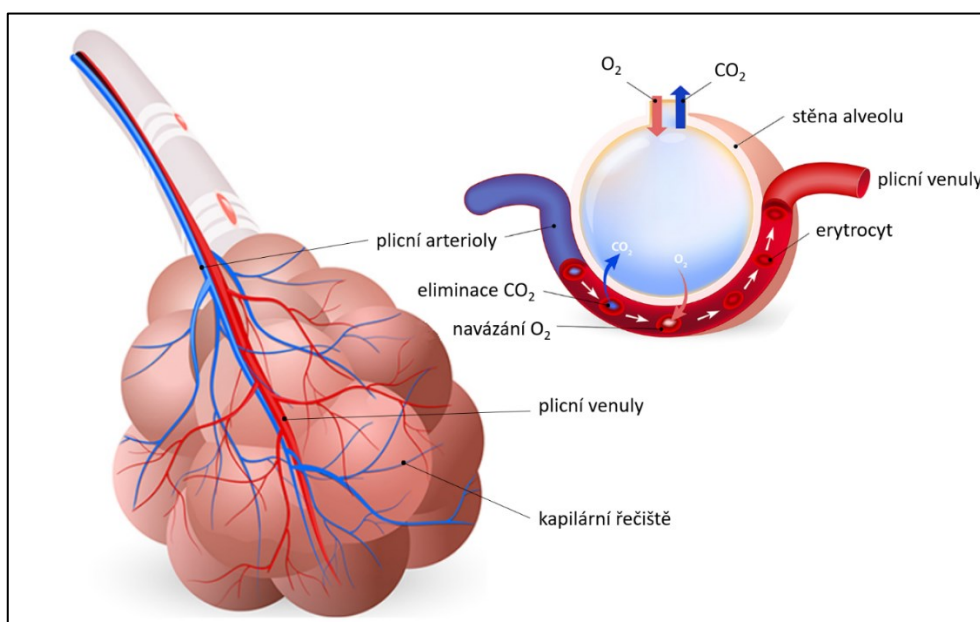


<p>Oddíly:</p> <p>RA – right atrium</p> <p>RV – right ventricle</p> <p>PA – pulmonary artery</p> <p>PV – pulmonary vein</p> <p>LA – left atrium</p> <p>LV – left ventricle</p> <p>Ao – aorta</p> <p>IVC+SVC – inferior + superior vena cava</p>	<p>Měřená data:</p> <p>PEEP – positive end expiration pressure</p> <p>PIP/ Pplateau - Peak inspiratory pressure / plateau pressure</p> <p>RR - respiratory rate</p> <p>Vt – tidal volume</p> <p>C – compliance</p> <p>R – rezistence</p> <p>IBP – invasive blood pressure</p> <p>CO – cardiac output, HR – heart rate,</p> <p>CVP - central venous pressure</p> <p>PAP – pulmonary artery pressure</p> <p>Carotic flow</p>
---	--

Obrázek 8.1 Schéma modelu simulujícího interakci kardiovaskulárního a respiračního systému při užití umělé plicní ventilace

Předpokládáme, že krev proudí elastickými trubicemi proměnného průřezu o celkovém průřezu $A(x,t)$, ve směru x , proudění je jednorozměrné, přičemž průřez trubice se mění v průběhu dýchání (Maršík 2014). Průřez $A(x,t)$ je integrální a vyjadřuje celkový průřez všech plicních kapilár, kterými okysličovaná krev protéká, viz. Obr. 8.2

$$A(x,t) = \sum_{c=\text{capiláry}} A_c(x,t) \quad (8.1)$$

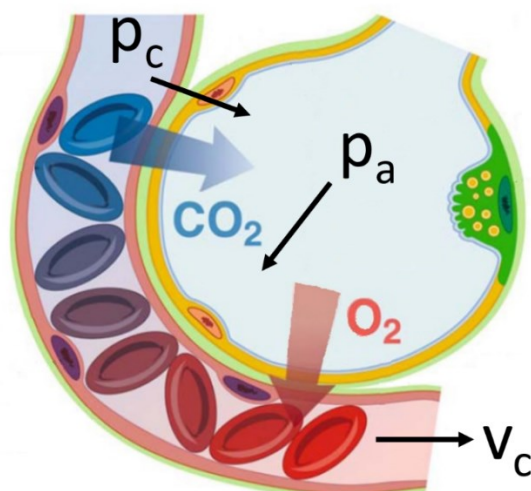


Obrázek 8.2 Parenchym plic za fyziologického stavu
hustá kapilární síť kolem alveolů, které jsou nezkolabované a ventilované

Krev je považována za nestlačitelnou vazkou tekutinu a během procesu dýchání bude spojitě přicházet a odcházet. Střední rychlost krve v kapilárách označíme $v_c = v_c(x,t)$ a její tlak $p_c = p_c(x,t)$. Tlak v kapilárách je přibližně roven 7mmHg, tj. 0.931 kPa. Pro nás bude důležité průtočné množství

$$m = \rho v_c A \sim 0.1225 \quad [\text{kg/s}] \quad (8.2)$$

průměrné hodnoty hustoty krve jsou $\rho = 1052 - 1063 \text{ kg/m}^3$.



Obrázek 8.3. Alveolus – proudění krve

Střední rychlost krve v kapilárách v_c , tlak v kapilárách p_c , tlak v alveolech p_a

8.2 Bilance krve v plicích

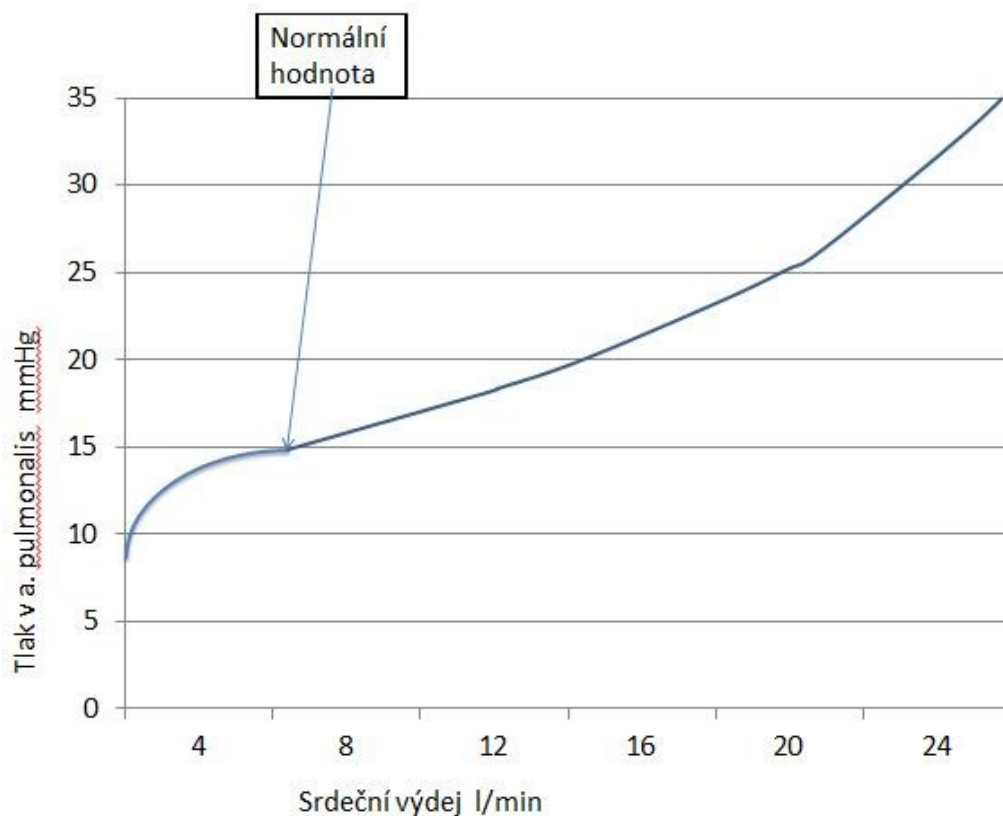
V plicích je 450 ml krve (9 % celkového objemu krve), z toho se 70 ml nachází v kapilárách. Toto množství odpovídá přibližně objemu jednoho srdečního tepu (Feher 2012). Zákon zachování množství krve v nějakém malém úseku plic dx je popsán rovnicí 8.3 (Maršík 2014).

$$\rho \frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial m}{\partial x} = 0 \quad (8.3)$$

Soustředíme-li se jen na plíce, v nichž si L označíme nějaký referenční rozměr, který se nechá odhadnout z množství krve v kapilárách, tj. např., $L[\text{dcm}] = 0.07 \text{ dcm}^3 / A[\text{dcm}^2]$ a rychlosti proudění $v_c = v_c(x, t)$. Krev zůstává v plicních kapilárách 0,75 s (Feher 2012). Během této doby se vymění přes stěny kapilár plyny, viz. Obr. 8.3 Zákon zachování celkového množství krve můžeme formulovat i v integrálním tvaru,

$$\frac{\partial M}{\partial t} = m_{in} - m_{out}, \quad \text{pro } M = \rho AL \quad (8.4)$$

kde M je celkové množství krve v kapilárách a m_{in}, m_{out} jsou průtočná množství na vstupu a na výstupu, viz. Obr. 8.4.



Obrázek 8.4. Tlak krve v arteria pulmonaris v závislosti na jejím průtoku

8.3 Bilance hybnosti krve v plicích

Největší odpor proti proudění krve je v kapilárách. Odpor proudící krve plicním řečištěm je vyjádřen zákonem bilance hybnosti

$$\frac{\partial m}{\partial t} + \frac{2m}{\rho A} \frac{\partial m}{\partial x} + \left(\rho c_0^2 - \frac{m^2}{\rho A^2} \right) \frac{\partial A}{\partial x} = O\tau_w, \quad \text{pro } c_0^2 = \frac{A}{\rho} \frac{\partial p}{\partial A} \quad (8.5)$$

Zavedli jsme charakteristickou rychlost postupu elastické vlny $c_0 [m/s]$, která vyjadřuje jak rychle se krevní řečiště deformuje. Tato veličina nahrazuje poddajnost materiálu C , popřípadě jeho objemovou stlačitelnost K .

Platí

$$c_0^2 = \frac{AL\Delta p}{\rho\Delta V} = \frac{V}{\rho C} = \frac{K}{\rho}, \quad \text{kde} \quad C = \frac{\Delta V}{\Delta p} \left[\frac{\text{m}^6}{\text{J}} \right] \quad K = \frac{V\Delta p}{\Delta V} = \frac{V}{C} \quad [\text{J/m}^3 = \text{Pa}] \quad (8.6)$$

Objemová stlačitelnost je pro řadu materiálů tabelována. S věkem narůstá a pro transpulmonální tlak 16 cm H₂O je objemová stlačitelnost plic v rozmezí 100-200 cm H₂O, nebo-li 10-20 kPa (Lai-Fook 2000). Smykový modul $\hat{\mu}$ je v rozmezí 5-15 cm H₂O, tj. 0,5-1,5 kPa. Za předpokladu, že lze plíce považovat za homogenní, isotropní materiál Hookova typu (lineární závislost napětí na deformaci) můžeme určit jak Youngův modul E tak i Poissonovu konstantu σ podle vztahů (Brdička 2000)

$$E = \frac{9K\mu}{3K + \mu}, \quad \sigma = \frac{3K - 2\mu}{2(2K + \mu)} \quad (8.7)$$

Tudíž Youngův modul je v rozsahu 0,40- 5,0 kPa a Poissonova konstanta je v okolí 0,5, tedy blízko nestlačitelnosti, viz. Obr. 8.6.

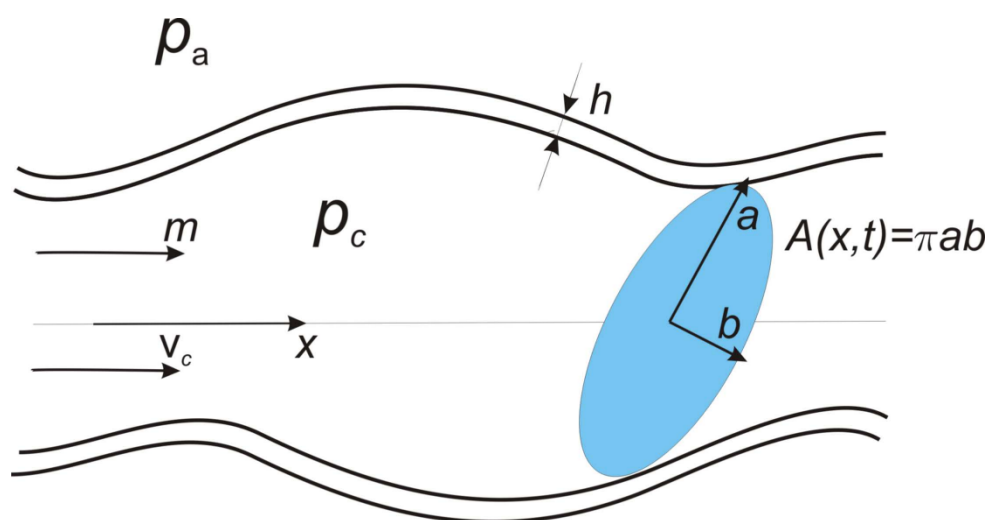
8.4 Interakce alveol a kapilár

Zásadní význam má relace mezi tlakem krve v kapilárním plicním řečišti, který značíme p_c a vnějším tlakem v plicích (alveolech), značený p_a . Tlak krve se pohybuje v hodnotách 7-25 mmHg, tj. (0,93-3,325) kPa, viz. Obr. 8.4. Tlak vzduchu v plicních alveolech p_a , tzv. intraalveolární tlak je při nádechu nižší než tlak atmosférický. Přibližný střední průměr alveolu je 0,2 mm. Elasticitu kapilár vyjádříme jako relaci mezi tlaky uvnitř a vně kapiláry

$$p_c - p_a = B(p_a) \left[\left(\frac{A}{A_0} \right)^\alpha - 1 \right], \quad B = \frac{8hE(p_a)}{3(a+b)} \quad (8.8)$$

kde $B(p_a)$ a α jsou materiálové parametry cévních stěn kapilár v plicích a souvisí s parametry v rovnici (8.7). Jsou značně individuální a bývají určeny až při fitování modelu. Předpokládáme, že tlak v kapilárách se příliš nemění. Na proudění v kapiláre má rozhodující vliv elasticita okolní tkáně (stěny a parenchymu). Pracujeme s relativními tlaky, tj. atmosférický tlak není uvažován, a proto je tlak v plicích při fyziologických podmínkách

většinou záporný. Platí, že tlak při nádechu, značíme p_{aI} (Inspirační) je nižší než tlak při výdechu p_{aE} (Exspirační), tudíž $p_{aI} < p_{aE} \leq 0$ (Pozn. hodnoty obou tlaků jsou záporná čísla). Vzhledem k tomu, že elasticita plicní tkáně je pravděpodobně nejnižší při výdechu ($p_{aE} = 0$) průřez kapilár při silném výdechu opět mírně klesá, viz. Obr. 8.7. Výsledkem je, že při výdechu je sice rozdíl tlaků (8.8) vyšší, ale průřez kapilár se mírně sníží. Nicméně, při dýchání se periodicky mění průřezy kapilárního řečiště, což má za následek menší odpor proudící krve a pokles tlaku na výstupu z pravé komory. Jinými slovy při dýchání teče plicemi více krve.



Obrázek 8.5 Schema kapiláry v plicích

Jak bude ukázáno dále cévy v plicích zkolabují, když jejich průřez $A/A_0 < 1$ což nastává při přetlaku $p_a = p_{a,max} \approx PEEP$. Zploští se tak, že rozměr $b \rightarrow 0$. Kolaps závisí na elastické konstantě $E(p_a)$, tloušťce stěny kapiláry h jejími geometrickými rozměry. Rozhodující je velikost parametru $B(p_a)$, viz. (8.8).

8.5 Elastické parametry lidských plic

Ke stanovení efektivní plicní ventilace je třeba nalézt pro každého pacienta velikost parametru $B(p_a)$ v podmínce (8.8). Tlak *PEEP* (Positive End Expiration Pressure) - tlak při kterém jsou alveoly otevřené, v kapilárách by měla proudit krev, by měl být vždy menší

než je nějaký uzavírací tlak $p_{a,\max}$, viz dále. Tlak PIP (Peak Inspiratory Pressure) - maximální tlak, kterým se alveoly nafouknou a kapiláry pravděpodobně zavřou, může být po omezenou dobu roven, popř. i vyšší. Ke stanovení parametru $B(p_a)$ využijeme Youngova modulu $E(p_a)$, viz. Obr. 8.6

$$B(p_a)[\text{Pa}] = \frac{8h}{3(a+b)} E(p_a) = \begin{cases} 0.71 E(p_a) & \text{pro } \frac{h}{(a+b)} = \frac{8}{30} \\ 2.66 E(p_a) & \text{pro } \frac{h}{(a+b)} = \frac{15}{15} \end{cases} \quad (8.9)$$

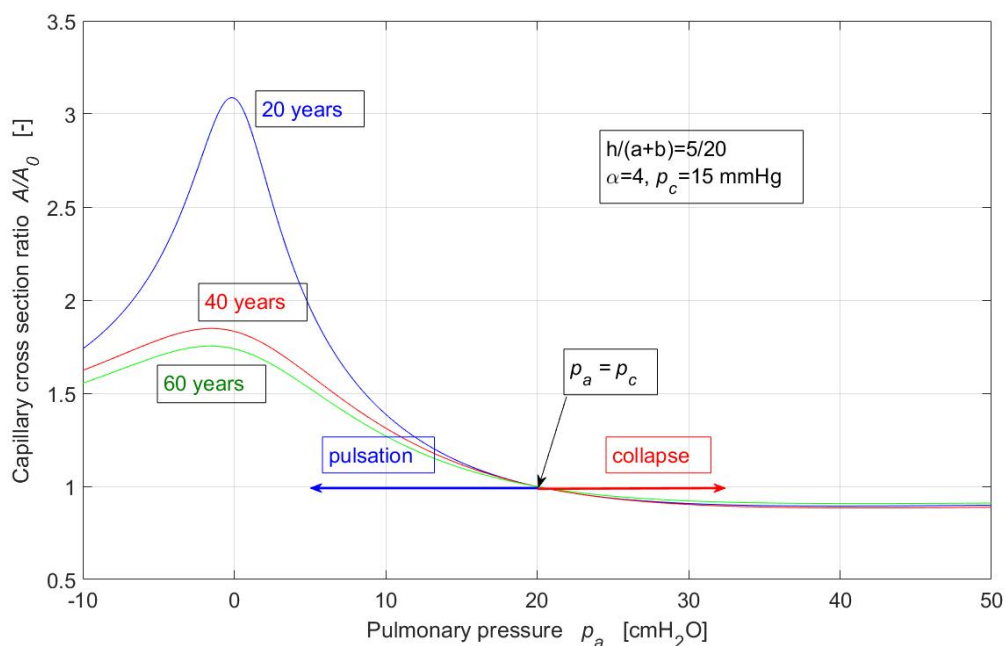
Velikost parametru $B(p_a)$ ve vztahu (8.8) závisí i na geometrických rozměrech kapiláry. Stěny kapilár mají proměnnou tloušťku h v rozmezí 8-40 μm . Jejich průměr $2a$ je větší než průměr erytrocytu, který je v rozmezí 6-8 μm , tj. v rozmezí 6-30 μm , viz. Obr. 8.3 a Obr. 8.5. Všechny tyto veličiny jsou individuální a je třeba počítat s jistým rozmezím uváděných hodnot. Přímá měření elastických parametrů lidských plic ukazují na jejich silnou závislost na tlaku v alveolech. Předpokládám této teorie více vyhovuje kvadratická extrapolace. Hodnoty získané extrapolací mohou být pro vysoké přetlaky pravděpodobně nereálné. Předpokládáme, že při tlacích nad 40 cmH_2O dojde ke kluzu (creepu) a elastický modul se nebude dále zvyšovat.

Stanovíme rychlost postupu elastické vlny podle vztahu (8.5). Budeme předpokládat, že kapilární tlak p_c závisí na tlaku p_a podle vztahu

$$p_c = p_a + B(p_a) \left[\left(\frac{A}{A_0} \right)^\alpha - 1 \right] \quad \text{předpokládáme že } p_c = p_c(p_a) \quad (8.10)$$

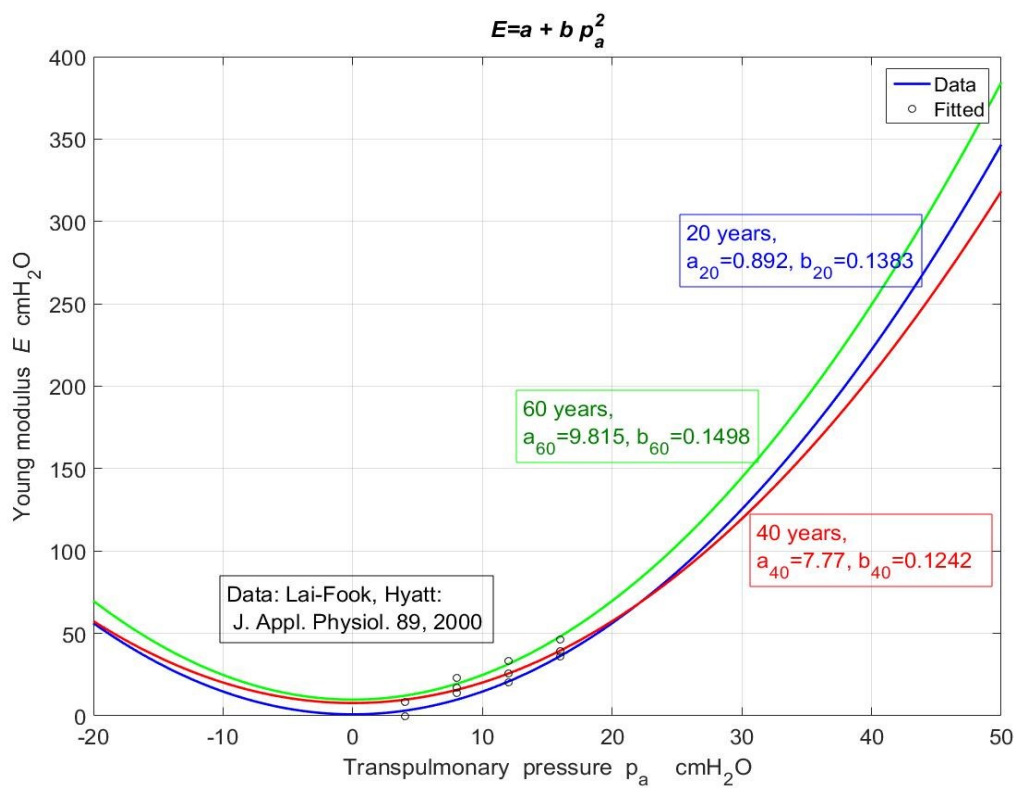
tedy nezávisí explicitně na průřezu. Naopak, tlak v alveolech ovlivňuje průřez kapiláry podle vztahu

$$p_a(A) = p_c - B(p_a) \left[\left(\frac{A}{A_0} \right)^\alpha - 1 \right] \quad (8.11)$$



Obrázek 8.6 Yongův modul lidských plic

interpolace a extrapolace experimentů (Lai-Fook 2000). Aproximace je použitelná jen pro $p_a \in (-4;50)\text{cmH}_2\text{O}$



Obrázek 8.7. Průřez kapiláry v závislosti na pulmonálním tlaku

viz vztah (8.8).

Za těchto předpokladů je rychlost postupu elastické vlny (8.5) rovna

$$c_0^2 = \frac{A}{\rho} \left(\frac{\partial p_c}{\partial p_a} \right) \left(\frac{\partial p_a}{\partial A} \right)_{p_c}, \text{ kde } \frac{\partial p_c}{\partial p_a} = 1 + \left[\left(\frac{A}{A_0} \right)^\alpha - 1 \right] \frac{\partial B(p_a)}{\partial p_a},$$

$$\left(\frac{\partial p_a}{\partial A} \right)_{p_c} = - \frac{\frac{\alpha B(p_a)}{A_0} \left(\frac{A}{A_0} \right)^{\alpha-1}}{1 + \left[\left(\frac{A}{A_0} \right)^\alpha - 1 \right] \frac{\partial B(p_a)}{\partial p_a}} \quad (8.12)$$

Ve vztahu (8.11) jsme využili předpokladu, že tlak v kapiláře na průřezu explicitně nezávisí. Je ovlivňován pouze tlakem p_a . Po úpravě (využijeme vztahu (8.11)) dostáváme konečný tvar pro rychlost elastické vlny

$$c_0^2 = \frac{A}{\rho} \left(\frac{\partial p_c}{\partial p_a} \right) \left(\frac{\partial p_a}{\partial A} \right)_{p_c} = - \frac{\alpha AB(p_a)}{\rho A_0} \left(\frac{A}{A_0} \right)^{\alpha-1}$$

$$= -\alpha B(p_a) \left(\frac{A}{A_0} \right)^\alpha = \alpha(p_a - p_c - B(p_a)) \quad (8.13)$$

Tlak v alveolech p_a je proměnný a ovlivňuje proudění v kapilárách deformací jejich průřezu. Koeficient deformace $B(p_a)$ je individuální a je parametrem, který je třeba fitovat experimentem. Jak plyne ze vztahu (8.8) bude se poměr průřezů $(A/A_0)^\alpha$ zmenšovat při deformaci $A/A_0 < 1$ jen pro $\alpha > 1$, viz. Obr. 8.7.

Rozhodující je znaménko výrazu

$$p_a - p_c - B(p_a) \geq 0 \quad \dots \text{pulsace bez uzavření kapilár} \quad (8.14)$$

$$p_a - p_c - B < 0 \quad \dots \text{možné uzavření kapilár} \quad (8.15)$$

8.6 Průtok kapilárami

Odpor proudící krve v kapiláře je způsoben strukturou její vnitřní stěny (intimy) a samozřejmě i viskozitou η . Odhlédneme nyní od transportu látek a plynů přes membránu kapiláry a soustředíme se pouze na průtok krve. Tento průtok závisí především na tlakovém spádu a na viskozitě, jejíž hodnota se při 38 °C v tepnách a v kapilárách řádu 1. až 3., viz. Tab. 8.1, pohybuje v rozmezí $(2.5-3.5)10^{-3}$ Pa s. Její velikost závisí silně na hematokritu H

$$\eta = \eta_{plasma}(1 - 1.031H + 11.1H^2) \quad [\text{cP}] \quad (8.16)$$

kde $\eta_{plasma} \approx 1.8 \text{ cP} = 1.8 \cdot 10^{-3} \text{ Pa s}$ (1 cP-centipoise= 10^{-3} Pa s).

Odpor proudící krve je vyjádřen členem $O\tau_w$ na pravé straně rovnice (8.5), kde $O = \pi\sqrt{2(a^2 + b^2)}$ je vnitřní obvod kapiláry. Smykové napětí na stěně způsobuje odpor velikosti,

$$\tau_w = \eta \frac{\partial v_x}{\partial x} = -\frac{8\eta m}{\rho(a+b)A}, \quad O\tau_w = -\frac{8\pi\sqrt{2(a^2 + b^2)}\eta m}{\rho(a+b)A} \quad \left[\frac{\text{N}}{\text{m}} \right] \quad (8.17)$$

který musí být překonán tlakovým spádem. Pro odhad velikosti tlakového spádu použijeme přiblížení Poiseuillova proudění v trubce kruhového průřezu (Brdička 2005). I když jen s jistým přiblížením, vzhledem k rozměrům erytrocytů (v mezním případě jsou jejich rozměry srovnatelné s průměrem kapilár). Navíc, jak se ukáže dále není pro rychlost kolapsu kapilár velikost průtoku rozhodující. Důležitá je pouze existence nenulového průtoku. Měrný odpor kapilárního řečiště (8.17) je

$$O\tau_w = \frac{A}{L}(p_{b,out} - p_{b,in}) = \frac{\pi ab}{L}(p_{b,out} - p_{b,in}) \quad (8.18)$$

Rychlost proudění červených krvinek (RBC) v plicních kapilárách není přesně známa, nicméně, jejich rychlost byla změřena v mozkových a svalových kapilárách krys, kde dosahuje rychlostí $v_c = 2.03 \pm 1.42 \text{ mm/s}$ (Unekawaa 2010). Budeme-li předpokládat podobnou rychlost i v plicních kapilárách můžeme stanovit podle vztahu (8.2) průřez všech kapilár (8.1)

$$A = \frac{0.1225}{\rho v_c} = \frac{0.1225}{1.05 \cdot 10^3 \cdot 2.03 \cdot 10^{-3}} = 0.0574 \text{ m}^2 = 5.74 \text{ dcm}^2 \quad (8.19)$$

Tedy plochu přibližně 2,4 x 2,4 cm. Odpovídající střední délka plicních kapilár je přibližně $L = 1,3 \text{ dcm}$. Vzhledem k velikosti alveolů (průměrná velikost je 0,2 mm a při nadechování se zvětšuje) je délka 1,3 dcm postačující, viz. Obr. 8.2. Ze vztahu (8.18) můžeme stanovit velikost třecí síly

$$O\tau_w = \frac{A}{L} (p_{b,out} - p_{b,in}) = -\frac{5.74 \cdot 10^{-2}}{1.3 \cdot 10^{-1}} (p_{b,in} - p_{b,out}) \Big|_{\substack{p_{b,in}=2.0\text{kPa} \\ p_{b,out}=0}} = 8.8 \cdot 10^2 \frac{\text{N}}{\text{m}} \quad (8.20)$$

Pro délku kapilár $L = 1,3 \text{ dcm}$ je síla rovna 110 N. Při rychlosti proudění v kapilárách $v_c = 2.03 \text{ mm/s}$ dostáváme pro výkon komory pravého srdce hodnotu $W_{RV} = 0.18 \text{ W}$. Což je přibližně 10 % výkonu pravého srdce při fyziologických podmínkách.

Poznámka: Zde uvažovaná délka kapilár je vztažena k průřezu všech kapilár paralelně (8.1) Nesouvisí s délkou kapilár L_{pm} , která odráží jejich složitou morfologii důležitou pro výměnu plynů, viz. vztah (8.39).

8.7 Stabilita proudění plicním kapilárním řečištěm

Analyzujeme stabilitu rovnice bilance hmotnosti krve (8.3) a bilanci její hybnosti (rovnováhu sil) (8.5) za výše uvedených podmínek. Cílem je zjistit při kterých hodnotách parametru $B(p_a)$, tedy při jakém tlaku vzduchu při plicní ventilaci, proudění plicními kapilárami ustane, tj. průřez kapilár (8.1) zkolabuje k nule. Vyjdeme z homogenních rovnic (8.3) a (8.3), které mají tvar

$$\begin{aligned} \frac{\partial A}{\partial t} + \rho^{-1} \frac{\partial m}{\partial x} &= 0 \\ \frac{\partial m}{\partial t} + b \frac{\partial A}{\partial x} + 2d \frac{\partial m}{\partial x} &= 0, \quad b = \rho c_0^2 - \frac{m^2}{\rho A^2}, \quad d = \frac{m}{\rho A} \end{aligned} \quad (8.21)$$

Kvalitativní řešení této soustavy nalezneme tak, že ji budeme linearizovat v okolí nějakého referenčního řešení m_0, A_0 , tj. parametry b, d budeme považovat za konstantní a řešení předpokládáme ve tvaru (Maršík 2014)

$$m(x, t) = m_0 + m'(x, t), \quad A(x, t) = A_0 + A'(x, t) \quad (8.22)$$

kde $m'(x, t), A'(x, t)$ jsou poruchy průtočného množství a průtočného průřezu. Dostáváme soustavu rovnic pro poruchy

$$\begin{aligned} \frac{\partial A'}{\partial t} + \rho^{-1} \frac{\partial m'}{\partial x} &= 0 \\ \frac{\partial m'}{\partial t} + b \frac{\partial A'}{\partial x} + 2d \frac{\partial m'}{\partial x} &= 0 \end{aligned} \quad (8.23)$$

Nalezneme takové křivky $\xi(x, t) = \text{const}$, které nazýváme charakteristikami, na nichž jsou poruchy $m'(x, t), A'(x, t)$ konstantní, tudíž

$$\begin{aligned} \frac{dA'(\xi(x, t))}{d\xi} &= \frac{\partial A'}{\partial t} \frac{dt}{d\xi} + \frac{\partial A'}{\partial x} \frac{dx}{d\xi} = 0 \\ \frac{dm'(\xi(x, t))}{d\xi} &= \frac{\partial m'}{\partial t} \frac{dt}{d\xi} + \frac{\partial m'}{\partial x} \frac{dx}{d\xi} = 0 \end{aligned} \quad (8.24)$$

Hledáme nenulové řešení čtyř rovnic (8.23), (8.24) pro čtyři neznámé $\frac{\partial A'}{\partial t}, \frac{\partial m'}{\partial t}, \frac{\partial A'}{\partial x}, \frac{\partial m'}{\partial x}$.

Nenulové řešení těchto rovnic bude existovat jen když determinant soustavy lineárních rovnic (8.23) a (8.24) bude nulový, tj.

$$\det \begin{vmatrix} 1 & 0 & 0 & \rho^{-1} \\ 0 & 1 & b & 2d \\ dt & 0 & dx & 0 \\ 0 & dt & 0 & dx \end{vmatrix} = dt^2 \det \begin{vmatrix} 1 & 0 & 0 & \rho^{-1} \\ 0 & 1 & b & 2d \\ 1 & 0 & \frac{dx}{dt} & 0 \\ 0 & 1 & 0 & \frac{dx}{dt} \end{vmatrix} = dt^2 \det \begin{vmatrix} 1 & 0 & -g & \rho^{-1} \\ 0 & 1 & b & 2d - g \\ 1 & 0 & g & 0 \\ 0 & 1 & 0 & g \end{vmatrix} = 0 \quad (8.25)$$

kde jsme označily derivaci $\frac{dx}{dt} = \mathcal{G}$. Tato podmínka je splněna pro kvadratickou rovnici

$$4\mathcal{G}^2 - 4\mathcal{G}d - \rho^{-1}b = 0 \quad (8.26)$$

Po dosazení koeficientů

$$\rho^{-1}b = c_0^2 - \frac{m^2}{\rho^2 A^2} = c_0^2 - v_c^2, \quad d = \frac{m}{\rho A} = v_c \quad (8.27)$$

má podmínka (8.26) pro charakteristiky řešení

$$\mathcal{G}_{1,2} = \frac{dx}{dt} = \frac{1}{2} \left[v_c \pm \sqrt{c_0^2} \right] \quad (8.28)$$

Kvadrát rychlosti c_0^2 elastické vlny (8.12) může být i záporný, takže rychlost c_0 bude imaginární. Právě tato podmínka nás nejvíc zajímá, neboť popisuje zeslabování či zesilování postupné vlny. Nalezli jsme křivky (přímky)

$$\begin{aligned} \xi_1(x, t) &= x - \frac{1}{2} \left[v_c - \sqrt{c_0^2} \right] t = x - v_{f1} t = \text{const} \\ \xi_2(x, t) &= x - \frac{1}{2} \left[v_c + \sqrt{c_0^2} \right] t = x - v_{f2} t = \text{const} \end{aligned} \quad (8.29)$$

které řešení rovnic (8.23) charakterizují. Jsou-li funkce $\xi_1(x, t), \xi_2(x, t)$ reálné, tak určují fázi poruchy, což znamená, že se velikost poruchy podél křivek (8.29) nemění (nazýváme je charakteristikami příslušné rovnice). Popisují postupné vlny, které se šíří podél souřadnice x s různými fázovými rychlostmi v_{f1}, v_{f2} .

Představme si nyní, poruchy v průtočném množství a velikosti průřezu $m'(x, t), A'(x, t)$ ve tvaru harmonických vln, které těmito fázovými rychlostmi postupují

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} m'(x, t) \\ A'(x, t) \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} \Delta m_0 \\ \Delta A_0 \end{pmatrix} \exp[ik\xi(x, t)] = \begin{pmatrix} \Delta m_0 \\ \Delta A_0 \end{pmatrix} \exp[i(kx - \omega t)], \\ \text{pro } k\xi(x, t) &= kx - kv_f t, \quad k = \frac{2\pi}{\lambda}, \quad v_f = \frac{\omega}{k}, \quad \omega = 2\pi f \end{aligned} \quad (8.30)$$

Zde jsou k vlnový vektor (vlnové číslo), které určuje vlnovou délku λ a ω je kruhová frekvence, f [s⁻¹ = Hz] je obvyklá frekvence v jednotkách Hertz.

8.8 Kolaps při fyziologických podmínkách

I za fyziologických podmínek může dojít k zastavení proudu krve v cévě v případě, když fázová rychlost $v_{f1} = 0$. Tato situace nastane jen když

$$v_c = c_0 = \sqrt{\frac{\alpha(p_a - p_c - B)}{\rho}} \quad \text{pro } (p_a - p_c - B) > 0 \quad (8.31)$$

Tedy rychlost proudění v kapiláře je rovna rychlosti elastické poruchy. Tato situace však nemůže v kapiláře z principu nastat, protože výraz pod odmocninou je za fyziologických podmínek vždy záporný, tudíž elastická porucha nemá žádnou reálnou fázovou rychlost. V případě plicní kapiláry dochází jen k nárůstu jejího průřezu a opět k jejímu poklesu, viz dále. Situace, kdy dojde k rovnosti fázové rychlosti elastické poruchy s rychlostí proudění krve nastává u velkých tepen. V tepnách se rychlost krve při zátěži blíží až 1 m/s a odpovídající tlak v okolí tepny je dostatečně velký. Díky větší rychlosti krve v tepnách souvisí tlak uvnitř přímo s jejím průřezem, platí vztah (8.8) pro $p_c = p_c(A/A_0)$ a vnější tlak p_a je parametrem. Zúžením tepny se může rychlost zvýšit až na několik metrů za sekundu, a tím dochází ke značnému poklesu tlaku s následným kolapsem (důsledkem jsou Korotkovovy zvuky).

8.9 Časový vývoj poruch

Soustředíme se na případ, ve kterém poruchy nejen postupují, ale i mění svoji velikost. Tento případ nastává, když je splněna podmínka $p_a - p_c - B < 0$, která platí pro proudění v kapilárách, viz.(8.15). V tomto případě je frekvence komplexní číslo

$$v_f = \frac{\omega}{k} = \frac{1}{2} \left[v_c \pm \sqrt{c_0^2} \right] = \frac{1}{k} (\omega_r \pm i\omega_{im}) \quad (8.32)$$

Oba případy jsou přípustné. Zavedeme rychlost c_d která souvisí s deformací kapiláry tak, že položíme $c_0^2 = -c_d^2$, tj. $c_0 = \pm ic_d$, „i“ je imaginární jednotka. Jestliže volíme jako první případ

$$\frac{\omega_r}{k} = \frac{v_c}{2}, \quad \frac{i\omega_{im}}{k} = -\frac{ic_d}{2} \quad \text{tj, pro } c_d^2 = \frac{\alpha(p_c - p_a + B)}{\rho} > 0 \quad (8.33)$$

dostáváme tlumenou postupnou vlnu.

V případě, kdy volíme opačné znaménko, tj.

$$\frac{\omega_r}{k} = \frac{v_c}{2}, \quad \frac{i\omega_{im}}{k} = +\frac{ic_d}{2} \quad \text{opět pro } c_d^2 = \frac{\alpha(p_c - p_a + B)}{\rho} > 0 \quad (8.34)$$

dostáváme vlnu postupně zesilující.

Důležitý je jakýsi „rovnovážný stav“, který odpovídá tlaku v alveolách rovnému tlaku v kapilárách, tj., $p_a = p_c$, viz. Obr. 8.7. Za této podmínky je průřez kapiláry roven jakémusi klidovému průřezu A_0 a při poklesu tlaku se průřez zvětšuje a při jeho nárůstu zmenšuje. Tudíž elasticita okolí tuto deformaci kompenzuje s určitou relaxační konstantou.

Při běžných fyziologických podmínkách je podmínka $c_d^2 > 0$ vždy splněna, protože v alveolách je podtlak, a to i při výdechu až $p_{aE} = -450 \text{ Pa}$. V kapiláře je přetlak $p_c = 1.333 \text{ kPa}$ a dochází k fyziologické deformaci kapiláry, tj. k jejímu rozšíření a zúžení v rytmu dýchání, viz. Obr. 8.7. Díky periodicitě procesu dýchání v oblasti $p_a < p_c$ a určité elasticitě okolní tkáně, viz. Obr. 8.6, k trvalé extenzi kapiláry dojít nemůže.

8.9.1 Konstantní průřez kapilár

V případě, že je stěna kapiláry dokonale tuhá $B \rightarrow \infty$, tak je relaxační čas nulový a k její deformaci nedochází, viz. (8.39). V tomto případě má porucha (8.30) tvar

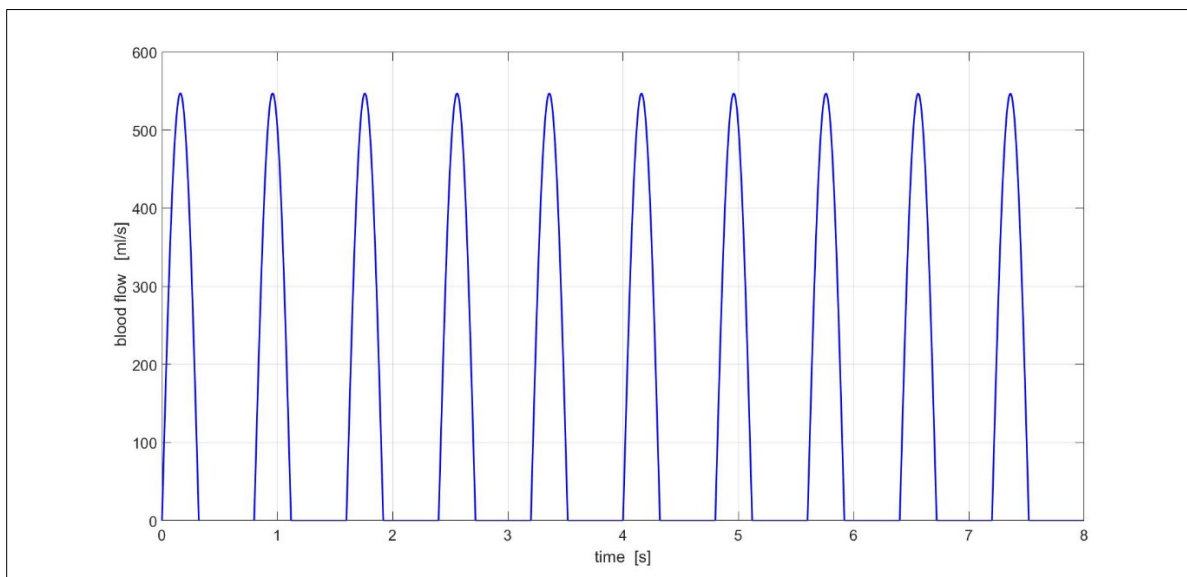
$$m'(x, t) = m_0 \exp[ik(x - v_r t)] \Rightarrow m_0 \sin[k(x - v_r t)] \Big|_{x=0} = m_0 \sin\left[\frac{\pi t}{\tau_{RV}}\right]$$

$$A(t) = A_0 = \text{konst}, \quad m_0 = 0.9 \text{ ml/s}, \quad \tau_{RV} = 0.16 + 0.2 \frac{60}{HR} \dots \text{doba trvání}$$

systoly pravé komory

(8.35)

Tepová frekvence HR [tepů/min]. Jde o postupnou vlnu, která se ani nezesiluje ani nezeslabuje, viz. Obr. 8.8.



Obrázek 8.8 Průtok kapilárou konstantního průřezu při tepovém objem u 70 ml, HR=75.

8.9.2 Tlak v alveolech je nižší než tlak v kapilárách

Jiná situace nastává, když je tlak v alveolech $p_a < p_c$, viz. Obr. 8.7. V tomto případě je průřez kapilár a průtok krve větší než nějak referenční hodnoty A_0, m_0 o hodnotu

$$\begin{aligned}\Delta A(x, t) &= A(x, t) - A_0, \\ \Delta m(x, t) &= m(x, t) - m_0\end{aligned}\quad (8.36)$$

Odpovídající pulzace v kapilárách jsou

$$\begin{pmatrix} m'(x, t) \\ A'(x, t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \Delta m \\ \Delta A \end{pmatrix} \exp[ikx - \omega t] = \begin{pmatrix} \Delta m \\ \Delta A \end{pmatrix} \exp(\omega_{im} t) \exp[ikx - \omega_r t], \quad (8.37)$$

Tudíž porucha se tlumí, protože

$$\omega_{im} = -k \frac{c_d}{2} = -\frac{\pi c_d}{\lambda} = -\frac{1}{\tau} \left[\frac{1}{s} \right] \quad (8.38)$$

Označíme relaxační čas τ , za který klesne průtok a průřez na hodnotu $1/e = 0,37$ a ten je roven

$$\tau = \frac{\lambda}{\pi c_d} = \frac{2L_{pm}\sqrt{\rho}}{\pi\sqrt{\alpha(p_c - p_a + B(p_a))}} \quad [\text{s}] \quad (8.39)$$

jen pro $(p_c - p_a + B(p_a)) > 0$

Relaxační časy, viz. Obr. 8.9, jsou v této oblasti velmi dlouhé ve srovnání s délkou nádechu a výdechu. Fyziologická frekvence dýchání se pohybuje od 10 do 25 za minutu a tepová frekvence je od cca 60 do 90 tepů za minutu. Tepová frekvence je 2,5 až 7krát větší. I v případě, že bude nádech trvat jen 2,5x déle než srdeční tep, bude poměr doby nádechu k relaxačnímu času $\tau \in (180; 240)\text{s}$, zanedbatelně malý, přibližně 0,013. Podobná situace nastane v případě průtoku krve, kde poměr doby srdečního tepu a relaxačního času je ještě menší, přibližně 0,005. Tlumicí členy ve vztahu (8.37) pro $\omega_{in} = 1/\tau$ mají velikost

$$\exp\left[-\frac{\Delta t}{\tau}\right] \approx \begin{array}{l} \sim 0.987 \dots \text{dýchání} \\ 0.995 \dots \text{srdeční tep} \end{array} \quad (8.40)$$

Uvážíme-li dále, že proces kolísání tlaku v alveolech je periodický, takže i relaxační časy se periodicky mění, pak průřez kapilár a odpovídající průtok krve osciluje kolem fyziologických hodnot. Průtok krve se příliš neliší od průběhu na Obr. 8.8.

8.9.3 Tlak v alveolech je vyšší než tlak v kapilárách

Regulací tlaku p_a v alveolech je možno měnit rychlost kolapsu kapilár. Na úplné uzavření kapilárního řečiště, tj. pravděpodobně pro $p_c < p_a \geq 45 \text{ cmH}_2\text{O}$, musí být dlouhodobě splněna podmínka (8.39), viz Obr. 8.7. Vedle velikosti členu

$$\alpha[p_c - p_a + B(p_a)] \geq 0 \quad (8.41)$$

který popisuje elastické vlastnosti krevního řečiště v plicích jsou rozhodující geometrické rozměry sítě kapilár. Tato podmínka je splněna jedině tehdy, když elasticita plic roste rychleji než tlak v plicích. Značně neurčitým parametrem je délka L_{pm} charakterizující

morfologii (délku a průměry) kapilár účastnících se výměny plynů. Díky větvení kapilár řádově $80 \cdot 10^6$ rozvětvení při délce větví až $1.3 \cdot 10^{-4} = 220 \mu\text{m}$ je celková délka kapilár 1. řádu $L = 10 \text{ km}$ [6]. Odhadovaný povrch alveolů je mezi 70 až 80 m^2 . V Tabulce 8.1 jsou uvedeny různé řády kapilár. Intenzivní výměny plynů se účastní jen kapiláry nejtenčího průřezu, tj. první tři řády. Vzhledem k postupnému větvení je v 1. řádu přibližně 10krát více kapilár než v řádu 3. Dále lze předpokládat, že kapiláry stejného řádu jsou vedle sebe. S ohledem na animální experiment usuzujeme, že hlavní vliv na uzavírání krevního řečiště v plicích mají kapiláry v řádech 7 až 9, pak můžeme jejich délku odhadovat v rozmezí $L_{pm} = 50 \div 200 \text{ m}$ (Huang 2008).

Morphometric and elastic data of the pulmonary arteries in human lung.					
Order	Number of branches N_n	Vessel diameter D_n (cm)	Vessel length L_n (cm)	Apparent viscosity μ (cP)	Compliance β (10^{-4}Pa^{-1})
1	102411624	0.0020	0.0220	2.5	0.698
2	28114394	0.0036	0.0260	3.0	0.482
3	10203806	0.0056	0.0360	3.5	0.361
4	4513692	0.0097	0.0450	4.0	0.361*
5	1348338	0.0150	0.0680	4.0	0.361*
6	571544	0.022	0.108	4.0	1.135
7	172040	0.034	0.192	4.0	0.932
8	44008	0.051	0.281	4.0	0.877
9	12450	0.077	0.373	4.0	1.238
10	3448	0.116	0.658	4.0	1.281
11	900	0.175	1.235	4.0	1.281*
12	254	0.271	1.807	4.0	1.281*
13	86	0.416	2.597	4.0	1.281*
14	14	0.734	3.569	4.0	1.281*
15	4	1.480	2.53	4.0	1.281*
16	1	3.0 [†]	9.05 [†]	4.0	1.281*

Compliance data were obtained with $P_a=0$ and $P_{PL} = -10 \text{ cm H}_2\text{O}$

Tabulka 8.1 Morfologická data plicních cévek. Podrobněji viz (Huang 2008)

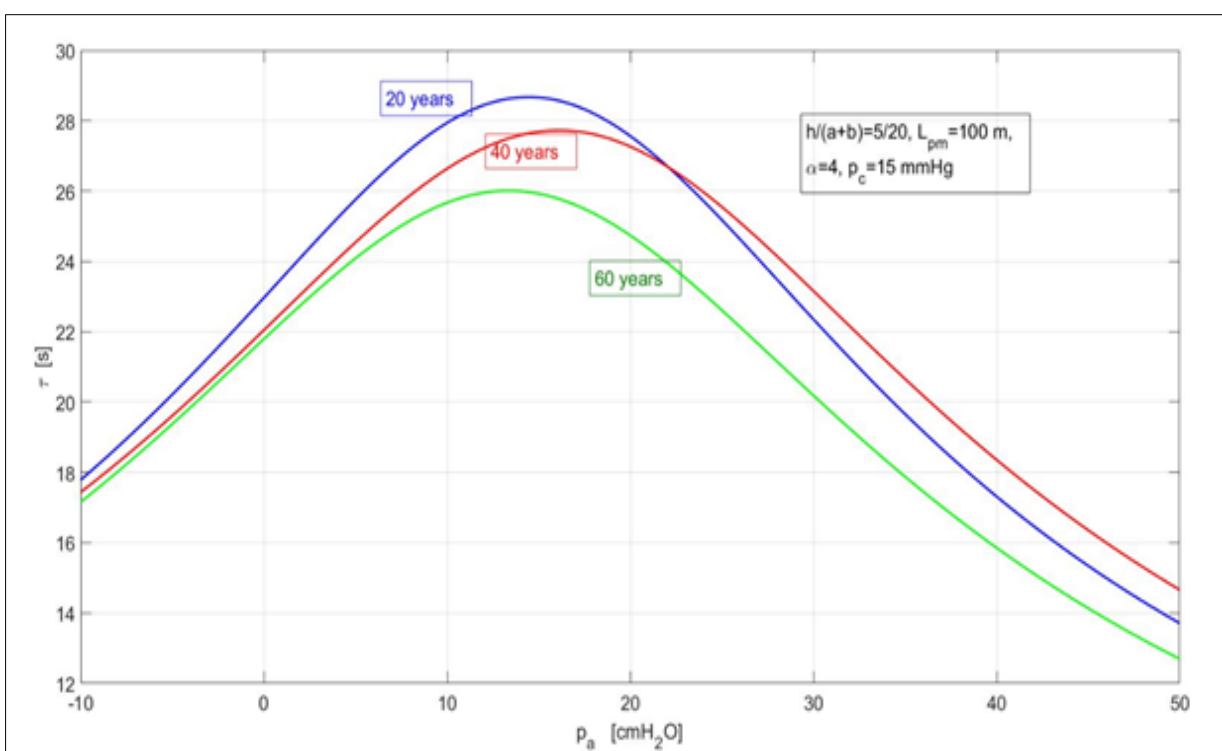
V pravé srdeční komoře (v arteria pulmonaris), viz. Obr. 8.4, je tlak $p_c \in (933, 2.0) \text{ kPa}$, tj., (7-15) mmHg a velikost průřezu všech kapilár $A(p_a)$ (8.19). Tlak v kapiláře, včetně průměrné rychlosti proudění krve v kapiláře (o velikosti $v_c = 2 \text{ mm/s}$), můžeme považovat přibližně za konstantní. Veličina, která silně závisí na tlaku v alveolech (intra-alveolární

tlaku) je parametr elasticity $B = B(p_a)$. Předpokládáme, že parametr α v konstitučním vztahu kapiláry je $\alpha \in (1;6)$. Vysoká hodnota tohoto parametru vyjadřuje velkou schopnost okolí kapilár (stěna kapiláry včetně okolního parenchymu, Obr. 8.3) měnit svůj tvar. Při nárůstu tlaku z konstitučního vztahu (8.8) plyne, že ke znatelné změně průřezu dochází při změně tlaku v okolí $p_a = 0$, viz. Obr. 8.7.

Ze vztahu (8.39) plyne, že čas uzavření kapilár bude dostatečně dlouhý (řádově stovky sekund), viz. Obr. 8.10, za podmínky, že

$$2L_{pm}\sqrt{\rho} \geq \sqrt{\alpha[p_c - p_a + B(p_a)]} \Rightarrow 6.49 \cdot 10^4 \geq \sqrt{\alpha[p_c - p_a + B(p_a)]} > 0 \quad (8.42)$$

Tato podmínka může být splněna jen tehdy, když je elasticita okolí kapilár a alveolů úměrná tlaku v alveolech a tlak PIP trvá dostatečně dlouho.



Obrázek 8.9 Relaxační čas zavírání plicního řečiště

Relaxační čas uzavírání plicního řečiště τ v závislosti na alveolárním tlaku p_a . Nafitováno podle animálního experimentu, viz Obr. 8.13, 8.14.

8.10 Průtok krve při oscilaci ventilace z tlaku *PEEP* na tlak *PIP*

Důležitým parametrem, který popisuje rychlost zavírání kapilár je relaxační čas (8.39). Při tlaku $p_a = PIP$ může docházet k postupnému uzavírání krevního řečiště. Naopak při poklesu intra-alveolárního tlaku na hodnotu $p_a = PEEP$ dochází zpětně k zmenšování objemu vzduchu v alveolech, a tím i k nárůstu průtoku krve. Budeme sledovat tok krve jen na vstupu do levé síně, tj. pro $x = LA$ (přesněji, na výstupu z krevního řečiště plic). Amplituda průtoku krve při tlacích *PIP* a *PEEP* se s ohledem na vztah (8.40) mění s délkou času aplikace

$$\begin{aligned} Y_{PIP}(t) &= Y_0 \exp\left(-\frac{t}{\tau_C(p_a, t)}\right) \text{ pokles} \\ Y(t) &= Y_{PIP}(t) \exp\left(\frac{t}{\tau_R(p_a, t)}\right) \text{ nárůst} \end{aligned} \quad (8.43)$$

Zde jsme označili relaxační čas uzavírání krevního řečiště τ_C a relaxační čas jeho zpětného otevírání jako čas relaxační τ_R .

Proces *PEEP* titrace je postupné snižování tlaku *PIP* při určité době jeho aplikace t_{PIP} a snižování tlaku *PEEP* a odpovídající hodnotě jeho aplikace t_{PEEP} . Při dlouhodobé aplikaci vhodně voleného rozdílu tlaků *PIP-PEEP* a časů t_{PIP}, t_{PEEP} , dochází k ustálení průtoku na počáteční hodnotě Y_0 . Důvodem je samo-regulační schopnost organismu jako celku (analogická vazodilataci tepen, či baroreflexi při srdeční zátěži), která je způsobena změnou relaxačních časů $\tau_R(p_a, t), \tau_C(p_a, t)$ v závislosti jak na tlaku v alveolech (8.39), tak i na čase. Po dostatečně dlouhé době se průtok krve ustálí. Tento stav je stacionární a odpovídá dynamicky rovnovážnému stavu pro odpovídající rozdíl tlaků *PIP-PEEP*. Taková situace nastává v případě, že se ve vztazích (8.43) pokles rovná nárůstu, tudíž amplituda pulzace toku se nemění.

$$\begin{aligned} Y(t) &= Y_0 \exp\left(-\left(\frac{\tau_R(p_a) - \tau_C(p_a)}{\tau_C(p_a)\tau_R(p_a)}\right)t\right) \sin\left[\frac{\pi t}{\tau_{RV}}\right]_{x=LA}, \text{ pro } Y(t) = \left(\frac{m(x, t)}{A(x, t)}\right)_{x=LA}, \\ \tau_{RV} &= 0.16 + 0.2 \frac{60}{HR} \dots \text{doba trvání systoly pravé komory} \end{aligned} \quad (8.44)$$

Tato situace může nastat jen když

$$\tau_R(p_a) = \tau_C(p_a) \quad (8.45)$$

Tudíž, po dostatečně dlouhém čase se díky samoregulaci systému relaxační čas pro *PIP* rovná relaxačnímu času pro *PEEP*. Tento dynamicky rovnovážný stav, může být narušen poklesem tlaku p_a , viz. např. Obr. 9.3, kde $\tau_C(p_a = 12 \text{ cmH}_2\text{O}) = 29 \text{ s} \geq \tau_R(p_a = 32 \text{ cmH}_2\text{O})$, $= 20.5 \text{ s}$, viz. Obr. 8.9 - modrá křivka, pak dojde k nárůstu průtoku

$$\frac{Y(t)}{Y_0} = \exp\left(-\left(\frac{\tau_R(p_a) - \tau_C(p_a)}{\tau_C(p_a)\tau_R(p_a)}\right)t\right) = \exp\left(-\left(\frac{20.5 - 29}{29 \cdot 20.5}\right) \cdot 8\right) = 1.12 \quad (8.46)$$

Při tomto manévru je $\tau_C > \tau_R$ viz. Obr. 8.10 - modrá křivka. Tato situace nastává v okolí tlaku $p_a \doteq p_c$. Vzhledem k orientačním hodnotám relaxačních časů na Obr. 8.9, vychází velikost nárůstu o 12 %, která je poněkud nižší, než je patrné z Obr. 9.4. Tam je naměřený nárůst odhadem o 30 %.

Průběh ovlivnění oběhu během recruitment manévru - RM rozdělíme do dvou po sobě jdoucích fází:

a) uzavírání kapilárního řečiště při tlaku *PIP*

Relaxační čas uzavírání toku krve označíme $\tau_C = \tau(p_a = PIP)$. V čase $t = t_n$ skončilo uzavírání krevního řečiště. Aktuální průtok krve byl Y_n . Ve stejném okamžiku začal proces otevírání alveolů, tedy čas $t = t_n$ je čas počátku aplikace tlaku *PIP*. Tento proces končil v čase $t = t_{n+1}$ a průtok krve je na konci aplikace tlaku *PIP* je popsán vztahem

$$Y(t_{n+1}) = Y_n \exp\left(-\frac{t_{n+1} - t_n}{\tau_C}\right) \sin\left[\frac{\pi t_{n+1}}{\tau_{RV}}\right]_{x=LA}, \text{ pro } Y(t_{n+1}) = \left(\frac{m(x, t_{n+1})}{A(x, t_{n+1})}\right)_{x=LA}, Y_n = \left(\frac{m(x, t_n)}{A(x, t_n)}\right)_{x=LA}$$

$$\tau_{RV} = 0.16 + 0.2 \frac{60}{HR} \dots \text{doba trvání systoly pravé komory} \quad (8.47)$$

b) relaxace kapilárního řečiště při tlaku PEEP

Relaxační čas otevírání toku krve označíme $\tau_R = \tau(p_a = PEEP)$. V čase $t = t_{n+1}$ skončilo otevírání kapilárního řečiště. Aktuální průtok krve byl Y_{n+1} . V čase $t = t_{n+1}$ začala aplikace tlaku PEEP, během ní se otevírá kapilární řečiště. Tento proces končí v čase $t = t_{\hat{n}}$ a průtok krve je na konci aplikace tlaku PEEP popsán vztahem

$$Y(t_{\hat{n}}) = \left[Y_0 - (Y_0 - Y_{n+1}) \exp\left(-\frac{t_{\hat{n}} - t_{n+1}}{\tau_R}\right) \right] \sin\left[\frac{\pi t_{\hat{n}}}{\tau_{RV}}\right]_{x=LA}, \text{ pro } Y_0 = \left. \begin{pmatrix} m_0 \\ A_0 \end{pmatrix} \right|_{x=LA}, Y_{\bar{n}} = \left. \begin{pmatrix} m(x, t_{\bar{n}}) \\ A(x, t_{\bar{n}}) \end{pmatrix} \right|_{x=LA}$$

$$\tau_{RV} = 0.16 + 0.2 \frac{60}{HR} \dots \text{doba trvání systoly pravé komory}$$
(8.48)

kde Y_0 je počáteční průtok krve, tj. stav před začátkem recruitment manévru. Střední hodnota průtoku krve srdcem je

$$m_{av} = SV \cdot \frac{HR}{60} = \frac{\tau_{RV} m_0}{2} \left[\frac{\text{ml}}{\text{s}} \right]$$
(8.49)

kde SV [ml] je objem krve vypuzený z levé komory při jednom tepu (Stroke Volume), HR [tepů \cdot min⁻¹], m_0 [ml \cdot s⁻¹] je maximální průtok během systoly, viz. Obr. 8.8. Recruitment manévr se skládá ze střídavé aplikace tlaku PIP a PEEP po určité časové úseky. Do vztahů (8.43) a (8.44) dosadíme

$$\begin{aligned} t_{n+1} - t_n &= t_{PIP} \quad \dots \text{uzavírání kapilárního řečiště, aplikace PIP} \\ t_{\hat{n}} - t_{n+1} &= t_{PEEP} \quad \dots \text{otevírání krevního řečiště, aplikace PEEP} \end{aligned}$$
(8.50)

Výpočet je definován parametry titrace:

- Y_0 počáteční průtok krve, tj. pro 6.5 l/min \approx 0.1 l/s,
- dechová frekvence RR , je určena součtem $\tau_{PIP} + \tau_{PEEP}$ a je rovna

$$RR = 60 / (t_{PIP} + t_{PEEP}). \text{ Tudiž rozhodující je}$$

t_{PIP} doba aplikace tlaku PIP

t_{PEEP} doba aplikace tlaku PEEP

- hodnotami PIP a $PEEP$, které určují relaxační časy (8.39), viz Obr. 10 τ_C, τ_R kapilárního řečiště.

Průtok krve plicním řečištěm na konci RM (Recruitment manévru) vypočteme postupným používáním vztahů (8.43) a (8.44) při měnících se hodnotách PIP , popř. $PEEP$.

Algoritmus výpočtu tlaku na vstupu do levé síně, tj. $x = LV$ modelující PEEP titraci. Index \hat{n} označuje číslo titračního kroku, tj., procesu otevření alveolů tlakem PIP a proces otevření (relaxace) krevního řečiště snížením na tlak $PEEP$, tedy manévru v časovém intervalu $t_{\hat{n}} - t_n = t_{PIP} + t_{PEEP}$. Každý krok rozdělíme na dvě fáze, fázi otevírání a fázi relaxace.

1. fáze-uzavírání kapilárního řečiště

$n = 0$ - modeluje uzavírání kapilár - počáteční průtok krve je roven Y_0 , tj. pro $6.5 \text{ l/min} \approx 0.1 \text{ l/s}$. Jeho velikost lze stanovit podle vztahu (8.49). Vzhledem k tomu, že v animálních experimentech nebyl měřen průtok na výstupu z pravé komory, ale ve vybraných tepnách (art. carotis), slouží hodnoty průtoku Y_0 pouze jako referenční a vztahují se pouze k měřeným hodnotám. Tuto hodnotu dosadíme do vztahu (8.47) spolu s relaxačním časem τ_C . Vypočteme hodnotu průtoku krve $Y(t_{n+1}) = Y_{n+1}$ v čase t_{n+1} , tj. za časový interval $t_{n+1} - t_n = t_{PIP}$

2. fáze-relaxace kapilárního řečiště

modeluje otevírání krevního řečiště - do vztahu (8.48) dosadíme změněný průtok krve $Y_{n+1} = Y(t_{n+1})$ změněný relaxační čas τ_R . Vypočteme hodnotu $Y(t_{\hat{n}}) = Y_{\hat{n}}$ za časový interval $t_{\hat{n}} - t_{n+1} = t_{PEEP}$. Tím jsme ukončili první titrační krok, kterému odpovídá hodnota $n = 0$ a $\hat{n} = 1$ a který trval časový interval $t_1 - t_0 = t_{PIP} + t_{PEEP} = t_{RR}$

8.11 Aproximace a nabitování RM - recruitment manévru

Stanovíme pokles toku krve během jednoho cyklu nádech-výdech, který ve fázi uzavírání (8.47) trvá t_{PIP} a ve fázi relaxační (8.48) t_{PEEP} . Poměr toků krve plicemi po relaxaci k toku před otevíracím procesem označíme OP a po dosažení je roven

$$\begin{aligned} \frac{Y_n}{Y_0} &= \frac{Y_0 - \left[Y_0 - Y_0 \exp\left(-\frac{t_{PIP}}{\tau_C}\right) \right] \exp\left(-\frac{t_{PEEP}}{\tau_R}\right)}{Y_0} \\ &= 1 - \left[\exp\left(-\frac{t_{PEEP}}{\tau_R}\right) - \exp\left(-\frac{t_{PIP}\tau_R + t_{PEEP}\tau_C}{\tau_C\tau_R}\right) \right] = OP \end{aligned} \quad (8.51)$$

Regulace toku krve souvisí jedině s časy aplikace a časy relaxace τ_R, τ_C . či v některých případech i zvýšit lze jedině za podmínky

$$t_{PIP}\tau_R + t_{PEEP}\tau_C \rightarrow \tau_C t_{PEEP}, \text{ nebo } t_{PIP}\tau_R \rightarrow 0 \quad (8.52)$$

Tuto podmínku nelze v reálném případě splnit, lze se k ní ale přiblížit, jestliže časy aplikace tlaku PIP , tj. t_{PIP} a relaxační čas τ_R otevírání kapilárního řečiště budou co nejkratší. Z grafu na Obr. 8.9 je zřejmé, že $\tau_R \geq \tau_C$ je obvykle delší než nějaký efektivní čas otevírání alveolů t_{PIP} . Tato podmínka platí jen pro krátké doby titrace. Při čase, který je řádově několik minut dochází k autoregulaci systému a ustavení dynamické rovnováhy a vyrovnání relaxačních časů, viz.(8.45). V takovém případě se průtok krve vrací k původní hodnotě.

Na Obr. 8.10 jsou znázorněny dva titrační kroky. V každém kroku je aplikován $PIP=40$ cmH₂O po dobu $\tau_{PIP} = 2$ s a následně $PEEP=25$ cmH₂O po dobu $\tau_{PEEP} = 2$ s. Tudiž po první fázi titračního kroku klesne tok krve plicním řečištěm, aby se v druhé fázi opět zvětšil. Na těchto titračních krocích můžeme ukázat postup výpočtu změny průtoku krve. Po prvním kroku (nádech - výdech) podle vztahu (8.51) platí

$$\begin{aligned} J_1 &= J_{blood} OP = J_{blood} \left\{ 1 - \left[\exp\left(-\frac{2}{25.5}\right) - \exp\left(-\frac{2 \cdot 14.7 + 2 \cdot 25.5}{25.5 \cdot 14.7}\right) \right] \right\} \\ &= J_{blood} (1 - 0.873 + 0.807) = 0.934 J_{blood} \end{aligned} \quad (8.53)$$

kde J_{blood} je tok krve na počátku recruitment manévru. Po druhém kroku dostáváme

$$J_2 = J_1 OP = J_{blood} OP^2 = 0.872 J_{blood} \quad (8.54)$$

Viz. Obr. 8.10.

Po aplikaci N_{PIP} kroků dostaneme obecný vztah

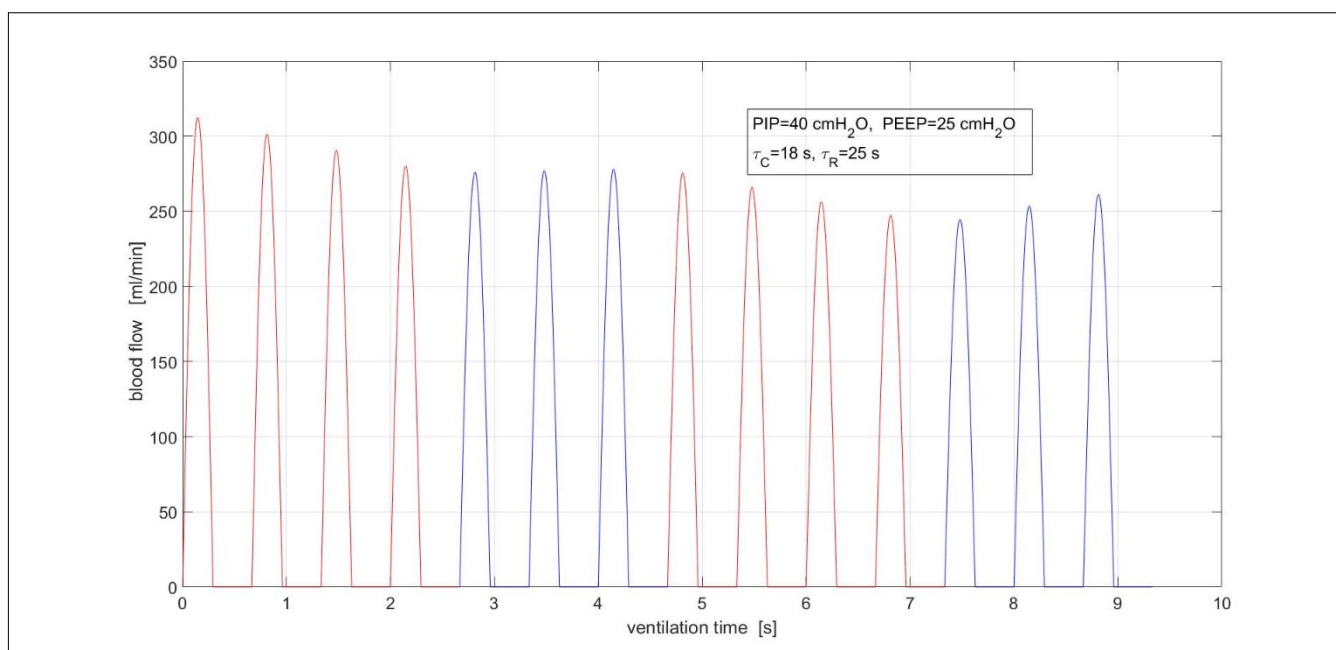
$$J_{N_{PIP}} = J_{blood} OP^{N_{PIP}} \quad (8.55)$$

Trvá-li proces na Obr. 8.10 např. 60 sekund, tj. $N_{PIP} = 15$, pak podle uvedeného vztahu dostáváme hodnotu $J_{15} = 0.359 J_{blood}$, tudíž pokles průtok na 36 %.

Při dlouhodobé aplikaci tlaku PIP , tzv. sustained inflation použijeme vztahu

$$J_{SI} = J_{blood} \exp\left(-\frac{t_{PIP}}{\tau_C}\right) \quad (8.56)$$

viz. Obr. 9.1.



Obrázek 8.10 Model PCV-RM

Model PCV-RM, doprovázený uzavíráním průtoku krve a následné otevírání a průtoky krve plicemi při ventilaci $PIP=40 \text{ cmH}_2\text{O}$ (2 s) a $PEEP=25 \text{ cmH}_2\text{O}$ (2 s) při relaxačních časech podle Obr. 8.9 - modrá křivka. Použit program MATLAB

9. Porovnání recruitment manévrů

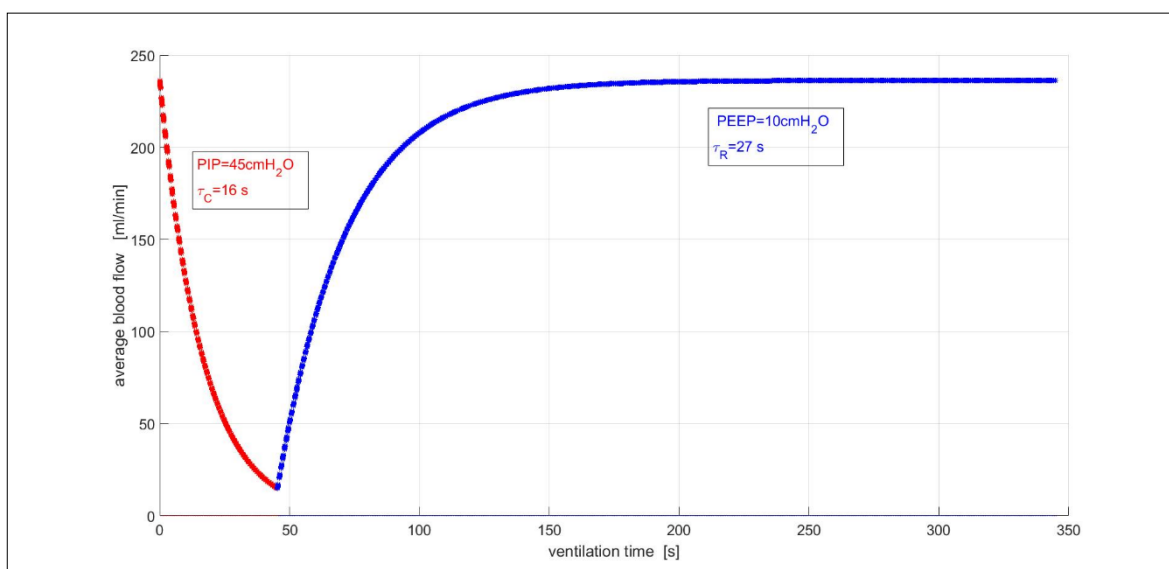
Z pohledu ovlivnění hemodynamiky by jako nejvýhodnější RM byl takový, který by minimalizoval negativní dopad zvýšených tlaků v dýchacích cestách na oběh a minimalizoval by negativní dopad na afterload PK. Z těchto důvodů jsou porovnávány jednotlivé manévry mezi sebou.

9.1 Sustain Inflation - RM

Sustain Inflation – k recruitmentu alveolů je aplikován tlak $PIP=45$ cm H₂O po dobu $t_{PIP} = 45$ s. Průběh manévru je popsán v kapitole 6.2. Tento manévr byl popsán vztahem (8.56). Pro podmínky ($PIP=45$ cmH₂O po dobu $t_{PIP} = 45$ s) experimentu na animálním modelu dostáváme

$$\frac{J_{SI}}{J_{blood}} = \exp\left(-\frac{t_{PIP}}{\tau_C}\right) = \exp\left(-\frac{45}{14.7}\right) = 0.047 \quad (9.1)$$

Za těchto podmínek dochází k uzavěru krevního řečiště a k poklesu průtoku krve až na 5 % průtoku před zahájením RM, viz. Obr. 9.1. Tento manévr vede vždy k významnému / dramatickému poklesu toku krve.



Obrázek 9.1 Model RM-SI, sustained inflation

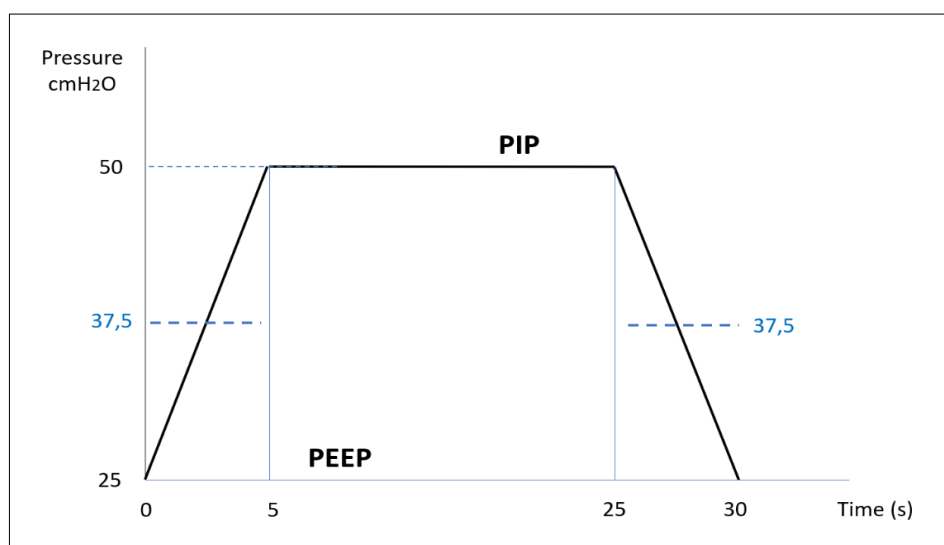
Po dobu 45 sekund je aplikován $PIP=45$ cm H₂O. Dále je aplikován $PEEP = 10$ cm H₂O. Materiálové parametry τ_C a τ_R nařizovány podle experimentu na Obr. 9.3. Tok krve poklesne na 5 %.

9.2 PVtool - RM

PVtool – recruitment manévr je popsán v kapitole 6.3. Jde o postup popsáný vztahem (8.55), ve kterém se postupně mění hodnota tlaku PIP na hodnoty PIP_1 , PIP_2 , atd., a tím i hodnota relaxačního času $\tau_{CPIP_1}, \tau_{CPIP_2}, \tau_{CPIP_3} \dots$. Relaxační časy můžeme určovat z grafu na Obr. 8.9 - modrá křivka. Výsledný vztah pro změnu toku krve v manévr PVtool je

$$J_{PVT} = J_{blood} OP_{PIP_1} \cdot OP_{PIP_2} OP_{PIP_3} \dots OP_{PIP_n} \quad \text{pro } n \text{ kroků} \quad (9.2)$$

$$OP_{PIP_n} = 1 - \left[\exp\left(-\frac{t_{PEEPn}}{\tau_{Rn}}\right) - \exp\left(-\frac{t_{PIPn}\tau_{Rn} + t_{PEEPn}\tau_{Cn}}{\tau_{Cn}\tau_{Rn}}\right) \right] \quad (9.3)$$



Obrázek 9.2 Průběh tlaku pro RM - PVTool

kde tlak narůstá z hodnoty $PEEP$ na PIP rychlostí 3 cm H₂O/s a po dosažení maxima 50 cm H₂O, které je aplikováno $t_{PIP} = 20$ s, opět stejnou rychlostí klesá. Modře je naznačena aproximace.

Recruitment manévr na Obr. 9.2 je modelován třemi kroky definovanými pro SI - RM (sustain inflation) (9.1)

$$J_{PVT} = J_{blood} OP_{37.5} \cdot OP_{50} OP_{37.5} \quad (9.4)$$

kde s ohledem na relaxační časy na Obr. 8.9 platí

$$OP_{37.5} = \exp\left(-\frac{t_{37.5}}{\tau_{C,37.5}}\right) = \exp\left(-\frac{5}{18}\right) = 0.757, \quad OP_{50} = \exp\left(-\frac{t_{50}}{\tau_{C,50}}\right) = \exp\left(-\frac{20}{14}\right) = 0.24, \quad (9.5)$$

Výsledkem tohoto manévru je pokles toku $J_{PCT} = 0.138J_{blood}$, tedy na 14 % hodnoty před RM.

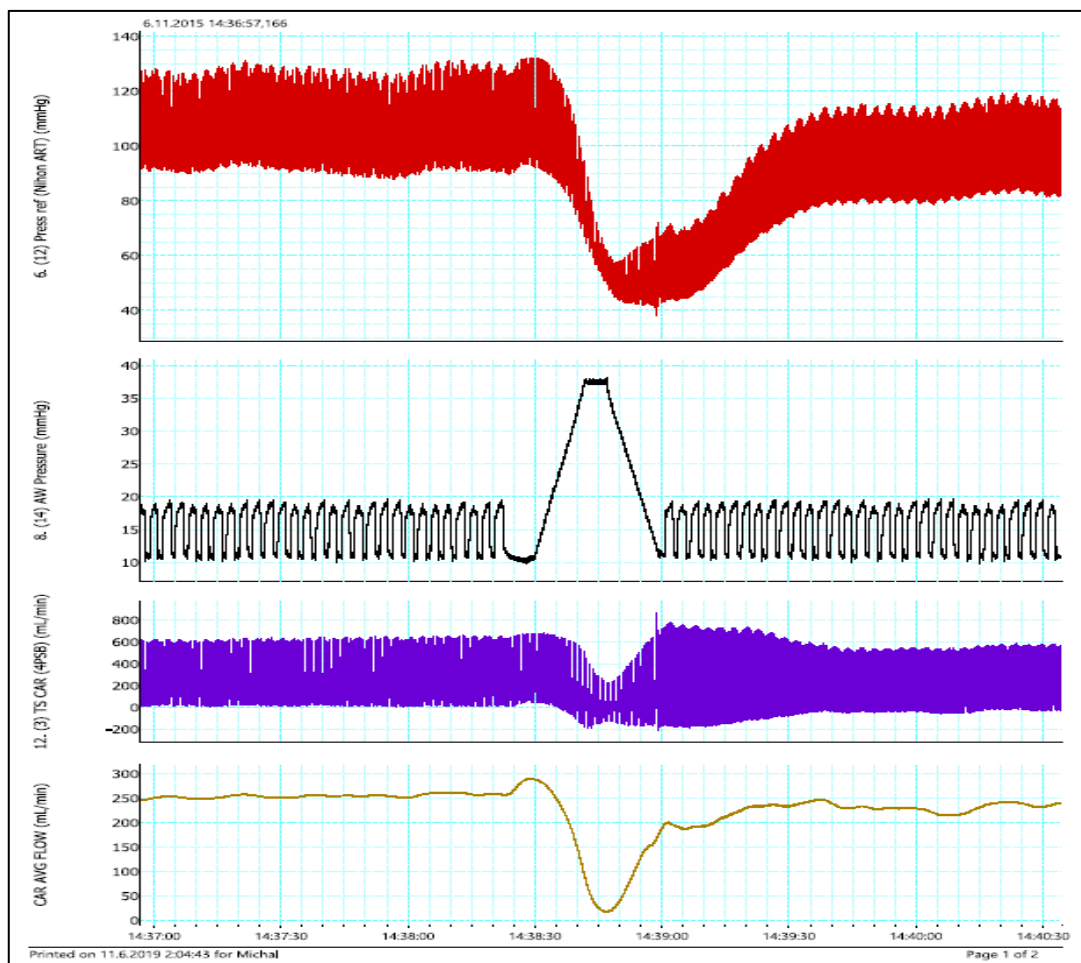
Výše uvedený postup ověříme pomocí animálních experimentů na Obr. 9.3 a 9.4.

Pro relaxační časy z experimentu na Obr. 9.3 platí podle vztahu (9.4)

$$OP_{35} = \exp\left(-\frac{t_{35}}{\tau_{C,35}}\right) = \exp\left(-\frac{12}{18}\right) = 0.513, \quad OP_{50} = \exp\left(-\frac{t_{50}}{\tau_{C,50}}\right) = \exp\left(-\frac{7}{14}\right) = 0.6065, \quad (9.6)$$

a celkový pokles toku krve je $J_{PVT} = 0.16J_{blood}$, tudíž pokles na 16%.

Analogicky stanovíme pokles průtoku krve v experimentu na Obr. 9.4, který je zajímavý náhlým poklesem tlaku *PEEP* před nárůstem tlaku *PiP*. Tlak *PEEP* poklesl na 10 cm H₂O po dobu 8 s. Důsledkem je nárůst průtoku krve přibližně o 30 %, srovnej se vztahem (8.46)



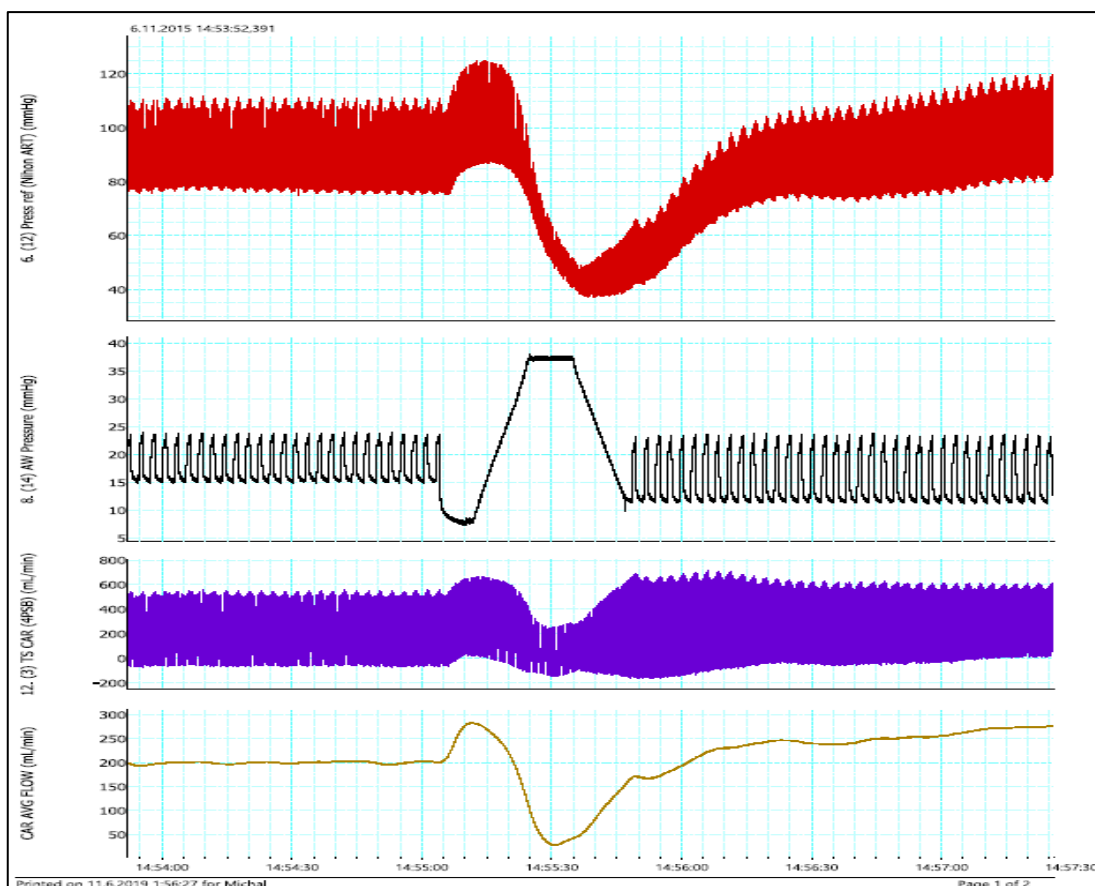
Obrázek 9.3 RM-PVtool, animální experiment
pro $PIP = 50 \text{ cmH}_2\text{O}$ s nárůstem za 7s

Na Obr. 9.3 je uvedena aplikace PIP po dobu 7 s a opětný pokles za 12 s na původní $PEEP$. Pokles průtoku podle vztahu (9.4) je na 16 %, což je hodnota poněkud vyšší, než ukazuje experiment. Důvodem je pravděpodobně změna relaxačního času. Použité relaxační časy jsou uvedeny na Obr. 8.9 - modrá křivka.

Pro experiment na Obr. 9.4 platí podle vztahu (9.4)

$$OP_{35} = \exp\left(-\frac{t_{35}}{\tau_{C,35}}\right) = \exp\left(-\frac{20}{18}\right) = 0.33, \quad OP_{50} = \exp\left(-\frac{t_{50}}{\tau_{C,50}}\right) = \exp\left(-\frac{10}{14}\right) = 0.49, \quad (9.7)$$

a celkový pokles toku krve je $J_{PVT} = 0.053J_{blood}$, tudíž pokles na 5 %. Podle tohoto modelu vychází tato RM technika stejně zatěžující jako SI-RM.



Obrázek 9.4 RM - PVtool s počátečním poklesem tlaku $PEEP$, animální model

RM- PVtool s počátečním poklesem tlaku $PEEP$ na 10 cm H_2O po dobu 8 s. Důsledkem je nárůst průtoku krve přibližně o 30 %, srovnej se vztahem (8.46). Aplikace $PIP=50$ cm H_2O po dobu 10 s. Následná relaxace do ustáleného stavu za 20 s. Průtok klesá na 5 % výchozí hodnoty podle vztahu (9.7)

9.3 PCV-RM

Průběh manévru je popsán v kapitole 6.4. V každém kroku je aplikován $PIP=40$ cm H_2O po dobu $t_{PIP} = 1$ s, $\tau_C = 17$ s a následně $PEEP=25$ cm H_2O po dobu $t_{PEEP} = 2$ s, $\tau_R = 25$ s, viz. Obr. 8.9 – modrá čára. Tento manévr je popsán obecným vztahem (8.51) a konkrétní tvar je dán vztahem (8.55). Tudiž

$$\begin{aligned}
 J_1 &= J_{blood} OP = J_{blood} \left\{ 1 - \left[\exp\left(-\frac{2}{25}\right) - \exp\left(-\frac{1 \cdot 17 + 2 \cdot 25}{25 \cdot 17}\right) \right] \right\} \\
 &= J_{blood} (1 - 0.923 + 0.854) = 0.931 J_{blood}
 \end{aligned} \tag{9.8}$$

Trvá-li tento manévr 120 sekund, tj. $N_{PIP} = 40$, pak podle vztahu (8.55) dostáváme hodnotu $J_{40,1.0-2.0} = 0.057J_{blood}$, tudíž vypočítaný pokles průtoku je na 6 %. Tento výsledek neodpovídá experimentu, viz. Obr. 9.5, protože obvykle při aplikaci manévru PCV-RM delším, než je relaxační čas $\tau_R = 25$ s dochází k samoregulaci systému a průtok dále neklesá, viz. (8.44), srovnej s Obr. 9.5. K tomuto jevu dochází po čase, který je o několik sekund delší, než je čas $\tau_R = 25$ s. S ohledem na experiment volíme $\tau_R + 11 = 36$ s, tedy $N_{PIP} = 12$. Za tohoto předpokladu dynamické rovnováhy (DE – Dynamic Equilibrium) je nejmenší průtok pak roven

$$J_{PCV-DE} = 0.931^{12} J_{blood} = 0.42 J_{blood} \quad (9.9)$$

což dobře koresponduje s experimentem. Po této době aplikace PCV-RM nastává stav dynamické rovnováhy a systém se postupně vrací do stavu s normálním průtokem podle vztahu(8.48). Relaxační čas ustavení dynamické rovnováhy závisí na typu manévru a je třeba ho stanovit experimentálně, volíme dobu $t_{PCV} = K_{PM} \tau_R$ [s]. Pro tento typ manévru je třeba s ohledem na experiment na Obr. 9.5 volit $K_{PM} = 10$.

Po uplynutí relaxačního času $\tau_R + 11 = 36$ s dochází ke zpětnému nárůstu toku podle vztahu(8.48), tj.

$$J = J_{blood} - (J_{blood} - J_{PCV-DE}) \exp\left(-\frac{t}{\tau_{PCV}}\right) = J_{blood} \left\{ 1 - (1 - 0.42) \exp\left(-\frac{90}{300}\right) \right\} = 0.57 J_{blood} \quad (9.10)$$

Díky nařizování hodnoty $N_{PIP} = 12$ a relaxačního času dynamické rovnováhy $t_{PCV} = 300$ s koresponduje i tato hodnota průtoku s experimentem na Obr. 9.5, kde došlo po přechodném poklesu k návratu průtoku na 57 % počátečního stavu. Současně lze pozorovat, že čím rychleji klesá tlak PIP , tím rychleji se ustaluje původní průtok. Experimenty na animálních modelech, tak i zkušenosti z klinické praxe ukazují, že doba aplikace PIP (40 cm H₂O) – $PEEP$ (25 cm H₂O) velikost průtoku plicemi příliš nemění, stoupá však zátěž pravé komory, protože musí pracovat proti většímu tlaku, viz. vztah (8.20).

Pro porovnání s předchozí variantou s poměrem I:E=1:2 provedeme výpočet i pro variantu I:E = 1,5:1,5, tj. vypočteme pokles průtoku pro $t_{PEEP} = 1.5$ s $t_{PIP} = 1.5$ s.

Dosadíme tyto hodnoty do vztahu (9.8)

$$\begin{aligned} J_{PCV,1.5-1.5} &= J_{blood} OP = J_{blood} \left\{ 1 - \left[\exp\left(-\frac{1.5}{25}\right) - \exp\left(-\frac{1.5 \cdot 17 + 1.5 \cdot 25}{25 \cdot 17}\right) \right] \right\} \\ &= J_{blood} (1 - 0.942 + 0.862) = 0.92 J_{blood} \end{aligned} \quad (9.11)$$

Při delší aplikaci než $t_{PCV} = \tau_R + 5 \div 10$ s $\rightarrow 36$ s dostáváme

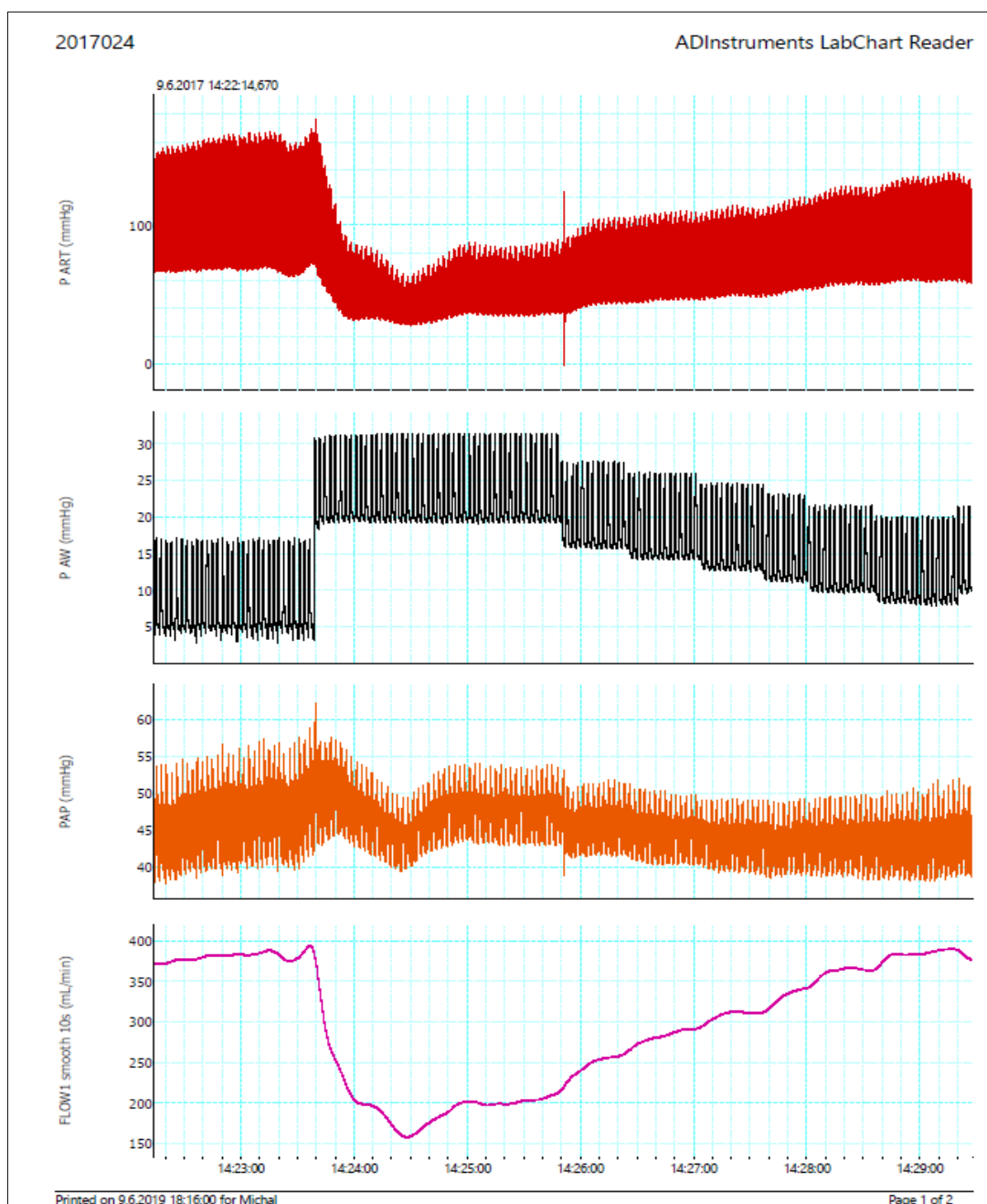
$$J_{PCV,1.5-1.5} = 0.92^{12} J_{blood} = 0.37 J_{blood} \quad (9.12)$$

a podobně po ustálení dynamické rovnováhy, vztah (9.10), je konečný průtok roven

$$\begin{aligned} J &= J_{blood} - (J_{blood} - J_{PCV-DE}) \exp\left(-\frac{t}{\tau_{PCV}}\right) = \\ &= J_{blood} \left\{ 1 - (1 - 0.37) \exp\left(-\frac{90}{300}\right) \right\} = 0.53 J_{blood} \end{aligned} \quad (9.13)$$

Průtok krve při poměru I:E=1:1 poklesne krátkodobě na 37 %, viz. vztah (9.12). Ve srovnání s manévrem I:E=1:2, viz. vztah (9.9), kde poklesl průtok na 42 % původního toku krve plícemi. Vidíme, že zkrácení času t_{PEEP} má vliv na pokles průtoku o 5 %. Zvýšením poměru I:E=1:3 lze očekávat zvýšení průtoku až o 10 % původní hodnoty.

Po ustavení dynamické rovnováhy se ustaví průtoky v podobném poměru, tj. pro I:E=1:1 je hodnota na hodnotu $0.53 J_{blood}$, viz. vztah (9.13) a pro I:E = 1:2 stoupne na $0.57 J_{blood}$, viz (9.10). Tudíž tato změna času poměrů I:E vede ke změně průtok krve o 4 % (z 57 na 53 %) z původní hodnoty J_{blood} .



Obrázek 9.5 PCV-RM, animální experiment

Animální experiment, ventilace $PIP=40$ cmH₂O po dobu 1 s, $PEEP=25$ cmH₂O po dobu 2 s, tj. I:E = 1:2.

9.4 ART TRIAL

Průběh recruitment manévru během ART trial je popsán v kapitole 6.6. Tento manévr je popsán také na Obr. 9.6 a v Tab. 9.1. Sestává z 8 titračních segmentů popsáných vztahem

(8.51). Počáteční podmínky recruitment manévru: $p_a = 15 \text{ mmHg} = 20 \text{ cmH}_2\text{O}$...tlak v kapilárách, $t_{PIP} = 2 \text{ s}$, $t_{PEEP} = 2 \text{ s}$. Na každé úrovni při stoupajícím tlaku PIP je 3krát $N_{PIP} = 15$ titračních kroků a na každé úrovni při klesajícím tlaku je 5krát $t_{PIP} = 1.5 \text{ s}$, $N_{PIP} = 60$, viz. Obr. 9.6. Relaxační čas plic odpovídající tlaku PIP byl volen podle vztahu (8.39), viz. Obr. 8.9 – modrá čára. Průtok krve kapilárním řečištěm je řešen jako titrační kroky podle vztahu (8.51)

$$\begin{aligned} J &= J_{blood} OP = J_{blood} \left\{ 1 - \left[\exp\left(-\frac{2}{25.5}\right) - \exp\left(-\frac{2 \cdot 25.5 + 2 \cdot 17}{17 \cdot 25.5}\right) \right] \right\} \\ &= J_{blood} (1 - 0.924 + 0.822) = 0.898 J_{blood} \end{aligned} \quad (9.14)$$

Po uplynutí relaxačního času $t_{ART} = \tau_R + 5 \div 10 \text{ s} \doteq 30 \text{ s}$, tj. po $N_{PIP} = 7$ dochází k samoregulaci systému a průtok dále neklesá, viz. (8.44), srovnej s Obr. 9.5. Tudíž průtok krve se ustálí na hodnotě přibližně rovné

$$J_{1,TIT} = OP^7 J_{blood} = 0.898^7 J_{blood} = 0.471 J_{blood} \quad (9.15)$$

a dále již neklesá. Dochází k relaxaci s relaxačním časem, jehož přibližnou velikost odhadneme $t_{ART} = \tau_R + 5 \div 10 \text{ s} \doteq 30 \text{ s}$. Pak podle vztahu (8.48) dochází k nárůstu průtoku

$$J_1 = J_{blood} - (J_{blood} - J_{1,TIT}) \exp\left(-\frac{t}{\tau_{ART}}\right) = J_{blood} \left\{ 1 - (1 - 0.471) \exp\left(-\frac{30}{30}\right) \right\} = 0.805 J_{blood} \quad (9.16)$$

Druhý titrační krok probíhá obdobně s relaxačními časy odpovídající uvedeným hodnotám tlaků PIP a $PEEP$, viz Tab. 9.1 a Obr. 9.6, tj.

$$\begin{aligned} J_{2,TIT} &= J_1 OP^7 = J_1 \left\{ 1 - \left[\exp\left(-\frac{2}{22}\right) - \exp\left(-\frac{2 \cdot 22 + 2 \cdot 15.5}{15.5 \cdot 22}\right) \right] \right\}^7 \\ &= J_1 (1 - 0.913 + 0.802)^7 = 0.441 J_1 \end{aligned} \quad (9.17)$$

Po dosažení do vztahu pro relaxaci (9.16) dostáváme

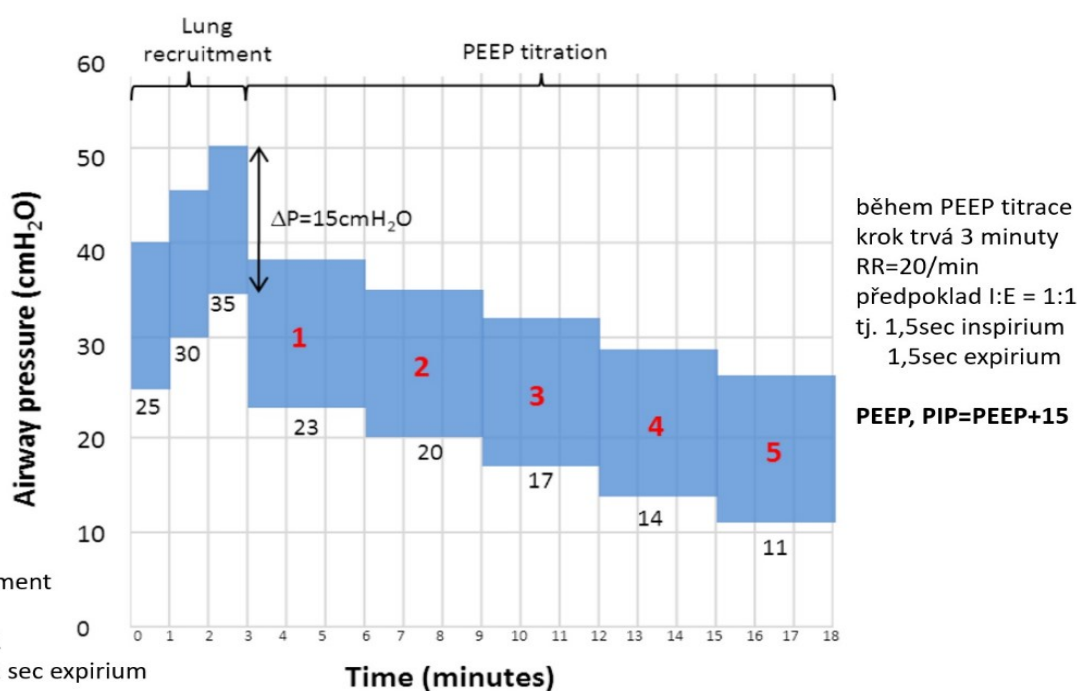
$$J_2 = J_{blood} - (J_{blood} - J_{2, TIT}) \exp\left(-\frac{t}{\tau_{ART}}\right) = J_{blood} \left\{1 - (1 - 0.441) \exp\left(-\frac{30}{30}\right)\right\} = 0.794 J_{blood} \quad (9.18)$$

Stejným postupem vyhodnotíme 3. titrační segment

$$J_{3, TIT} = J_2 0.879^7 = 0.406 J_2 \quad (9.19)$$

$$J_3 = J_{blood} - (J_{blood} - J_{3, TIT}) \exp\left(-\frac{t}{\tau_{ART}}\right) = J_{blood} \left\{1 - (1 - 0.406) \exp\left(-\frac{30}{30}\right)\right\} = 0.781 J_{blood} \quad (9.20)$$

ART trial



během Lung recruitment
krok trvá 1 minutu
RR=15/min, I:E = 1:1
tj. 2sec inspirium / 2 sec expirium

během PEEP titrace
krok trvá 3 minuty
RR=20/min
předpoklad I:E = 1:1
tj. 1,5sec inspirium
1,5sec expirium
PEEP, PIP=PEEP+15

Obrázek 9.6 RM prováděný během ART-trial

Během části „Lung recruitment“ dojde k poklesu průtoku krve na 78% původní hodnoty, viz Tab. 9.1. Relaxační časy odpovídají Obr. 8.9 - modrá čára

Titrační segment	PIP cmH ₂ O	t_{PIP} [s]	$PEEP$ cmH ₂ O	t_{PEEP} [s]	τ_{CPIP} [s] vztah (8.39) τ_{RPEEP} [s] Obr.8.9	t_{TIT} [s]	N_{PIP}	OP vztahy (8.51),(8.55) (9.17)
1	40	2	25	2	17 25.5	60	7	0.471
Relaxace $t = 30$ s $\tau_{ART} = 30$ s								0.805
2	45	2	30	2	15.5 22	60	7	0.441
Relaxace $t = 30$ s $\tau_{ART} = 30$ s								0.794
3	50	2	35	2	13.5 19.5	60	7	0.406
Relaxace $t = 30$ s $\tau_{ART} = 30$ s								0.781

Tabulka 9.1 RM během ART trial, viz Obr. 9.6, poklesl průtok krve plicemi na 78% původní hodnoty.

Průtok se bude v krocích PEEP titrace tj. segmentech 1 až 5 viz. Obr. 9.6 postupně zvyšovat a bude směřovat k počáteční hodnotě.

10. Závěr

Při hledání optimálního RM samozřejmě hraje roli nejenom minimalizace ovlivnění hemodynamiky pacienta, ale i dopad na oxygenaci pacienta. V této práci jsme se zabývali modelováním hemodynamického dopadu na oběh a nehodnotili jsme tento druhý zásadní aspekt, pro který se RM provádějí, tj. účinnost jednotlivých typů RM na oxygenaci a potenci znovu provzdušnění plicního parenchymu.

Cílem práce bylo srovnání hemodynamického ovlivnění jednotlivých RM a vytvoření biomechanického modelu, kterým by se dali popsat jednotlivé RM a následně simulovat ovlivnění oběhu pacientů.

Výsledky simulací na biomechanickém modelu ukazují, že hemodynamicky nejzávažnější dopad má RM typu Sustain Inflation, kdy vysoký přetlak limituje průtok krve na 5 % výchozího stavu. Podobně závažný hemodynamický dopad má technika PVtool, která limituje průtok na 6 % výchozího stavu.

V klinické praxi námi používaná technika PCV-RM vykazuje po nástupu autoregulace pokles průtoku na 57 % výchozího stavu, pokud je zachován poměr času nádechu a výdechu I:E na 1:2. Pokud se zkrátí relaxační čas prodloužením času nádechu a poměr I:E se změní na 1:1 vede to k poklesu na 53 % výchozího stavu.

Schodovitý RM prováděný u ART trial má, přes vysoké používané tlaky, simulované snížení iniciálního průtoku na 78 %, což je hemodynamicky méně zatěžující proti skokovému navýšení během PCV-RM. Je to dané postupným schodovitým vzestupem, jak bylo ukázáno i uvedeným biomechanickým modelem.

ARDS není jednotné onemocnění, je to komplexní syndrom a jeho modelování je vždy zjednodušené a nemůže zahrnout všechny aspekty lidského ARDS. Námi vyvinutý a optimalizovaný animální model ARDS má jistě své limity a v celé práci byly hodnoty z animálního modelu na praseti považovány za identické chování lidského ARDS, což dozajisté nemusí přesně odpovídat.

Zjištěné výsledky ze simulačního modelu odpovídají nejen datům z experimentálního animálního modelu ARDS, ale i klinické praxi ventilace pacientů s ARDS. Dozajisté by se měly získaná data a hodnoty korelovat i s daty u lidských pacientů s ARDS.

Model zjednodušeně popisuje a simuluje zásadní aspekt zvýšeného tlaku v dýchacích cestách, tj. uzavření kapilárního řečiště, ale nebere v úvahu komplexní dopad změn tlakových poměrů v hrudníku, problém interakce ventilace a hemodynamiky je jistě komplexnější.

Naším dalším cílem by bylo vyvinutí stabilního modelu přetížení pravé komory (titrovatelné plicní hypertenze, akutního cor pulmonale) a ověření zjištěných hemodynamických dopadů při podmínkách přetížení pravé komory a optimalizování RM při těchto podmínkách.

Literatura:

- 1) Amato MB, Meade MO, Slutsky AS et. al, Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome, *N Engl J Med* 2015; 372:747-755
- 2) Arnal JM, Paquet J, Wysocki M, Demory D, Donati S, Granier I, Corno G, Durand-Gasselín J, Optimal duration of a sustained inflation recruitment maneuver in ARDS patients. *Intensive Care Med.* 2011; Oct; 37(10):1588-94
- 3) ART Investigators. Rationale, study design, and analysis plan of the Alveolar Recruitment for ARDS Trial (ART): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2012; 13: 153
- 4) Ashbaugh D.G: Acute respiratory distress syndrom, *Lancet* 1967; 12: 319-323
- 5) Badet M, Bayle F, Richard JC, Guérin C. Comparison of Optimal Positive End-Expiratory Pressure and Recruitment Maneuvers During Lung-Protective Mechanical Ventilation in Patients with Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome, *Respiratory Care* Jul 2009; 54 (7) 847-854
- 6) Ballard-Croft C, Wang D, Sumpter LR, Zhou X, Zwischenberger JB: Large-animal models of acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1331-9
- 7) Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016; 315(8):788–800
- 8) Bellardine Black CL, Hoffman AM, Tsai LW, Ingenito EP, Suki B, Kaczka DW, Simon BA, Lutchen KR: Relationship between dynamic respiratory mechanics and disease heterogeneity in sheep lavage injury. *Crit Care Med* 2007; 35: 870–878
- 9) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R: The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149: 818-824
- 10) Borges B et al, Reversibility of Lung Collapse and Hypoxemia in Early Acute Respiratory Distress Syndrome, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; Vol 174., 268-278
- 11) Brdčka M., Samek, L., Sopko, B.: *Mechanika kontinua*. Praha: Academia, 2005; ISBN 80-200-1344-X
- 12) Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2010; 303(9): 865–873
- 13) Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A., Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 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* 2000; 342:1301-1308.
- 14) Brower RG, Morris A, MacIntyre N, et al.: Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 2003, 31:2592–2597
- 15) Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004 Jul 22;351(4):327-36
- 16) Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 318(14): 1335–1345
- 17) Constantin JM, Jaber S, Futier E, et al. Respiratory effects of different recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2008;12(2): R50.
- 18) Constantin JM, Godet T, Jabaudon M, Bazin JE, Futier E. Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med.* 2017;5(14):290

- 19) Cortes-Puentes GA, Oeckler RA, Marini JJ. Physiology-guided management of hemodynamics in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med.* 2018;6(18):353
- 20) Dostál P. Konvenční umělá plicní ventilace u ARDS, in Máca Jan a kol.: ARDS v klinické praxi, Praha: Maxdorf (Jessenius), 2015.: ISBN 978-80-7345-447-0
- 21) Dostál P. a kol. Základy umělé plicní ventilace, Maxdorf 2018, ISBN: 978-80-7345-562-0
- 22) Dostálová V, Dostál P. Syndrom akutní dechové tísně. *Vnitr Lek.* 2019 Spring;65(3):193-203
- 23) Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary Atelectasis: A Pathogenic Perioperative Entity. *Anesthesiology* 2005;102(4):838-854
- 24) Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1159-64.
- 25) Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178: 1156–63.
- 26) Feher J.: Quantitative Human Physiology, An Introduction, Academic Press 2012 ISBN 978-0-12-382163-8
- 27) Feihl F, Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part I: basic concepts. *Intensive Care Med.* 2009; Jan;35(1):45-54
- 28) Feihl F, Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part II: practical implications in critical care. *Intensive Care Med.* 2009; Feb;35(2):198-205
- 29) Fuchs JR, Kaviani A, Watson K, Thompson J, Wilson JM, Fauza DO: Intratracheal pulmonary ventilation improves gas Exchange during laparoscopy in a pediatric lung injury model. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 22–25,
- 30) Gattinoni L, Chiumello D, Carlesso E, Valenza F. Bench-to-bedside review: chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care.* 2004; 8(5):350–355.
- 31) Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med.* 2005;31(6):776-84.
- 32) Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med* 2016; 42:1567-75
- 33) Haitsma JJ, Lachmann RA, Lachmann B. Open lung in ARDS. *Acta Pharmacol Sin.* 2003; 24:1304–7.
- 34) Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2011;15(3): R133.
- 35) Hodgson C, Goligher EC, Young ME, et al. Recruitment manoeuvres for adults with acute respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):
- 36) Hodgson C, Cooper DJ, Arabi Y et al. Permissive Hypercapnia, Alveolar Recruitment and Low Airway Pressure (PHARLAP): a protocol for a phase 2 trial in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Resusc* 2018; 20 (2): 139-149
- 37) Huang W., Yen, M. R.T., Zhou Q.: Analysis of Human Pulmonary Circulation: A Bioengineering Approach, In An Introductory Text To Bioengineering, Editors: Shu Chien, Peter C Y Chen, Y C Fung, World Scientific Publishing Co, N.J, 2008, ISBN-13 978-981-270-793-2
- 38) Iannuzzi M, Different patterns of lung recruitment maneuvers in primary acute respiratory distress syndrome: effects on oxygenation and central hemodynamics, *Minerva Anesthesiol.* 2010; 76(9): 692-8
- 39) Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, Koh Y, Soler JA, Martínez D, Hernández M, Tucci M, Borges JB, Lubillo S, Santos A, Araujo JB, Amato MB, Suárez-Sipmann F; Open Lung Approach Network, Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2016; 44(1):32-42.
- 40) Kirmse M, Fujino Y, Hess D, Kacmarek RM: Positive end-expiratory pressure improves gas exchange and pulmonary mechanics during partial liquid ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1550–1556

- 41) Kittnar O. a kol. Lékařská fyziologie, Grada 2011, ISBN: 978-80-247-3068-4
- 42) Kobayashi H, Tanaka N, Winkler M, Zapol WM: Combined effects of NO inhalation and intravenous PGF2 alpha on pulmonary circulation and gas exchange in an ovine ARDS model. *Intensive Care Med* 1996; 22: 656–663
- 43) Kloot TE, Blanch L, Melyne Youngblood A, Weinert C, Adams AB, Marini JJ, Shapiro RS, Nahum A: Recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury: effect on lung volume and gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 1485–94
- 44) Kumar A, Pontoppidan H, Falke KJ, Wilson RS, Laver MB. Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1973 Jul-Aug;1(4):181-6
- 45) Lai-Fook S. J, Hyatt R. E.: Effects of age on elastic moduli of human lungs, *J Appl Physiol* 2000, 89: 163–168
- 46) Lachmann B., Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med*. 1992; 18(6):319-21
- 47) Lachmann B, Robertson B, Vogel J.: In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 231–236
- 48) Lethvall S, Lindgren S, Lundin S, Stenqvist O: Tracheal double-lumen ventilation attenuates hypercapnia and respiratory acidosis in lung injured pigs. *Intensive Care Med* 2004; 30: 686–692
- 49) Lim SC, Adams AB, Simonson DA, Dries DJ, Broccard AF, Hotchkiss JR, Marini JJ. Transient hemodynamic effects of recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury. *Crit Care Med*. 2004 Dec; 32(12): 2378-84
- 50) Máca Jan a kol.: ARDS v klinické praxi, Praha: Maxdorf (Jessenius), 2015.: ISBN 978-80-7345-447-0
- 51) Marini JJ, Jaber S. Dynamic predictors of VILI risk: beyond the driving pressure. *Intensive Care Med* 2016; 42:1597-600
- 52) Maršík, F.: Šíření vln a nelineární jevy v disipativních systémech. Vysoká škola báňská, Technická univerzita Ostrava, 2014, ISBN 978-80-248-3668-3
- 53) Matute-Bello G, Frevert Cw, Martin TR: Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 295: 379-99
- 54) Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation Strategy Using Low Tidal Volumes, Recruitment Maneuvers, and High Positive End-Expiratory Pressure for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial *JAMA*. 2008;299(6):637–645
- 55) Mercat A, Richard JM, Vielle B, et al. Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008; 299(6):646–655
- 56) Musch G, Harris RS, Vidal Melo MF, O'neill KR, Layfield JD, Winkler T, Venegas JG: Mechanism by which a sustained inflation can worsen oxygenation in acute lung injury. *Anesthesiology* 2004;100: 323–330
- 57) Otáhal M, Mlček M, Vítková I, Kittnar O. A novel experimental model of acute respiratory distress syndrome in pig. *Physiol Res*. 2016 Dec 22;65 (Supplementum 5):S643-S651.
- 58) Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 1993; 21:131-43
- 59) Pelosi P, D'onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capellozzi VL, Barbas CS, Chiaranda M, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different, *Eur Respir J Suppl* 2003; 42: 48-56
- 60) Pelosi P, Gama de Abreu M, Rocco PR. New and conventional strategies for lung recruitment in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2010;14(2):210.
- 61) Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS.: ARDS Definition Task Force, Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33
- 62) Rezoagli E, Fumagalli R, Bellani G. Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2017;5(14):282

- 63) Riva et al.: Recruitment maneuver in pulmonary and extrapulmonary experimental acute lung injury. *Crit Care Med*. 2008 Jun;36(6):1900-8
- 64) Riva DR, Contador RS, Baez-Garcia CS, Xisto DG, Cagido VR, Martini SV, Morales MM, Rocco PR, Faffe DS, Zin WA. Recruitment maneuver: RAMP versus CPAP pressure profile in a model of acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009 Oct 31;169(1):62-8
- 65) Rzezinski AF, et al. Prolonged recruitment manoeuvre improves lung function with less ultrastructural damage in experimental mild acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009 Dec 31;169(3):271-81
- 66) Santos RS, Silva PL, Pelosi P, Rocco PR. Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome: The safe way is the best way. *World J Crit Care Med*. 2015;4(4):278–286
- 67) Sipmann FS, Santos A, Tusman G. Heart-lung interactions in acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, detection and management strategies. *Ann Transl Med*. 2018;6(2):27.
- 68) Schuster DP: ARDS clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149: 245-60
- 69) Steimback PW, Oliveira GP, Rzezinski AF, et al.: Effects of frequency and inspiratory plateau pressure during recruitment manoeuvres on lung and distal organs in acute lung injury. *Intensive Care Med* 2009, 35:1120–1128
- 70) Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Slutsky AS et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99: 944-52
- 71) Umbrello M, Formenti P, Bolgiaghi L, Chiumello D. Current Concepts of ARDS: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2016;18(1):64
- 72) Unekawaa M., Tomitaa M., Tomitaa Y., Toriumia H., Miyakib K., Suzukia N.: RBC velocities in single capillaries of mouse and rat brains are the same, despite 10-fold difference in body size, *Brain Research* 2010; Volume 1320,12, 69-73
- 73) Villagr a A, Ochagav a A, Vatua S, Murias G, Del Mar Fern andez M, Lopez Aguilar J, Fern andez R, Blanch L., Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):165-70
- 74) Villar, Jesus & Blanco, Jesus & M. Kacmarek, Robert. Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2016, 22:1–6
- 75) Wang HM, Bodenstein M, Markstaller K: Overview of the pathology of three widely used animal models of acute lung injury. *Eur Surg Res* 2008; 40: 305-16
- 76) Ware LB, Matthay MA, The acute respiratory distress syndrome, *N Engl J Med* 2000; 342:1334-1349
- 77) Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura  EA, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 318(14): 1335–1345
- 78) Zick G, Frerichs I, Schadler D, Schmitz G, Pulletz S, Cavus E, Wachtler F, Scholz J, Weiler N: Oxygenation effect of interventional lung assist in a lavage model of acute lung injury: a prospective experimental study. *Crit Care* 2006; 10: R56

Seznam nejpoužívanějších symbolů a zkratk:

- η – viskozita
 σ – Poissonova konstanta
 τ_C – relaxační čas uzavírání krevního řečiště čas
 τ_R – relaxační čas zpětného otevírání krevního řečiště
 A – průřez
 ABP (Arterial Blood Pressure) – arteriální tlak
 ALI (Acute Lung Injury) – akutní plicní postižení, lehčí forma ARDS
 ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom) – syndrom akutního respiračního selhání
 ASV (Adaptive Support Ventilation) - adektivní podpurná ventilace, poloautomatický režim UVP odvozený od tlakově řízené / podporované ventilace
 B – parametr elasticity
 C (Compliance) – poddajnost
 C_{stat} – statická plicní poddajnost
 C_{dyn} – dynamická plicní poddajnost
 CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) – kontinuální aplikace přetlaku v dýchacích cestách
 CO (Cardiac Output) - srdeční výdej (L/min)
 CVP (Central Venous Pressure) – centrální žilní tlak
 DIC (diffuse Intravascular Coagulation) - diseminované intravaskulární koagulace
 DAD (Diffuse Alveolar Damage) – difúzní alveolární poškození
 EBM (Evidence Based Medicine) – medicína založená na důkazech
 E_w - elastance hrudní stěny
 E_L - elastancí plíce
 $etCO_2$ (end-tidal CO_2) – koncentrace oxidu uhličitého na konci výdechu
 E - Youngův modul
 E_{tot} – celková elastance
 EELV (Eend-Expiratory Lung Volume) – objem plic na konci výdechu
 FiO_2 (Fraction of inspired Oxygen) – koncentrace kyslíku ve vdechované směsi plynů
 FRC (Functional Residual Capacity) – funkční reziduální kapacita plic
 HR (Heart Rate) - tepová frekvence srdce
 IBP (Invasive Blood Pressure) – invazivně měřený arteriální tlak
 ICU (Intensive Care Unit) – jednotka intenzivní péče
 I:E – poměr času nádechu a výdechu (inspiri a expiria)
 IV, i.v. – intravenozní
 IVC (Inferior Vena Cava) – dolní dutá žíla
 J_{blood} – tok krve
 L - délka
 LAV – lavage, výplach
 LPS – lipopolysacharid
 LA (Left Atrium) – levá síň
 LV (Left Ventricle) – levá srdeční komora
 K - objemová stlačitelnost
 MAP (Mean Artery Pressure) – střední arteriální tlak
 MPAP (Mean Pulmonary Artery Pressure) – střední tlak v plicní arterii
 mP_{AW} – střední tlak v dýchacích cestách
 MV (Minute Ventilation) - minutová ventilace (ml/min)
 OAI (Oleic Acid Injection) - intravenozní infuze olejové kyseliny
 OLA (Open Lung Approach) – koncept otevřené plíce
 Δp – driving pressure – tlakový rozdíl
 P_a, p_a - intraalveolární tlak

PA (Pulmonary Artery) – plicnice, arteria pulmonalis
 paO_2/FiO_2 – Horowitzův index, poměr parciálního tlaku kyslíku v krvi vůči inspirované frakci
 paO_2 (partial pressure of O_2) – parciální tlak kyslíku
 PAP (Pulmonary Artery Pressure) – tlak v plicní arterii
 P_{ar} – tlak v plicní arteriole
 P_v – tlak v plicní venule
 P_{aw} – tlak v dýchacích cestách
 PBW (Predictive Body Weight) – odhadovaná tělesná hmotnost
 p_c - tlak v kapilárách
 PCV (Pressure Control Ventilation) – umělá plicní ventilace definovaná změnou tlaku
 PCV – RM (Pressure Control Ventilation - Recruitment Maneuver) – otevírací manévr tlakovou ventilací
 PEEP (Positive End Expiration Pressure) – pozitivní tlak na konci expira
 PIP (Peak Inspiratory Pressure) – vrcholový inspirační tlak
 PEEP – positive endexpiratory
 P_{mean} (mean airway pressure) – střední tlak v dýchacích cestách
 PMN – polymorfonukleáry = neutrofilní granulocyty, skupina bílých krvinek schopná fagocytozy
 PK – pravá komora
 P_{pl} – intrapleurální tlak
 P_{pla} (plateau pressure) – plato tlak, tlak v dýchacích cestách na konci inspirační pauzy
 PPV (Positive Pressure Ventilation) – umělá plicní ventilace vedená pozitivním přetlakem
 P_{tp} – transpulmonální tlak
 P_{TM} – transmuralní tlak
 PV (Pulmonary Vein) – plicní žíla
 PVtool – technika otevíracího manévru postupným nárůstem přetlaku
 PVR (Pulmonary Vascular Resistance) – plicní vaskulární rezistence
 Q – perfúze
 RA (Right Atrium) – pravá síň
 RBC (Red Blood Cell) – červené krvinky
 RM (Recruitment Maneuver) – otevírací manévr
 RV (Right Ventricle) – pravá komora
 RR (Respiratory Rate) – dechová frekvence
 SI-RM (Sustain Inflation) – technika otevíracího manévru přechodnou aplikací vysokého tlaku
 SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) - syndromu systémové zánětlivé reakce
 SpO_2 – saturace krve kyslíkem
 SV (Stroke Volume) – objem krve vypuzené jedním srdečním stahem
 t_i - čas inspiria, nádechu
 t_e - čas expira, výdechu
 TIVA (Total Intravenous Anesthesia) - totální intravenózní anestezie
 $TNF-\alpha$ (tumor necrosis factor α) - faktor nádorové nekrózy α
 TLC (Total Lung Capacity) - celková plicní kapacita
 TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury) – akutní poškození plic způsobené mnohočetnými transfúzními přípravky
 UPV – umělá plicní ventilace
 VILI (Ventilator Induced Lung Injury) – plicní poškození vyvolané umělou plicní ventilací
 VA – minutová alveolární ventilace (L/min)
 v_c – rychlost proudění krve v kapilárách
 VCV (Volume Control Ventilation) – umělá plicní ventilace definovaným objemem
 VILI (Ventilator Induced Lung Injury) – poškození plic umělou plicní ventilací
 V/Q – ventilačně-perfúzní poměr
 V_t (Volume tidal) – jednotlivý dechový objem
 Y – průtok