

Univerzita Karlova  
1. lékařská fakulta



UNIVERZITA KARLOVA  
1. lékařská fakulta

MUDr. Mikuláš Mlček, PhD.

# Individualizovaná patofyziologie kritických stavů oběhu a oběhových podpor

## Individualized Patophysiology of Critical Hemodynamics and Hemodynamic Support

Habilitační práce

Praha, 2023







*Všem, kteří to se mnou vydrželi, patří nesmírný obdiv a díky.*

*Churwalden, 2023*



## Obsah

1.	Abstrakt.....	4
	Abstract.....	5
2.	Úvod do problematiky.....	6
3.	Cíle práce.....	11
4.	Metody.....	13
5.	Výsledky.....	16
5.1.	Fyziologie.....	19
5.2.	mCPR Hemodynamika, orgánová a tkáňová perfuse.....	23
5.2.1.	Studie mCPR1: Vliv polohy na kvalitu resuscitace.....	24
5.2.2.	Studie mCPR2: Vliv CPR na intrakraniální tlak.....	34
5.2.3.	Studie mCPR3. Systémová vs. orgánová hemodynamika během mCPR.....	36
	Shrnutí kapitoly mCPR.....	48
5.3.	eCPR ECMO.....	51
5.3.1.	Studie eCPR1: ECMO u refrakterní zástavy.....	52
5.3.2.	Studie eCPR 2: LV loading in eCPR.....	57
5.3.3.	Studie eCPR 3: Rescue eCPR.....	63
	Shrnutí kapitoly eCPR.....	66
	<i>Opti-mCPR/eCPR Protocol</i> .....	69
5.4.	Srdeční práce a un/loading levé komory.....	71
5.4.1.	CS-ECMO1 a CS-ECMO2 – LV Unloading.....	73
5.4.2.	Individualizovaná patofyziologie.....	80
	Diskuse kapitoly srdeční práce a unloading.....	89
	<i>Opti VA-ECMO Management</i> .....	92
6.	Shrnutí práce.....	96
	Shrnutí poznatků.....	96
	Limitace.....	98
	Reciproční translační výzkum.....	99
	Závěr.....	101
	Použité zkratky.....	102
	Literatura.....	103
	Přílohy - Originální práce LV Unloading.....	108

# 1. Abstrakt

Práce shrnuje výsledky celkem osmi studií našeho dlouhodobého translačního výzkumu zaměřeného na patofyziologii kardiogenního šoku a srdeční zástavy v podmínkách kardiopulmonální resuscitace a/nebo zavedení systému mechanické hemodynamické podpory. Tematicky se věnujeme třem oblastem: mCPR – mechanická kardiopulmonální resuscitace; eCPR – extrakorporální resuscitace; a CS-ECMO – veno-arteriální extrakorporální membránová oxygenace (VA-ECMO) u kardiogenního šoku.

## Cíle

Cílem jednotlivých prací bylo: i. posoudit vztah makrocirkulace a mikrocirkulace v podmínkách CRP a ECMO; ii. ověřit možnosti real-time monitorování efektu mCPR a eCPR na orgánové úrovni a identifikovat parametry pro predikci úspěchu defibrilace; iii. podrobněji prozkoumat přetížení levé komory (*LV loading*) hemodynamickou podporou VA-ECMO: zejména podmínky vzniku, monitorování a unloading; iv. Porovnat vliv vybraných metod pro *LV unloading* u kardiogenního šoku: odsávání kanylou v plicnici (PALVU), balónová atriální septostomie (BAS) a transaortální čerpadlo; v. posoudit vliv polohy head-up tilt během anestezie a během mCPR.

Cílem systematického výzkumu je zavést individualizovanou analýzu patofyziologie konkrétních jedinců a jejich odpovědí na terapeutické intervence, které by mohly tvořit základ nástrojů pro personalizovanou medicínu.

## Metody

Experimenty na velkém biomodelu (prase domácí, typicky 55 kg) v celkové anestezii a extensivním real-time monitorováním fyziologických funkcí, zejména hemodynamiky, elektrofyziologie, a plicní mebbbchaniky, intermitentně vnitřního prostředí (astrup). Modelované stavy: komorová fibrilace; kardiogenní šok indukovaný koronární ischemií nebo globální hypoxií<sup>1</sup>. Některé experimentální výsledky jsme porovnávali s výsledky simulací validovaného matematického hemodynamického modelu<sup>2</sup>.

## Výsledky

i. makrocirkulace vs. mikrocirkulace: i při hypotensi ~40mmHg jsme u CPR i CS-ECMO v řadě případů zaznamenali překvapivě zachované parametry makrocirkulace klíčových orgánů; ii. Pro tkáňový monitoring efektu CPR má výraznou výpovědní hodnotu periferní oximetrie a elektrická fibrilační aktivita (AMSA). Oba parametry doplněné o hladinu kalia mají až 100% pozitivní i negativní predikční hodnotu pro obnovení rytmu; iii. *LV loading* se u eCPR vyskytuje ve 33-77% případů (dle podmínek zástavy) a snižuje úspěšnost defibrilace. iv. Průměrný *LV unloading* efekt jednotlivých sledovaných metod byl 10%, 22% a 35% snížení práce komory. Klíčovým parametrem pro *LV unloading* je kontrola afterload, typicky systémového tlaku; v. poloha head-up tilt není tolerována během anestezie ani mCPR – prohlubuje už tak kritické snížení preload. Ve všech studiích jsme zaznamenali výraznou interindividuální heterogenitu v odpovědích jednotlivých organismů. Pro interpretaci individuálních reakcí jsme s výhodou využili matematické modelování.

## Shrnutí

Kontinuální monitorování, systémová a individualizovaná analýza a využití modelování jsou dobře aplikovatelné metody pro rozvoj personalizované medicíny. Na jejich základě jsme navrhli optimalizaci protokolů pro CPR a CS-ECMO (Opti-CPR, Opti-ECMO).



# Abstract

## Individualized Pathophysiology of Critical Hemodynamics and Hemodynamic Support

We summarize the results of a total of eight studies of our long-term translational research focused on the pathophysiology of cardiogenic shock and cardiac arrest in conditions of cardiopulmonary resuscitation and/or with the mechanical hemodynamic support system. Thematically, we focus on three areas: mCPR – mechanical cardiopulmonary resuscitation; eCPR – extracorporeal resuscitation; and CS-ECMO – veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) in cardiogenic shock.

### Objectives

The aim of the *individual studies* was: i. to assess the relationship between macrocirculation and microcirculation in CPR and ECMO conditions; ii. verify the possibilities of real-time monitoring of mCPR and eCPR effect at the organ level and identify parameters for predicting the success of defibrillation; iii. to investigate left ventricular overload (LV loading) with VA-ECMO hemodynamic support in more detail: especially conditions of origin, monitoring and unloading; iv. To compare the effect of selected methods for LV unloading in cardiogenic shock: pulmonary artery cannula drainage (PALVU); balloon atrial septostomy (BAS) and; transaortic pump; v. assess the effect of the head-up tilt position during anesthesia and during mCPR.

The goal of *systematic research* is to introduce an individualized analysis of the pathophysiology of specific individuals and their responses to therapeutic interventions, which could form the basis of tools for personalized medicine.

### Methods

Experiments on a large biomodel (domestic pig, 55 kg) under general anesthesia and extensive real-time monitoring of physiology, especially hemodynamics, electrophysiology, and pulmonary mechanics, and the internal environment (astrup, intermittently). Modeled conditions: ventricular fibrillation; cardiogenic shock induced by coronary ischemia or global hypoxia<sup>1</sup>. We compared some experimental results with simulation results of a validated mathematical hemodynamic model<sup>2</sup>.

### Results

i. macrocirculation vs. microcirculation: even with hypotension of ~40mmHg, microcirculation parameters of key organs in both CPR and CS-ECMO were surprisingly preserved in a number of cases; ii. Peripheral oximetry and electrical fibrillation activity (AMSA) carry significant information regarding the effect of CPR on tissue perfusion. Both parameters supplemented with potassium level have up to 100% positive and negative predictive value for restoration of spontaneous rhythm; iii. LV loading occurs in eCPR in 33-77% of cases (depending on arrest conditions) and reduces defibrillation success. iv. The average *LV unloading* effect of the selected methods was 10%, 22% and 35% reduction in the LV work. A key parameter for *LV unloading* to control the afterload, typically systemic pressure; v. the head-up tilt position is NOT tolerated during anesthesia or mCPR and it worsens already critical preload reduction typical for mCPR.

In all studies, we noted significant inter-individual heterogeneity in the responses of individual subjects. For the interpretation of individual reactions, we advantageously used mathematical modeling.

### Summary

Continuous monitoring, systemic and individualized analysis and the use of modeling are well applicable methods for the development of personalized medicine, based on which we proposed the optimization of CPR and CS-ECMO protocols (Opti-CPR, Opti-ECMO).

## 2. Úvod do problematiky

Náš výzkum je zaměřen na patofyziologii akutních forem těžkého srdečního selhání u dospělých, které vyžadují zavedení systému mechanické srdeční podpory a na kardiopulmonální resuscitaci<sup>3</sup>. Nejčastější příčinou je kardiogenní šok koronární etiologie. Jde tedy o stavy, které znamenají bezprostřední ohrožení života. Významná část postižených přitom může být v jinak relativně dobrém stavu a pokud se podaří zvládnout kardiální problém, mohou mít perspektivu přežití i desítky let. Přes významné a dlouhodobé úsilí o rozvoj diagnostiky i farmakologické a nefarmakologické léčby je zde mortalita dlouhodobě velmi vysoká, rámcově kolem 50%, a i v posledním desetiletí se snižuje se jen pomalu<sup>4-6</sup>.

Příčin takto neuspokojivého stavu je řada<sup>7</sup>. Jde o stavy velmi nestabilní, vyžadující velmi rychlé rozhodování a neustále reakce na významné změny, které časem vedou k multiorgánovému selhání<sup>5, 8, 9</sup>. Úvodní diagnostika a monitoring léčby je často postavená na hodnocení tlaku perfuse<sup>10-12</sup>. Ani nejmodernější diagnostické systémy ale zatím neposkytují přehledně dostatek kontinuálních informací pro sledování komplexní patofyziologie<sup>13</sup>. Ta mj. zahrnuje otázky výkonu a zatížení kompromitovaného myokardu (preload, afterload, koronární perfuse a stenosis, poměr dodávky a spotřeby kyslíku)<sup>14, 15</sup>; otázky kontroly perfuse a mikrocirkulace (tedy kontrola krevního tlaku, cévní a plicní resistance a náplně krevního řečiště, adekvátnosti regionální perfuse)<sup>16-18</sup>; funkční a biochemický monitoring klíčových orgánů (EEG<sup>19</sup>, srdeční výdej<sup>20</sup>, diuresa a složení moči<sup>21</sup>, orgánově specifické enzymy a markery<sup>22</sup>); plicní patofyziologie dodávky a výměny dýchacích plynů (plicní edém, poruchy difuze, perfuse, zkratky, ventilačně-perfusní nepoměr)<sup>23</sup>; otázky stability vnitřního prostředí, zejm. rozvoj anaerobního metabolismu, iontové dysbalance, metabolismus laktátu<sup>24</sup>, pH a další; bilance a přesuny tekutin<sup>16</sup>. V případě neuspokojivého vývoje, a také v důsledku kontaktu s cizím povrchem ECMO okruhu<sup>25</sup>, dochází k rozvoji systémové reakce a multiorgánového selhání<sup>26</sup> a patofyziologie i řešení se dále mnohonásobně komplikují. Řadu výše zmíněných parametrů dnes lze monitorovat, ale jednak je sledování obvykle jen incidentální, a především chybí přehledný, integrující pohled, který by významně zjednodušoval hodnocení a rozhodování v klinickém provozu<sup>27, 28</sup>.

### *Integrace*

Teoretické znalosti, které poskytuje odborná literatura, jsou půzně rozsáhlé pro každou z uvedených oblastí. Vycházejí ze základního a aplikovaného výzkumu i z klinických pozorování, popisují děje od molekulární po multiorgánovou úroveň. Jejich praktické, tedy klinické „bedside“ použití je ale velmi nesnadné<sup>28</sup>. Jedním z problémů je například integrace jednotlivých poznatků do provázaného celku, jímž organismus je<sup>2</sup>. Dále poměrně omezený rozsah podmínek, za kterých jsou data získána – s tím souvisí častá obtížnost jejich extrapolace do dalších situací<sup>6, 29</sup>. Nebo nemožnost kvantitativního hodnocení a predikce vývoje konkrétní situace u konkrétního pacienta. Přitom klinické rozhodování musí být individuální, kvantitativní, dosti často opakovatelné, a nezdědka rychlé<sup>27</sup>.

Pro ilustraci uvedme příklad z problematiky snižování práce selhávající levé komory (LV *unloading*) v situaci, kdy je čerpací činnost podporována mimotělním čerpadlem, což ale pro selhávající současně představuje zvýšený afterload, proti kterému může komora ještě více selhávat<sup>30</sup>. Typický terapeutický cíl je snížení preload (end-diastolického objemu) komory<sup>31, 32</sup>. Přesněji však má jít o snížení práce komory (tedy objemu a/nebo tlaku), a ještě přesněji v kontextu rovnováhy dodávky a spotřeby kyslíku myokardem, jako limitního zdroje, pochopitelně s ohledem na dodávku kyslíku a perfusi ostatních orgánů<sup>33, 34</sup>. A ještě dále –

v kontextu biotraumatu, tedy poškozování nebo zotavování tkáně v důsledku nerovnováhy práce, dodávky zdrojů a odvodu metabolitů a toxických vlivů porušené homeostázy (reperfusní poškození) a systémového zánětu. Tím se z úlohy jednoho, poměrně dobře měřitelného parametru (odhad objemu komory echokardiograficky), stává úloha multiparametrická s některými parametry měřitelnými daleko obtížněji.

Jiným příkladem může být hodnocení hemodynamiky na základě nikoliv pouze arteriálního tlaku, ale srdečního výdeje, srdeční kontraktility, volemie, oximetrie periferní, centrální i tkáňové, CO<sub>2</sub> gap a ideálně i s hodnocením funkcí orgánů<sup>20</sup>. Takovýto přístup již začínají nabízet některé pokročilé hemodynamické monitory<sup>35</sup> a jsou základem pro stále častěji zmiňovanou potřebu zavádění postupů **individualizované/personalizované medicíny**<sup>36</sup>.

#### *Individualizace, Personalised Medicine*

Výsledky řady našich studií ukazují na významné individuální rozdíly v patofyziologii selhání oběhu i její dynamice (viz dále v této práci). Přitom pracujeme se zdánlivě velmi homogenními skupinami experimentálních zvířat: vstupně zdravých, stejný věk, pohlaví, plemeno, tekutinová optimalizace, anestezie. V klinických situacích je heterogenita ještě daleko vyšší, např. z důvodů přítomnosti komorbidit. Typickým problémem je, že stávající poznatky jsou získávány tradičními statistickými metodami, které v důsledku omezují, respektive odstraňují informaci o **individuální variabilitě**. Přitom variabilita je pro biologické systémy zcela typická a v řešení konkrétních klinických situací je respektování individuálních odlišností klíčem<sup>37</sup>. Naproti tomu slučování dat z velkých skupin pacientů a center (nutně heterogenních) je důležitým důvodem, proč řada špičkových, randomizovaných, multicentrických, zdlouhavých a nákladných studií, nepřinesla jednoznačně pozitivní výsledky – tedy takové, které potvrdí, že nová intervence je lepší než stávající. Pro příklad zmiňme studie ART<sup>38</sup>, EOLIA<sup>39</sup>, TTM<sup>40</sup>, Prague-OHCA<sup>41</sup>, TTM2<sup>42</sup>, ECMO-CS<sup>29</sup>. Tím není řečeno, že výsledky velkých studií jsou bezcenné. Jsou zdrojem obrovských množství systematicky sebraných dat, unikátních zkušeností a reflexí. A velmi často dávají podněty k subanalýzám, tedy k hodnocení účejí definovaných skupin a parametrů, případně funkčních parametrů a jejich kombinací místo hledání jednotlivé univerzální doporučené hodnoty či postupu. A tyto analýzy subpopulací pak často lépe naznačují, kde by zkoumané postupy mohly být efektivní<sup>43</sup>.

Jsme přesvědčení, že v akutních a kritických situacích, jako je kardiogenní šok a hrozící nebo nastupující multiorgánové selhání, je individualizovaný přístup klíčová (nikoliv snadný). Diagnostické možnosti současné medicíny, rychle rostoucí znalosti, extensivní database výsledků spolu s bezprecedentně se rozvíjejícími metodami biokybernetiky, bioinformatiky a umělé inteligence, a sále rostoucím výkonem výpočetní techniky dovolují realizovat zcela nové paradigma personalizované, (semi)kvantitativní medicíny. Tedy takové, která dovoluje neustále hodnotit aktuální vývoj stavu pacienta, automaticky sledovat vybrané terapeutické cíle, predikovat efekty intervencí, případně i intervence navrhovat. Příkladem takové technologie z oblasti fyziologie oběhu, dýchání a vnitřního prostředí jsou klinicky orientované modely jako Apysia<sup>27</sup> nebo Harvi<sup>44</sup>.

Jak jsme uvedli, specifickým zaměřením našeho výzkumu je rozvoji porozumění patofyziologii selhávajícího oběhu a **interakci organismu s technologiemi pro podporu oběhu**. Různé formy oběhových podpor se stále velmi rychle rozvíjejí a díky technologickému pokroku si stále rychleji hledají nová a širší uplatnění v praxi<sup>45, 46</sup>. Tím generují obrovské množství nových otázek a nároků na porozumění patofyziologickým mechanismům<sup>28</sup>. A na rozdíl od základního výzkumu zaměřeného na principy, akcentují důraz i na kvantitativní porozumění, které je nezbytné pro

translaci poznatků do praxe<sup>47</sup>. Tato situace je velmi ilustrativním příkladem recipročního propojení výzkumu, vývoje, a klinické medicíny a je i rámcem našeho výzkumu.

### Specifika

Studovaná oblast, tedy srdeční selhání, kardiogenní šok a zástava má výrazná specifika<sup>6</sup>. Zde je zde stručně uvedeme a v práci se k nim budeme stále vracet.bbbb

- **Hraniční stavy.** Na hranici a za hranicí kompenzačních mechanismů:
  - o Nastávají pozitivní zpětné vazby a potenciace, které vedou k progresivní, často nečekaně rychlé deregulaci
  - o Přestává platit řada obvyklých patofyziologických předpokladů. Například vztah mikro- a makro-cirkulace, jak zde budeme diskutovat.
- **Dynamika.** Změny v oblasti hemodynamiky (např. změny kontraktility, vaskulární resistance, náplně řečiště) a perfuse a oxygenace tkání mohou být výrazné a velmi rychlé, a tudíž:
  - o Vyžadují neustálou re-evaluaci
  - o Priority se mohou výrazně a opakovaně měnit
- **Integrativní fyziologie**
  - o Selhávání funkcí typicky progreduje na další systémy
  - o Pro navrácení homeostázy je nutné monitorování řady orgánových systémů a regulačních mechanismů.
- **Kvantitativní fyziologie**
  - o Terapeutické intervence i efekt musí být kvantifikovatelné a standardizovatelné
  - o Pro dosažení cílových hodnot nepostačuje znalost principů a trendů
- **Interindividuální variabilita** se u hraničních stavů potencuje:
  - o Při vyčerpání autoregulací mohou mít výrazný efekt i malé rozdíly
  - o Preexistující komorbidity, různé vstupní podmínky nebo různý stupeň zdánlivě podobného selhání mohou znamenat různě rychlý vývoj stavu a toleranci disregulace
  - o Dynamika dějů znesnadňuje srovnání
  - o Často je aplikováno několik intervencí v rychlém sledu, reakce na každou z nich může být individuálně různá
- **Mimotělní oběh.** Výrazně zvyšuje komplexitu a neobvyklou fyziologii, zejména:
  - o Zapojení dalšího, paralelního čerpadla dynamicky ovlivňuje systémový systémovým preload i afterload a tím práci srdce dynamicky zvyšuje (loading) nebo snižuje (unloading). Také mimotělní čerpadlo je obvykle samo alespoň částečně preload a afterload sensitivní
  - o Přidáním dalšího výměníku plynů
  - o Přidáním dalšího systému pro unloading levé komory, pokud je použit (viz samostatná kapitola)

### Důsledky

Z uvedených důvodů, a aby byly získávané znalosti prakticky použitelné, je třeba hledat a rozvíjet metody a postupy, které:

- Umožňují kontinuální multiparametrické monitorování a jeho polo/automatické hodnocení, protože analyzovat objem kontinuálních dat je nad kapacitu i časové možnosti zdravotnického personálu.
- Kvantitativně popisují souvislosti mezi řadou fyziologických parametrů a systémů

- Respektují individuální variabilitu, umí ji hodnotit a interpretovat, jsou tedy připraveny na *personalizovanou medicínu*
- V důsledku poskytují podporu klinického rozhodování

Takovýmto požadavkům vyhovují například matematické modely<sup>2, 44, 48</sup>. Velmi zajímavými příklady jsou hemodynamické modely Aplysia a další. Systém Aplysia dokonce obsahuje průvodce na personalizaci modelu na základě klinicky získaných dat. Přes několik desetiletí vývoje zatím nejsou modely rutinně používány v klinické medicíně, ale tyto principy jsou postupně implementovány do některých přístrojů, jako je automatický ventilátor s algoritmem Intellivent ASV<sup>49</sup> nebo hemodynamický monitor s predikcí hypotenze<sup>35</sup>.

V této práci budeme hledat **souvislosti mezi řadou fyziologických parametrů a systémů** a budeme se snažit identifikovat především takové, které mohou nejvíce přispívat ke kontinuálnímu monitorování a podpoře rozhodování v diagnostice a léčbě komplikovaných hemodynamických stavů. Vlastní rozvoj metod pro hodnocení, modelování, strojové učení a podporu rozhodování ovšem cílem není a zdaleka překračuje naše aktuální možnosti.

Pro úvod a kontext problematiky jednotlivých studovaných modelových stavů odkazujeme na publikované práce (viz dále).



## 3. Cíle práce

Cílem práce je shrnout a *integrovat výsledky* a poznatky z našich studií zaměřených na resuscitaci, srdeční selhání a mimotělní oběhovou podporu ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation). Studie probíhaly ve Společné experimentální laboratoři srdeční fyziologie na Albertově během 10 let a řešily partikulární otázky, obvykle motivovány konkrétními klinickými zájmy. Některé výsledky již byly publikovány, v této práci je reanalysujeme, rozšiřujeme o řadu originálních dat i několika prací a dáváme do kontextu nových poznatků, které jsme během desetiletí získali.

Kromě integrace poznatků našeho dlouholetého výzkumu zde také navrhujeme směry *navazujícího výzkumu*.

### *Hlavní témata a cíle*

1. mCPR – zástava oběhu a mechanická resuscitace
  - monitoring a hodnocení efektivity resuscitace
  - souvislost mikro a mikrocirkulace během mCPR
  - zhodnocení resuscitability, prediktory obnovení spontánního rytmu (eROSC)
  - vliv polohy na mCPR
2. eCPR – zástava oběhu a extrakorporální resuscitace
  - efekt ECMO reperfuse po protražované mCPR
  - přetížení levé komory při eCPR
  - zhodnocení resuscitability, prediktory ROSC v eCPR
3. CS-ECMO – Práce a přetížení selhávající levé komory hemodynamickou podporou VA-ECMO
  - interakce ECMO a zdravé hemodynamiky
  - unloading selhávající komory v podmínkách VA-ECMO
  - práce komory a individuální variabilita odpovědí na terapeutické intervence

### *Ve všech kapitolách se zaměříme na:*

- integraci poznatků
- možnosti monitorování a návrh zvládnutí (management) studovaných stavů
- inter-individuální variabilitu odpovědí organismu na intervence





## 4. Metody

V této práci hodnotíme výhradně data z našeho experimentálního výzkumu, který probíhal ve Společné experimentální laboratoři srdeční fyziologie, která je společným akreditovaným pracovištěm 1. lékařské fakulty, nemocnice Na Homolce a Všeobecné fakultní nemocnice. Data pochází z experimentů na velkém biomodelu prasete domácího prováděných na základě schválených projektů pokusů podle platné legislativy České Republiky harmonizované s legislativou EU.

### *Společná metodika*

Jednotlivé experimenty měly specifické cíle, ale většina metodických kroků byla obdobná. V této kapitole uvádíme přehledově společnou metodiku. U popisu jednotlivých studií pak budou uvedeny konkrétní protokoly a případná specifika. Další podrobnosti metodiky jsou v publikovaných pracích<sup>1, 50-53</sup>.

### *Biomodel*

Prase domácí, váha 40-80 kg, typicky 55 kg, preferenčně samice

### *Předoperační příprava:*

Před experimentem je indikováno hladovění 8-12 hodin, dostupnost tekutin je bez omezení.

### *Premedikace:*

Midazolam (0.2-0.5 mg/kg IM), dle potřeby atropin (0.04-0.08 mg/kg IM).

### *Celková anestezie:*

Po premedikaci úvod v přípravě: midazolam, ketamin (15-30 mg/kg IM), zavedení i.v. vstupu (typicky ušní žíla), analgese (typicky morfin 100 mcg/kg i.v.) a převoz na operační sál. Zde bolus propofolu (1-2 mg/kg IV), preoxygenace, orotracheální intubace, mechanická ventilace. Anestezie totální intravenosní (TIVA) po celou dobu zákroku, typicky propofol (4-12 mg/kg/h), midazolam (0,1-0,25 mg/kg/h), opiát (typicky morfin 0.2-0.5 mg/kg/h). Dle potřeby relaxace (pancuronium, rocuronium). Průběžně hrazení tekutin dle cílového centrálního žilního tlaku (CVP) -cíl 4-6 cmH<sub>2</sub>O. Umělá plicní ventilace (Hamilton G5), s protektivní strategií (V<sub>T</sub> 6-8 ml/kg, driving pressure 15 cm H<sub>2</sub>O) cílena na normokapnii (etCO<sub>2</sub> ~40 mmHg). Typický režim: VCV – volume control ventilation nebo ASV – adaptive support ventilation<sup>54</sup>. Kontrola teploty pomocí chladící/vyhřívané podložky a/nebo teplotního výměníku ECMO okruhu s cílem pro normothermii 38°C. Heparinizace dle ACT, cíl typicky 200-250 s. Profylaktické podání antibiotik (typicky cefazolin 1 g IV a každých 8 hodin)

### *Monitoring:*

**Základní fyziologické funkce** (Nihon Kohden LifeScope TR): Krevní tlak (Edwards TruWave): ART – arteriální, CVP – centrální žilní, PAP – plicnicový; PCWP – tlak v zaklínění; RAP – pravá síň. EKG; etCO<sub>2</sub> mainstream, SpO<sub>2</sub> (ocasní tepna); Teplota (vaginální, močový měchýř).

**Ventilace** (Hamilton G5): P<sub>AW</sub> – tlak dýchacích cest, průtok, objemy, EtCO<sub>2</sub> (Capnostat), FiO<sub>2</sub> – frakce kyslíku v inspirované vzduchu

**Hemodynamika** (Edwards Vigilance II, katetr CCombo V): S<sub>v</sub>O<sub>2</sub> – saturace smíšené žilní krve v plicnici; S<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> – saturace krve horní duté žíly; CCO – kontinuální srdeční výdej;

**Koagulace** (Hemochron JR): ACT – aktivovaný koagulační čas.

**Krevní plyny** (ABL 800 Flex): pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, pH, K<sup>+</sup>, Laktát

**Regionální tkáňová oximetrie** – rS<sub>O<sub>2</sub></sub> a **tkáňové microflow** – LDF – laserdoppler microflow (Oxford Optronix OxyFlo + OxyLite), mikrosonda NX-BF/OFT/E, průměr 450 μm, zavedená do parietální kůry bilaterálně.

### **Srdeční elektrofyziologie**

**EGM – intrakardiální elektrofyziologické signály** (konsole RPM a SJM EP-4). Snímání pomocí elektrofyziologického katetru (WEBSTER™ Decapolar Catheter zaveden cestou jugulární žíly) z hrotu pravé komory.

**AMSA – amplitude spectrum area** je parametr standardního zpracování elektrofyziologického signálu během komorové fibrilace<sup>55</sup>. Je vypočten jako  $AMSA = \sum (A_i \times F_i)$ , kde F<sub>i</sub> a A<sub>i</sub> jsou frekvence a jejich příslušné spektrální amplitudy získané rychlou Fourierovou transformací EKG signálu v intervalu 2-48 Hz. Takto analyzujeme jak signál povrchového EKG (AMSA<sub>EKG</sub>), tak intrakardiálních EGM signálů z pravé komory (AMSA<sub>RV</sub>).

**Krevní průtok** (Transonic TS420): perivaskulárně na a. carotis (sonda PE3, PE4), a. subclavia (sonda PE4, PE6); okruh ECMO (Transonic TS420), sondy PX6 a PX9

**Arteriální rychlost průtoku** (APV-average peak velocity) měřená dopplerovsky intraluminálním drátem s ultrazvukovým krystalem (Volcano Flowire, 0.014"). Drát byl zavden do koronární (LAD) a/nebo vertebrální tepny.

**Echokardiografie** (Siemens Acuson P500): ICE – intravaskulární ultrazvuk cestou vena femoralis, sonda Accunav 8F nebo 10F

**Tlak-objem levé komory - PV-loop** (ADV 500 PV System Transonics Scisense): Katetr (5.0-F VSL Pigtail, Transonic) zavedený do levé komory cestou a. carotis s výstupy: LV pressure, LV volume, phase, and magnitude. Kalibrace objemu dle CCO.

### *Sběr dat*

Synchronní sběr dat dvěma 16-kanálovými ADC převodníky 2x PowerLab 16/30, LabChart Pro software (ADInstruments) do PC.

### *mCPR*

Mechanická resuscitace pomocí automatického kompresního zařízení LUCAS2, hloubka komprese 5 cm, frekvence 100/min, režim ventilace typicky manuálně synchronně 30:2 (atypicky asynchronně s ventilátorem).

### *VA ECMO*

Femoro-femorální zapojení, typický okruh: kanyly arteriální 15F-18F a 21-23F žilní (Multi-hole, Maquet). Centrifugální pumpa řízena konsolí Biomedicus 550 (Medtronic); membranový oxygenátor (Quadrox, Maquet). Oxygenátorem arterializovaná krev kontinuálně analyzována monitorem krevních plynů Terumo CDI 500 (pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, teplota), podle ní nastavena oxygenace na směšovači (Sechrist) na cílové hodnoty pO<sub>2</sub> (120-150 mmHg) a pCO<sub>2</sub> (~40 mmHg). *VA ECMO protokol* typicky ECMO ramp-up: po stabilizaci kroky po 20 ml/kg/min od nejnižšího tolerovaného průtoku po maximum 100 ml/kg/min, trvání kroku 10-15 min.

*Medikace*: vasopresory, kardiotonika, antiarytmika dle individuálních protokolů.

### *Protokol experimentu:*

Viz jednotlivé studie

#### *Model srdeční zástavy*

Indukce komorové fibrilace rychlou stimulací pravé komory elektrofyziologickým katetrem. Trvání zástavy 1-20 min viz jednotlivé studie. Pokus o obnovení rytmu externí defibrilací, bifázický výboj (Nihon Kohden TEC 5521 nebo Zoll X-series). Typicky 200 J. Resuscitační protokol analogicky dle ERC Guidelines<sup>56</sup> nebo viz jednotlivé studie.

#### *Model ischemického srdečního selhání:*

Perkutánní balónková koronární okluse proximální LAD (left anterior descending) před odstupem první diagonální větve. Angioplastický balón 4x20 mm zaveden pod skioskopickou kontrolou cestou femorální nebo brachiální arterie, ověření okluse kontrastní angiografií. Trvání okluse 50–60 min, poté deflace, angiografické ověření průchodnosti. V případě vzniku komorové fibrilace zvýšení průtoku ECMO na cílový tlak 50 mmHg (typicky 60-70 ml/kg/h), po deflaci externí defibrilace, opakovaná dle potřeby. Kritéria srdečního selhání: pokles srdečního výdeje pod 50 % baseline a/nebo pokles saturace smíšené venosní krve ( $S_{vO_2}$ ) pod 50%.

#### *Další vybavení laboratoře.*

Defibrilace (Zoll X Series), RTG (Phillips Allura), Infusní technika pro kontinuální kontrolované podávání léků vč. Anestetik (B| Braun Space system).

#### *Typické cílové hodnoty*

Po stabilizaci anestezie: chirurgické stadium; respirace:  $etCO_2$  38-42 mmHg,  $V_T$  6-8 ml/kg,  $\Delta P < 15$  cm  $H_2O$ , PEEP 8 cm  $H_2O$ , compliance  $> 40$  ml/cm; oběh CVP 4-6 mmHg, MAP 60-90 mmHg, HR 60-90 /min; teplota 38°C; koagulace ACT 200–250 s.

#### *Statistické metody:*

Viz jednotlivé studie

## 5. Výsledky

Níže shrnujeme všechny studie diskutované v této práci a hlavní pozorování. Studie jsou označeny jednak podle řazení v této práci, jednak podle jejich původního názvu.

### Přehled studií a výsledků

#### Fyziologické studie

1. Phys1 (Tilt)<sup>57</sup> Model: Head-up tilt u zdravých zvířat v anestezii
  - a. Pozorování:
    - i. poloha HUT30 v anestezii NENÍ tolerována – hemodynamické parametry klesnou pod 50% baseline (MAP, CVP, CAR, SV, EDV)
    - ii. Mikrocirkulace hlavy je v HUT30 *hraniční* ( $rSO_2 \sim 40\%$ ) i přes pokles hemodynamiky (MAP <40 mmHg)
    - iii. Tolerance HUT vykazovala výrazné individuální rozdíly (C.O. 20-100%)
  - b. Patofyziologie: výrazný pokles preload a častá absence kompenzační tachykardie

#### mCPR modely

1. mCPR1 (PTP) Model: 3' zástava + 8' mCPR
  - a. Pozorování
    - i. HUT snižuje účinnost mCPR (HUT 30 a 60: C.O. 30% a 20%; MAP 23 a 21 mmHg,  $NIRS_{BODY}$  26 a 22%). Ejekční frakce je *zachována*.
    - ii. Mikrocirkulace na hlavě během mCPR v HUT je *hraniční*  $NIRS_{HEAD} \sim 40\%$ , a *subnormální* na periférii ( $NIRS_{BODY} < 30\%$ ). Vertebrální flow velocity je v HUT-CPR zachováno ( $\sim 100\%$ )
    - iii.  $AMSA > 40$  mV.Hz predikuje ROSC
  - b. Patofyziologie
    - i. Příčinou nízkého výdeje mCPR může být *nízký preload* (EDV 40%) a *hemokoncentrace* (o 15%)
    - ii. HUT zvýrazňuje pokles preload (EDV 20%)
2. mCPR2 – ICP-CPR Model: 3' zástava + 5 min mCPR
  - a. pozorování
    - i. ICP během zástavy roste do hodnot intrakraniální hypertenze
    - ii. Během resuscitace se ICP rychle normalizuje. Resuscitační tlakové špičky se nepropagují do intrakrania
3. mCPR3 – CA-EPI Model: 1' zástava + 20' mCPR
  - a. pozorování
    - i. ve 20. minutě mCPR je výrazný rozdíl mezi poklesem makrocirkulace (MAP cca 30mmHg, karotický průtok cca 20%) a relativním zachováním mikrocirkulace (mozkové microflow (LDF) je nad 70% norm. hodnot.
    - ii. během CPR roste koncentrace hemoglobinu o 20% - hemokoncentrace.
    - iii. obnovení rytmu nastalo v 50% případů. Významné prediktory obnovení rytmu jsou:  $rSO_2$  periferie (AUC 1.0), AMSA (AUC 0.925),  $K^+$  (AUC 0.933)
    - iv. oximetrie periferie je dobrým markerem hemodynamiky, oximetrie hlavy je dobrým markerem mikrocirkulace hlavy, ale korelace těchto parametry je nízká

## eCPR modely

1. eCPR1 (HD&Met)<sup>53</sup> Model: 20' zástava +60' eCPR
  - a. pozorování:
    - i. ECPR během cca 5 minut normalizuje tkáňovou oximetrii a AMSA
    - ii. ECPR zvyšuje MAP jen na ~40mmHg
    - iii. AMSA predikuje ROSC (100%) a nekoreluje s MAP
    - iv. Obnovení rytmu nastalo v 66% případů
2. eCPR2 (CS induction) Model: 0' zástava + ~50' eCPR
  - a. pozorování:
    - i. při ECPR nastává přetížení levé komory ( $\uparrow$ EDV,  $\uparrow$ LVP) v 50% případů
    - ii. výskyt přetížení je individuálně různý a může se vyvíjet v čase
  - b. patofyziologie
    - i. *LV loading* (LVP  $\approx$ MAP) koreluje s obtížnou defibrilací a poklesem AMSA
    - ii. Existuje mechanismus bránící vzniku *LV overload* u eCPR
3. eCPR3 (PTP rescue eCPR) Model: ~26' no-flow/low-flow + eCPR
  - a. pozorování
    - i. obnovení rytmu nastalo ve 22%
    - ii. ROSC koreluje s AMSA (0.885), méně s *LV loading*

## ECMO modely

1. CS-ECMO1 (PALVU)<sup>32</sup> a CS-ECMO2 (Septo)<sup>34</sup>

Model: kardiogenní šok (LAD okluse) a ECMO RAMP protokol

  - a. Pozorování
    - i. Navýšení průtoku ECMO znamená zvýšení afterload (MAP) s možnou ztrátou pulsatility, vzniku kongesce a plicního edému
    - ii. LV Unloading (redukce práce PVA): PA kanyla 10%, Septostomie 22%, Impella 35%
    - iii. Interindividuální rozdíly v efektu Septostomie jsou 5-50%
  - b. Patofyziologie
    - i. Mechanismus unloading je snížení tlaku (MAP) i objemu komory
    - ii. Snížení tlaku se většinou na *LV unloading* podílí větší měrou
    - iii. Při poklesu pulsatility může nastat zvýšení i snížení práce komory
      1. Zvýšení PVA při navýšování ECMO (tlaku) bez unloading
      2. Snížení PVA při navýšování ECMO s efektivním unloading
2. CS-ECMO (data ze studie Septo)
  - 2.1. ECMO RAMP-UP zdravého organismu
    - a. Pozorování: individuálně odlišné změny práce (PVA) na navýšování ECMO: zvýšení PVA (50%); minimální změna PVA; snížení PVA (-20%)
    - b. Patofyziologie: mechanismy změn PVA jsou individuálně různé:
      - i. Zvýšení PVA – zvýšení preload NEBO afterload
      - ii. Minimální změna: individuální kompenzace: pokles afterload NEBO pokles kontraktility NEBO nedostatečný preload
      - iii. Pokles PVA: autoregulace - pokles afterload (systémové resistance) NEBO pokles preload
  - 2.2. Zvýšení infuse Noradrenalinu u ECMO
    - a. Pozorování: zvýšení PVA (25%); NEBO minimální změna PVA
    - b. Patofyziologie: interindividuálně různá kombinace inotropie a vazokonstrikce



## 5.1. Fyziologie

### 5.1.1. Studie Phys1: Vliv polohy na hemodynamiku zdravého organismu v anestezii (Mlcek 2015)<sup>57</sup>

#### Cíle

Na modelu *zdravého* organismu (prase domácí) v celkové anestezii s mechanickou ventilací:

- Popsat vliv polohy head-up tilt 30° a 60° (HUT 30, HUT 60) oproti supinaci (SUP) na hemodynamiku.
- získat referenční data zdravých jedinců pro následující studii hemodynamiky během mechanické resuscitace v poloze HUT30 a HUT60 (Studie mCPR1 – PTP, kde modelujeme mCPR s transportem s nutností sklopení nosítek hlavou nahoru.)

#### Hypotéza

Polohy head-up tilt 30° a head-up tilt 60° mají malý vliv na hemodynamiku zdravého jedince v anestezii.

#### Metodika

Zdravá prasnička,  $48 \pm 4$  kg,  $n=24$ , anestezie kontinuální intravenosní: propofol, midazolam, morphine. Vstupní CVP 5 mmHg podáním krystaloidů. Mechanická ventilace  $V_T$  8 ml/kg, PEEP 5 cm  $H_2O$ , cílové  $etCO_2$  40mmHg. Fixace na motorizovaném sklápěcím lůžku ve vakuové matraci. Po instrumentaci a stabilizaci naklápění do sledovaných poloh podle protokolu níže. Podrobnosti metodiky viz společná kapitola Metody.

#### Protokol (schéma)



#### Monitorované parametry:

Globální hemodynamika a oximetrie: ABP, PAP, CVP,  $SpO_2$ ,  $SvO_2$ , průtok a. carotis (CAR), srdeční výdej (CCO)

Křivka tlak-objem levé komory (PV-loop): ESV, EDV, SV, ESP, EDP

Regionální oximetrie:  $rSO_{2HEAD}$  = hlava;  $rSO_{2PERI}$  = periferie (levé stehno)

intrakraniální tlak (ICP)

#### Klíčové výsledky:

##### Hemodynamika

- Změna polohy ze supinace do HUT 30° vede k **okamžitému poklesu** většiny **makrohemodynamických parametrů o cca 50 %** (MAP, CVP, CAR, SV, EDV, C.O.). Viz Obr 1.1.  
Během 15 minut stabilizace jsme nepozorovali žádné známky kompenzace hemodynamiky (obr 1.1.D)
- Změna polohy do HUT 60° dále snižuje systémový tlak a karotický průtok (na 40 %, resp. 20 % klidových hodnot), ale nesnižuje se dále preload (EDV), tepový objem ani srdeční výdej
- Ejekční Frakce (EF) se po celou dobu nemění

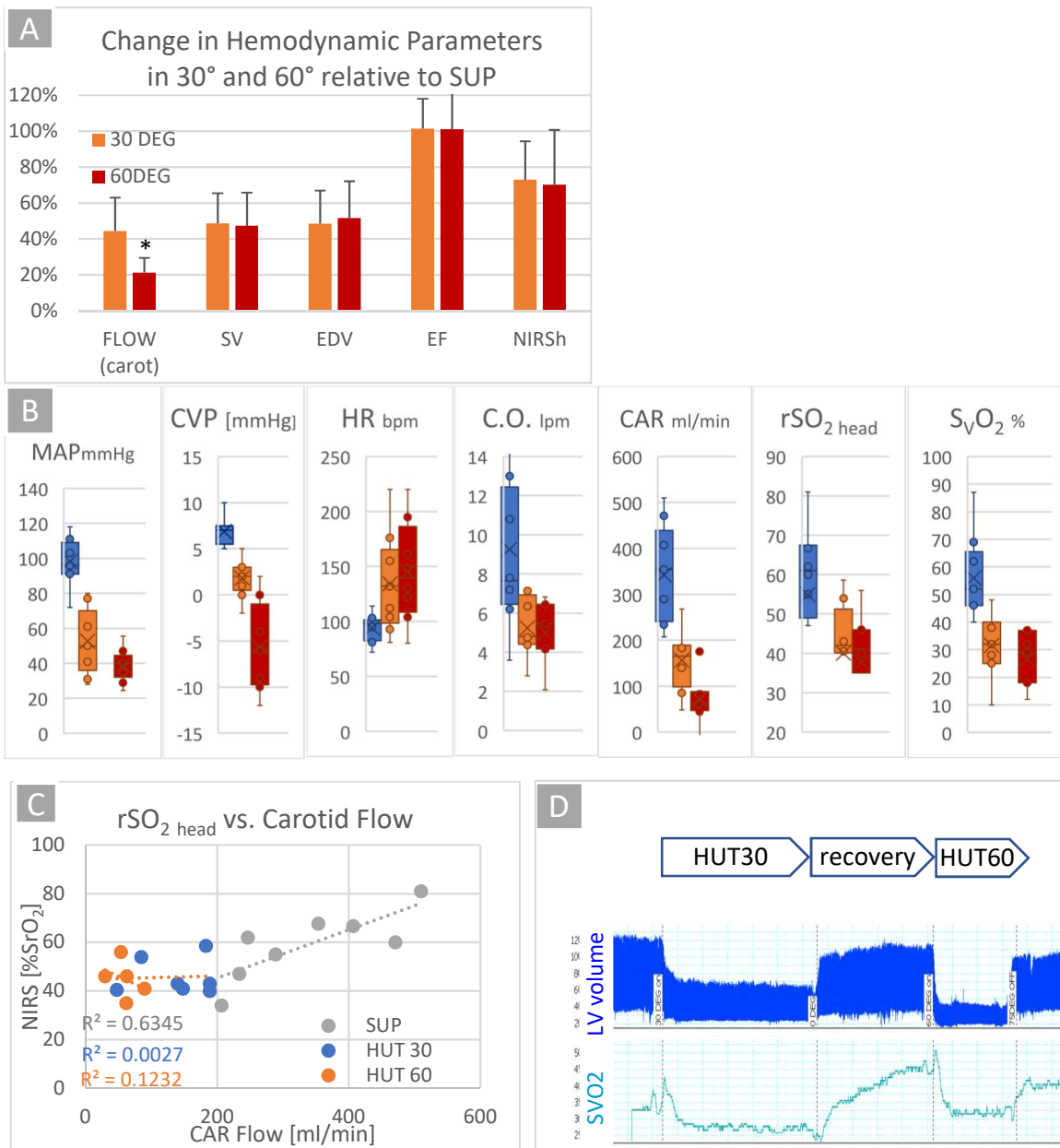
##### Regionální oximetrie $rSO_{2HEAD}$

- V supinní poloze  $rSO_{2HEAD}$  **významně koreluje s karotickým průtokem** (0.79) a srdečním výdejem (0.750).

- V poloze HUT60 se  $rSO_2$  HEAD **udrhuje na hranici 40 %** tkáňové saturace, a to i když průtok karotidou klesá na 20 %, tedy pod 100 ml/min (viz obr 1.1.B).
- V poloze HUT tedy  $rSO_2$  **přestává korelovat s karotickým průtokem** (1.1.C).

### Individuální variabilita (viz panel B)

- V homogenní zdravé populaci jsme po optimalizaci a stabilizaci vstupních hodnot (CCO, CVP, EF) pozorovali výrazné inter-individuální rozdíly i v supinální poloze (5.1.B)
- HUT 60 byl tolerován velmi různě: srdeční výdej byl nezměněn u jednoho zvířete, u jednoho klesl na 25 % (2 l/min).



Obr 1.1 A – relativní pokles hemodynamických a oximetrických hodnot po 5 min CPR v poloze HUT30 resp. 3 min v HUT60 proti supinální poloze. B – pokles hemodynamických parametrů (absolutní hodnoty) C – vztah tkáňové oximetrie ( $rSO_2 = NIRs$ ) a průtoku karotidou. D – příklad změn objemu levé komory v průběhu protokolu u jednoho subjektu. Další vysvětlení v textu.



### Interpretace, důsledky:

- i. U zdravých prasat v anestezii je překvapivě **nízká tolerance polohy anti-trendelenburg**. Tím nepotvrzujeme vstupní hypotézu.
- ii. Intolerance polohy je dána především **neschopností udržet preload** (CVP, EDV). Významnou roli může mít i anestezie snižující reaktivitu oběhového systému – nižší venotonus (neschopnost udržení CVP) a vyšší vagotonus – **omezení kompenzační tachykardie** (viz panel B: u 30 % zvířat srdeční frekvence neroste).
- iii. Parametry mikrocirkulace a makrocirkulace (rSO<sub>2</sub> a CAR) ve velkém rozsahu korelují
- iv. V extrémních situacích (např. HUT30 i HUT 60) se **korelace hlavové rSO<sub>2</sub> a průtoku karotidou ztrácí**: rSO<sub>2</sub> v oblasti hlavy bývá relativně zachovaná, i když systémová hemodynamika selhává (panel C). Hodnocení hemodynamiky na základě rSO<sub>2</sub> HEAD pak může vést k významnému nadhodnocení stavu oběhu – srovnajme pokles rSO<sub>2</sub> a karotického průtoku v HUT30 a HUT60 (panel C).
- v. Nečekaným výsledkem je **relativní zachování rSO<sub>2</sub> HEAD** v poloze HUT60 i při kritickém poklesu tlaku (pod MAP 40 mmHg) a průtoku (CAR ~70 ml/min, tj. 20 % baseline). To svědčí pro účinnou autoregulaci v hlavovém/mozkovém řečišti. Analogické pozorování bude uvedeno u studií mCPR1 a mCPR3 a bylo pozorováno i v klinických podmínkách<sup>17</sup>.
- vi. **Individuální reakce**. Odpověď na změnu polohy HUT60 je i v této homogenní skupině individuálně výrazně odlišná. Zatímco střední arteriální tlak byl významně a uniformně snížený (39 ±8 mmHg), jednotlivé hemodynamické parametry se mezi jedinci lišily velmi výrazně, například CVP (2 - -12 cmH<sub>2</sub>O); HR (80-220/min); C.O. (2–6.8 l/min), karotický průtok (0-100 ml-min). To ukazuje jednak na malou vypovídací schopnost parametru MAP reprezentovat globální hemodynamiku a už vůbec ne lokální; jednak na to, že pro různé jedince mohou být vhodné různé strategie k dosažení hemodynamických cílů. Obdobně to může platit i v klinických situacích. Aktivní, podrobné monitorování reakce na organismu patofyziologické a terapeutické zásahy může výrazně přispět k identifikaci *individuální* patofyziologie a optimalizaci léčby. Tento individualizovaný přístup budeme připomínat ve všech následujících kapitolách.

Další výsledky a diskuse jsou v originální publikaci<sup>57</sup> a ve společné diskusi na konci této práce.

### Navazující výzkum

Výsledky otevřely nové otázky a směry dalšího výzkumu:

- Vztah makrocirkulace a mikrocirkulace, orgánová tolerance k hypotensi. Disproporce mezi kriticky sníženým perfusním tlakem a průtokem karotickým řečištěm, ale na druhé straně přijatelnými (nebo hraničními) hodnotami srdečního výdeje i regionální tkáňové saturace ukazuje, že v krajních stavech hemodynamiky je alespoň v některých tkáních a po limitovanou dobu možné udržení mikrocirkulace. Cílem navazujících prací bude hledat tyto limity, zejména toleranci k hypotensi při zachování průtoku. Tato situace je přitom velmi relevantní i v podmínkách oběhových podpor, kdy průtok je zajištěn mechanickým čerpadlem, a krevní tlak může být regulován zcela nezávisle. Oběhové podpory patří mezi hlavní oblasti našeho výzkumu.

- Individualizace.

Výrazně rozdílné reakce jednotlivých organismů poukazují na nutnost hodnotit výsledky v kontextu fyziologických regulací a cílů konkrétních jedinců. Nikoliv jako průměrné hodnoty jednotlivých parametrů, což typicky vede ke ztrátě informace.

Cílem bude nalézt metody pro hodnocení fyziologických reakcí z pohledu cílových funkcí a limitů autoregulací<sup>58</sup>. Každá další zde presentovaná studie bude obsahovat i komentář k individualizované analýze výsledků.

## 5.2. mCPR

Hemodynamika během mechanické resuscitace (LUCAS). Orgánová a tkáňová perfuse.

### *Motivace a cíle*

Kromě specifických cílů jednotlivých studií analyzujeme některá obecnější a společná pozorování, zejména: i. příčiny nízké účinnosti mCPR; ii. vztah makrocirkulace a mikrocirkulace během mCPR, resp. tolerance k hypotensi; a dále hledáme iii. možnosti monitorování účinnosti resuscitace; a iv. parametry predikující úspěch defibrilace, jako nástroj pro podporu rozhodování o časování defibrilace anebo zavedení eCPR.

Mimo to se zaměřujeme na analýzu individuálních reakcí jednotlivých organismů.

### *Hypotézy a východiska*

- účinnost mCPR lze real-time monitorovat pomocí parametrů regionální perfuse – srdeční elektrofyziologie a tkáňové oximetrie
- regionální parametry nemusí korelovat s makrohemodynamickou účinností resuscitace
- existují parametry s vysokou schopností predikovat obnovení spontánního rytmu (eROSC)

### *Přehled studií*

#### Studie mCPR1

- Název „PTP“ – Position and Temperature Protocol in mCPR
- Cíl tolerance head-up polohy (HUT) při mCPR
- Protokol 3' zástava + 5' mCPR SUP + 8' mCPR HUT30°  
3' zástava + 5' mCPR SUP + 5' mCPR HUT60°

#### Studie mCPR2

- Název „ICP-CPR“
- Cíl intrakraniální tlak během resuscitace
- Protokol 3' zástava + 8' mCPR

#### Studie mCPR3

- Název CA-Epi (Epinephrine in CA, control arm data)
- Cíl Systémová versus orgánová hemodynamika během mCPR
- Protokol 1' zástava + 20' mCPR

### 5.2.1. Studie mCPR1: Vliv polohy na kvalitu resuscitace

„PTP Study“ - Position and Temperature Protocol. Unpublished.

#### Cíle

Na modelu *srdeční zástavy* a mechanické kardiopulmonální resuscitace (mCPR) resuscitované pomocí automatického kompresního zařízení (LUCAS2) popsat vliv polohy head-up tilt 30° a 60° (HUT 30, HUT 60) na hemodynamiku a úspěšnost resuscitace. Porovnat CPR v pozici HUT 30° v trvání 8 minut oproti CPR v HUT60°, trvání 5 minut.

*Motivace:* model transportu pacienta při probíhající resuscitaci v situacích, kde nastane nutnost přesunu ve sklopené poloze (typicky schodiště, výtah).

#### Hypotese

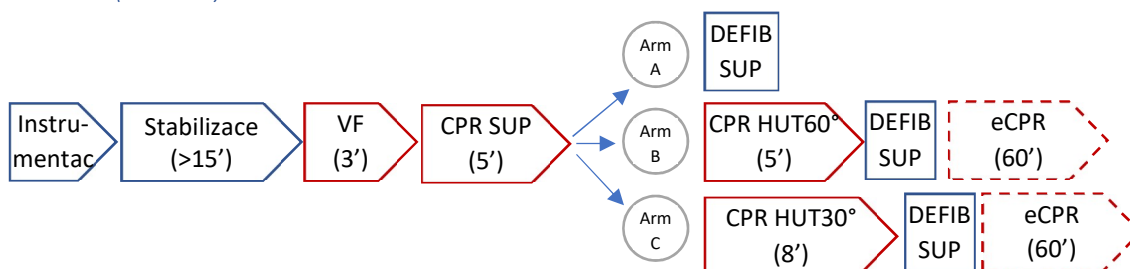
Poloha HUT zhoršuje hemodynamiku resuscitace. Kratší doba v poloze HUT60° bude vykazovat vyšší úspěšnost obnovení spontánního rytmu proti HUT30° po delší dobu.

#### Metodika

Zdravá prasnička,  $49 \pm 4$  kg,  $n=9$ , anestezie kontinuální intravenosní: propofol, midazolam, morphine. Vstupní CVP 5 mmHg zajištěno podáním krystaloidů. Mechanická ventilace  $V_T$  8 ml/kg, PEEP 5 cm H<sub>2</sub>O, cílové etCO<sub>2</sub> 40mmHg. Instrumentace, fixace na motorizovaném sklápěcím lůžku ve vakuové matraci, stabilizace.

*Indukce komorové fibrilace (VF)* a po 3 min neléčené fibrilace zahájení mechanických kompresí zařízením LUCAS2 (mCPR) a synchronní ventilace vakem 30:2. Po 5' mCPR randomizace do tří větví: A) časná defibrilace *nebo* B) pokračování mCPR naklopení do polohy HUT 30° po 8 min. *nebo* C) pokračování mCPR naklopení do polohy HUT 60° po dobu 5 min. Podrobnosti metodiky viz společná kapitola Metody.

#### Protokol (schéma)



#### Klíčové monitorované parametry:

- Globální hemodynamika a oximetrie: ABP, PAP, CVP, SpO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub>, CAR (průtok a. carotis), CCO (kontinuální srdeční výdej)
- Křivka tlak-objem levé komory (PV-loop): ESV, EDV, SV, ESP. Odvozený parametr relativního srdečního výdeje C.O.<sub>rel</sub>, který je počítán jako změna tepového objemu proti baseline. Při konstantní tepové frekvenci kompresí 100/min je shodný se změnami srdečního výdeje.
- Regionální perfuse a oximetrie: rSO<sub>2</sub> HEAD = hlava; rSO<sub>2</sub> PERI = periferie, levé stehno
- Srdeční elektrofyziologie (AMSA)
- Rychlost průtoku vertebrální tepnou (APV)
- Intrakraniální tlak (ICP)

### Výsledky:

Polohy HUT30° a HUT60° během CPR **ihned výrazně zhoršují systémovou cirkulaci**. Přesto *mikrocirkulace* některých orgánů může klesat pomaleji nebo být relativně zachována (viz tkáňová oximetrie a elektrofyziologie AMSA – obr 2.3.)

Systémová hemodynamika (obr. 2.2)

- Po 5 min CPR v SUP většina hemodynamických parametrů klesla na cca 40% klidových hodnot (MAP, CAR, SV, EDV, C.O.<sub>rel</sub>).
- Změna polohy do HUT30° způsobila další významný pokles – CAR 12%, EDV a C.O. 28% baseline.
- Změna polohy do HUT60° se blíží zástavě oběhu: CAR 0, C.O.<sub>rel</sub> 20 % baseline

Regionální hemodynamika a oximetrie (viz obr 2.3)

- Vertebrální *flow-velocity* při zahájení CPR v SUP vzrostla na ~150 %. V poloze HUT30° pak klesla na 80% baseline. Výsledky z HUT60° nejsou z technických důvodů spolehlivě hodnotitelné (častý posun sensorů při polohování).
- regionální tkáňová oximetrie v oblasti hlavy ( $rSO_2_{HEAD}$ ) byla během mCPR relativně zachována těsně pod dolní hranicí normy (40%) *po celou dobu*, tedy i v polohách HUT30° a HUT60° (tj. do 13' resp. 10' mCPR).
- regionální tkáňová oximetrie v periférii ( $rSO_2_{PERI}$ ) byla během mCPR velmi dobře zachována a v poloze SUP *neklesala*. V poloze HUT30° a HUT60° výrazně klesla pod dolní hranici normy na 25%, resp. 20%.
- ICP v poloze HUT30° a HUT60° významně klesá (o  $20 \pm 2.7$  resp.  $30 \pm 3.3$  mmHg), tedy významně více než by odpovídalo změně hydrostatického tlaku vlivem polohy (to by bylo 11.4 v HUT30° resp. 20 mmHg v HUT60°)

Elektrofyziologie AMSA

- Typická dynamika AMSA je na obr 2.1.
  - o Po zahájení CPR, během cca 1minuty, AMSA rychle stoupá k maximu a poté klesá poměrně rovnoměrně
  - o Po změně polohy do HUT30° i HUT60° zůstává AMSA do času HUT 3' nad hranicí referenční hodnoty 30 mV.Hz, kdy je ještě vysoká pravděpodobnost defibrilace. (viz níže a také studie CAEpi – kapitola 5.2.3.)  
Toto několikaminutové udržení AMSA výrazně kontrastuje s reakcí systémových parametrů (ART, CAR), které v poloze (HUT30° i HUT60°) rychle klesají na úroveň zástavy.
- AMSA korelovala s obnovením spontánní cirkulace – ROSC (0.731 a 0.695). ROSC nastal ve všech případech, pokud byla AMSA byla nad 30 mV.Hz.

Obnovení organizovaného srdečního rytmu (včetně bezpulzové aktivity – PEA)

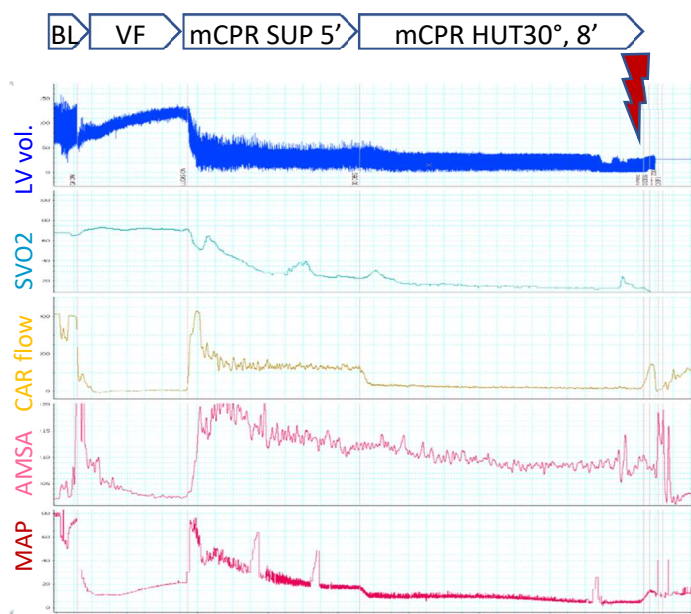
- nastalo v 3/8 případů HUT30° a v 4/8 případů HUT60°, podrobněji také viz Tab. 2.1
- parametry AMSA,  $rSO_2$ , MAP, C.O.<sub>rel</sub> v době těsně před defibrilací měly výraznou schopnost diskriminovat ROSC a NON-ROSC (viz obr. 2.4.)
- Pravděpodobnost ROSC byla nad 80%, pokud bylo jednotlivě: AMSA >30 mV.Hz;  $rSO_2_{HEAD}$  > 40%, MAP >20 mmHg, C.O.<sub>rel</sub> > 20% (pouze HUT30°)

Korelace měřených parametrů

- Dynamika srdečního výdeje (C.O.<sub>rel</sub>) korelovala velmi těsně s některými dostupnějšími měřenými parametry, zejména s oximetrie (korelační koeficienty nad 0.8), viz tab. 2.2.
- Srdeční elektrofyziologie (AMSA) velmi těsně koreluje s periferní tkáňovou oximetrií ( $rSO_2_{PERI}$ , 0.913), ale nikoliv s tkáňovou oximetrií hlavy ( $rSO_2_{HEAD}$ , -0.040). AMSA

výrazně koreluje i se změnami srdečního výdeje, systémovým arteriálním tlakem a oximetrie smíšené žilní krve, tedy markery systémové i tkáňové hemodynamiky – viz tab. 2.2.

**Obr 2.1. Příklad trendů vybraných fyziologických hodnot během CPR protokolu.** Časová osa protokolu je nad grafem. BL= baseline, VF=ventricular fibrillation, Po inukci VF je zřejmý rychlý pokles MAP, CAR (bprůtok a. carotis), a pokles objemů levé komory (EDV i ESV). Naopak pozvolnější je pokles AMSA (srdeční elektrofyziologie) a SvO<sub>2</sub>. Po změně polohy do HUT30 je patrný další rychlý pokles hemodynamiky, ale relativně pomalý pokles AMSA. V tomto případě zachovalá AMSA predikuje úspěšnou defibrilaci.

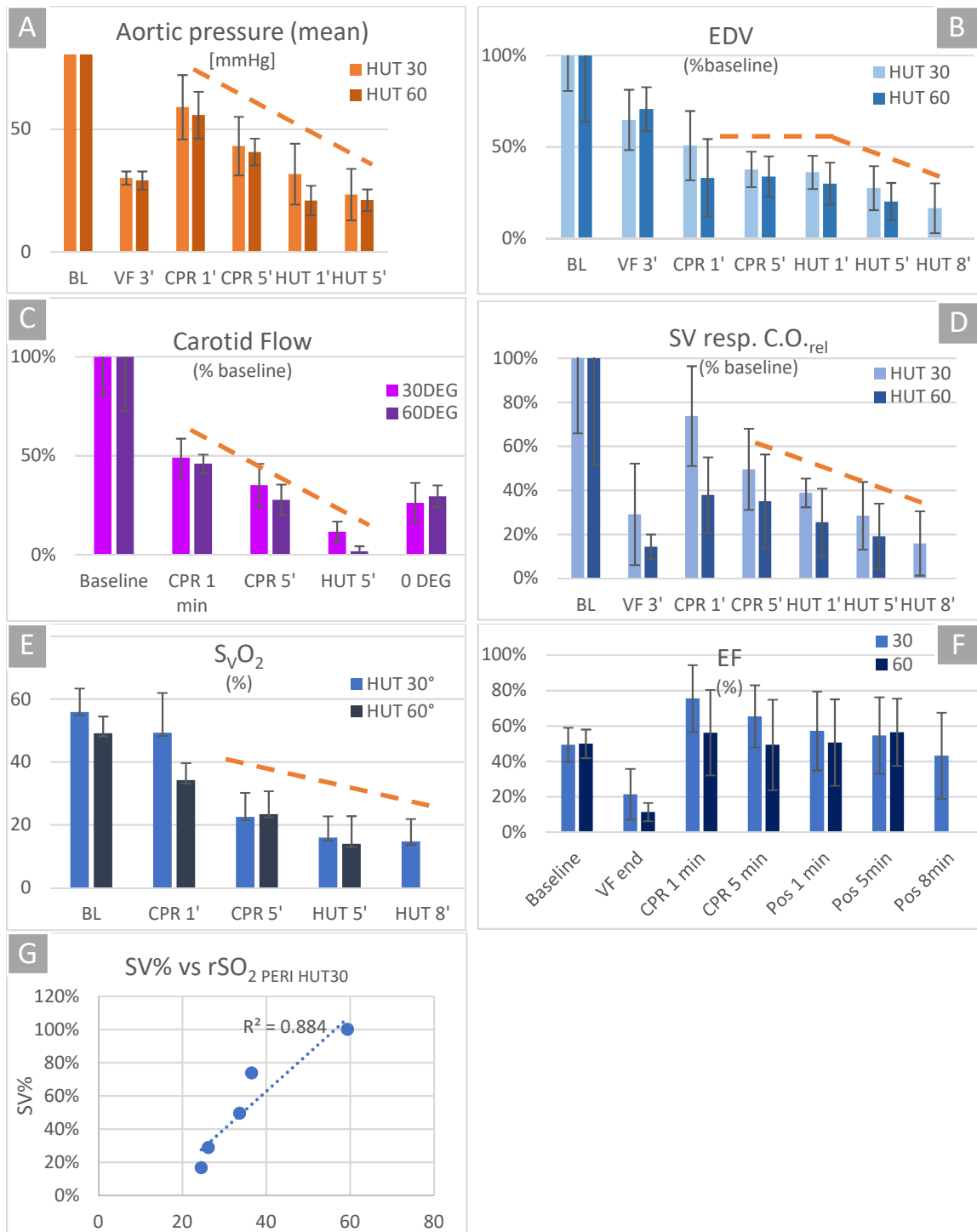


Tab. 2.1 Porovnání úspěšnosti resuscitace ve větvích HUT30 a HU60 po mechanické resuscitaci (mCPR) a v případě jejího neúspěchu po navazující resuscitaci s mimotělním oběhem ECMO (eCPR).

Poloha	Arrest Time [min]	CPR Time [min]	CPR ROSC Rate	Time CA to ROSC [min]	eCPR ROSC Rate	Time CA to eCPR ROSC	Total ROSC Rate	p vs. SUP
SUP	3	5	9/9	9.5	no eCPR	no eCPR	9/9 (100%)	-
HUT 30°	3	13	3/8	19	0/5	no ROSC	3/8 (38%)	0.002
HUT 60°	3	10	4/8	14.8	2/4	48'	6/8 (72%)	0.124

Tab. 2.2 Korelační koeficient (R) měřených parametrů v průběhu resuscitačního protokolu.

	Korelace s:	S <sub>V</sub> O <sub>2</sub>	rSO <sub>2</sub> HEAD	rSO <sub>2</sub> PERI	MAP	AMSA
AMSA (HUT30°)		0.860	-0.040	0.913	0.857	-
C.O. <sub>rel</sub> (HUT30°)		0.955	0.804	0.940	0.875	0.850



**Obr 2.2 Parametry globální hemodynamiky a oximetrie během zástavy, mCPR a mCPR+HUT**

Změny vybraných hodnot v průběhu mCPR protokolu. BL= baseline; VF3' = po 3. minutě komorové fibrilace; CPR1, CPR5 = po 1 min resp po 5 min mCPR; HUT1, HUT5, HUT 8 = po 1., resp. 5, resp. 8 minutách mCPR v poloze HUT. Polohy HUT30 a HUT 60 jsou rozlišeny barevně viz legenda v grafech. Oranžová čerchovaná čára naznašuje trend hodnot během mCPR protokolu. Srovnej s trendy lokálních hemodynamik viz následující obr. Panel G: korelace mezi tepovým objemem (resp. srdečním výdejem) a periferní oximetrií.

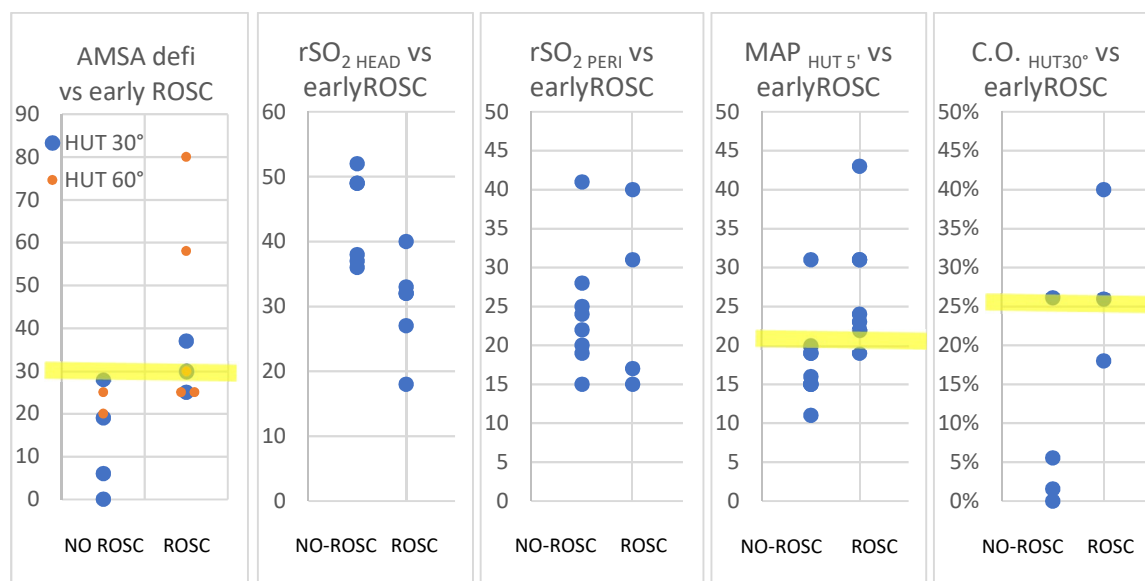


Obr. 2.3 **Parametry lokální hemodynamiky, oximetrie a elektrofyziologie** během zástavy, mCPR a mCPR+HUT. Časové body na vodorovné ose viz předchozí obr. Oranžovou čerchovanou čarou je naznačen trend během CPR protokolu. Na rozdíl od makro-hemodynamických parametrů je trend u regionální oximetrie a vertebrálního průtoku po iniciálním poklesu relativně zachován. Zelenou čarou jsou označeny normální hodnoty. Žlutě cut-off hodnoty AMSA s nejlepší predikční hodnotou pro obnovení rytmu (ROSC). \* Rozdíly mezi intervaly  $p < 0.05$



Korelace s:	rSO <sub>2</sub> HEAD prior defi	rSO <sub>2</sub> PERI prior defi	SV% HUT 5'/8'	S <sub>V</sub> O <sub>2</sub> HUT 5'/8'	MAP HUT 5'	AMSA prior defi
ROSC HUT 30°	-0.813	-0.038	0.701	0.203	0.708	0.731
ROSC HUT 60°	-0.695	-0.092	-0.258	-0.604	0.627	0.695

Tab. 2.3. Korelace monitorovaných parametrů s obnovou rytmu (ROSC)



Obr. 2.4. Asociace monitorovaných parametrů před defibrilací s obnovou rytmu (ROSC).

Early ROSC – obnovení pulsatilního rytmu nejvýše třetím výbojem. Žlutě hodnoty s pozitivní predikcí ROSC

Zde interpretujeme výsledky z pohledu původní otázky, tedy jak významné jsou změny hemodynamiky v poloze HUT30 a HUT60 během CPR a vliv HUT na úspěch resuscitace. Jiná zajímavá pozorování vč. problematiky eCPR rozebíráme ve společné diskusi na konci kapitoly mCPR.

- Účinnost mCPR
  - Výsledky v supiní poloze odpovídají obvyklým pozorováním, tedy že konvenční mCPR poskytuje přibližně 25-30% srdečního výdeje<sup>59,60</sup> (viz např. karotický průtok v 5 minutě SUP, obr 2.2.C).
  - Poloha HUT v průběhu mCPR **výrazně kompromituje hemodynamiku resuscitace** a v případě **HUT 60° se blíží zástavě**.
  - Hlavním mechanismem poklesu perfuse je **výrazný pokles preload** (viz pokles EDV na obr 2.2.B). Ten je pravděpodobně dán redistribucí krve v žilním řečišti v důsledku gravitace. K tomu přispívají další obvyklé reakce: hemokoncentrace (pravděpodobně důsledkem kapilárního leaku – viz diskuse k následující studii) a pokles vasotonu při protražované zástavě.
  - **Ejekční frakce byla zachována** v obou polohách.
  - Jelikož srdeční frekvence byla konstantní (zajištěná strojem LUCAS) a ejekční frakce byla téměř konstantní, tak **srdeční výdej byl determinován preloadem**, závislým zejména na množství cirkulujících tekutin nebo diastolické poddajnosti komor.
- Makrocirkulace vs. mikrocirkulace.

I přes kolaps makrocirkulace během resuscitace v HUT může být v některých regionech překvapivě **zachována hraniční perfuse mikrocirkulace**, alespoň v řádu minut, zejména:

  - Zachovalá regionální oximetrie  $rSO_2_{HEAD}$  hlava/mozek. Svědčí pro výraznou **schopnost autoregulace cerebrálního řečiště i při systémovém tlaku 40 mmHg**.
  - Zachovaná rychlost průtoku (flow-velocity) ve vertebrální tepně – shodná s hodnotami v baseline;
  - pomalý pokles AMSA oproti poklesu MAP odrážející preferenci koronární mikrocirkulace.

V případě cerebrální mikrocirkulace mohou být důležitým mechanismem lepší podmínky pro žilní návrat z mozkového řečiště – alespoň soudě podle poklesu ICP. ICP je podstatně nižší, než by odpovídalo samotnému efektu hydrostatického tlaku, nicméně cerebrální perfusní tlak (ART-ICP) v polohách HUT30 a HUT60 byl proti supinaci nižší (viz obr 2.3.D). Paradoxní zlepšení mozkové perfuse při resuscitaci v poloze HUT 30, které bylo popsáno jinými skupinami<sup>61</sup>, jsme nepotvrdili. Důvodem může být rozdílná mechanika polohování – v naší studii to byla poloha celého těla, ve studii Debaty et al. elevace trupu. V našem případě významněji klesl preload v důsledku redistribuce tekutin podle gravitace. Mimo to, interpretace cerebrální perfuse během CPR na základě cerebrálního perfusního tlaku kalkulovaného z průběhu CVP (a/nebo RAP) může být zavádějící. Nitrohruční tlaky během kompresí vůbec neodpovídají průběhům tlaku v cerebrálním řečišti a změny polohy přinášejí další proměnné, např. vliv hydrostatického tlaku na arteriální i žilní řečiště, který nebývá dostatečně přesně zohledněn. Pro hodnocení mozkové perfuse je nezbytné přesnější měření a blíže cílové tkáni. V následující studii jsme proto zvolili přímé měření mozkové *mikrocirkulace pomocí intraparenchymových laserdoppler sensorů (LDF)*.

- **Úspěch defibrilace**, tedy obnovení spontánního rytmu po mCPR (max. 3 defibrilace)
  - V našem souboru byla úspěšnost shodná pro obě větve (cca 50%, 3/8 resp. 4/8) a velmi dobře korelovala s vývojem parametru AMSA (podrobná diskuse viz dále). **Nepotvrdili jsme hypotézu, že kratší doba resuscitace v nepříznivější poloze bude mít vyšší úspěšnost defibrilace.**
  - Výsledky naznačují, že pokud by poloha HUT trvala 3 minuty (tedy mCPR celkem 5+3 minuty, plus předchozí zástava 3 min), tak podle parametru AMSA by pravděpodobnost úspěšné defibrilace byla nad 80%, a to bez ohledu na úhel HUT (viz obr 2.3.GH). Zde by **úspěšnost obnovení spontánního rytmu závisela více na čase** od zástavy než na makrohemodynamických parametrech.
  - Úspěšnost obnovení rytmu byla poměrně nízká. Pravděpodobnou příčinou bude jednak kompromitovaná hemodynamika v poloze HUT, jednak suboptimální protokol: po návratu z polohy HUT *nebyl zařazen interval pro zotavení oběhu*. Jelikož se efekt polohy HUT blíží zástavě oběhu, zejména u HUT60°, lze předpokládat, že během následujících přibližně 3-5 minut by se bývaly zlepšily podmínky pro defibrilaci – podobně jako je tomu po zahájení resuscitace. Této problematice se věnujeme i v dalších studiích.
  - Pokud nenastal ROSC bylo zavedeno ECMO (eCPR) a následné obnovení spontánního oběhu bylo úspěšné v 0/5 u HUT30, resp. 2/4 případech u HUT60 (p=0.09).
  - Obnovení elektrické aktivity, eROSC, souhrnně za mCPR+eCPR
    - HUT60: 6 z 8 případů, statisticky se neliší od dosažení ROSC u kontrolní větve A s mCPR po dobu 5 minut v supinní poloze (ROSC SUP 9/9; p=0.124).
    - HUT30: 3 z 8 případů, významně méně než v kontrolní větvi A (SUP) (p=0.002)
  - Rescue ECMO viz také kapitola 5.3.2. eCPR
  
- **Vztahy měřených parametrů** (viz také tab. 2.2. a 2.3.)
  - rSO<sub>2</sub> velmi těsně koreluje se srdečním výdejem (rSO<sub>2</sub> PERI 0.939, rSO<sub>2</sub> HEAD 0.802). Za předpokladu adekvátní ventilace a oxygenace v plicích může být **regionální oximetrie velmi přesným, neinvazivním, kontinuálním monitorem trendu globálního srdečního výdeje**. Nižší korelaci s výdejem má oximetrie hlavová, která je výrazně odolnější k poklesu hemodynamiky (srov. 2.3. A a B), a nese informaci především o perfusi mozkového řečiště.
  - Nejvyšší korelaci se srdečním výdejem vykazuje systémová žilní oximetrie (S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>). To za podmínek resuscitace nemusí být zcela očekávané vzhledem k uzávěru řady řečišť.
  - Poněkud překvapivá je absence vztahu mezi srdeční elektrofyzologií (AMSA), tedy regionální perfusí srdce, a tkáňovou oximetrií hlavy (rSO<sub>2</sub> HEAD), tedy regionální perfusí hlavy a mozku. Ukazuje na výrazně autonomní regulace obou řečišť. Analogické pozorování bude v následující studii (mCPR3 – CA-Epi) i studii eCPR1, kde jsme po protražované resuscitaci léčené mimotělní oxygenací zaznamenali odlišný úspěch zotavení srdečních a mozkových funkcí (ROSC vs. EEG).
  - Nečekané je pozorování negativní korelace mezi obnovením rytmu a rSO<sub>2</sub> PERI. Důvodem by opět mohla být absence času na zotavení oběhu po mCPR v poloze HUT.

### *Klinický kontext*

1. Primárním problémem při resuscitaci v HUT (ale v principu i v supinální poloze) je pravděpodobně **pokles preloadu** vedoucí k poklesu tepového objemu pod 20% klidových hodnot. Při fixní frekvenci kompresí proporcčně klesá srdeční výdej. Ejekční frakce zůstala zachována.
2. Trendy změn **srdečního výdeje je možné dobře monitorovat** v reálném čase (nejen v poloze HUT) pomocí neinvazivních parametrů, které s výdejem výrazně korelují (viz tab. 2.2.). Vhodný neinvazivní parametr je  $rSO_2\text{ PERI}$ , (korelace 0.940) nebo AMSA (korelace 0.850). Ještě těsnější vztah má invazivní parametr  $SvO_2$  (0.955).
3. Některé uvedené parametry mají dobrou **diskriminační hodnotu pro ROSC** (viz obr 2.4.). Mohou tak pomoci v rozhodování o vedení resuscitace, např. při hledání nejvhodnějšího času pro podání defibrilačního výboje či rozhodování o opakování výboje či hodnocení kvality resuscitace. Cut-off hodnoty bude pro klinické použití nutno ověřit na klinických datech.

### *Navazující výzkum*

Analýza výsledků vygenerovala některé nové otázky. Jednak v oblasti individuálních reakcí, kde bychom rádi přesněji porozuměli příčinám těchto rozdílů. S tím souvisí i potřeba přesněji porozumět a kvantifikovat vztahy mezi jednotlivými měřenými parametry, zejména makro a mikrocirkulace a identifikace klíčových parametrů pro udržení mikrocirkulace. Dále otázky dynamiky, efektu zpoždění (např. pokles tlaku versus pokles elektrické aktivity) a kumulativního efektu ischemií a reperfusí. Jak pro predikci, tak i zpětný odhad trvání ischemie.

Z praktického hlediska považujeme za důležité nalézt a ověřit klinicky použitelné cut-off hodnoty predikující ROSC, příp. jejich kombinace a dynamiku. To zahrnuje i analýza reakce na defibrilaci a změny mezi jednotlivými výboji. Smyslem je poskytnout znalosti pro přesnější bedside rozhodování jak v podmínkách CPR, tak jiných kardiogenních oběhových selhání.

Některým těmto otázkám se věnujeme dále v této práci a všem v navazujícím výzkumu.



## 5.2.2. Studie mCPR2: Vliv CPR na intrakraniální tlak.

„ICP-CPR“ Study, Mlcek 2013

Model: 3' zástava + 5' resuscitace + 10' post-ROSC

### Cíle

Popsat průběh intrakraniálního tlaku během krátkodobé srdeční zástavy a mechanické resuscitace kompresním zařízením LUCAS2 a v časném poresuscitačním období

### Motivace

Během mechanické resuscitace, zejména při použití automatických pomocí zaznamenáváme velmi vysoké špičky (>100 mmHg) jak v arteriálním, tak žilním tlaku. Zajímalo nás, zda se tyto špičky mohou propagovat do mozkové mikrocirkulace, případně ve kterých fázích resuscitace.

### Hypotéza

mCPR může přispívat ke zvyšování intrakraniálního tlaku, zejména při retrográdním šíření tlakových vln.

### Metodika

Setup: Zdravá prasnička, 49 +/-3 kg n=7, kontinuální intravenosní anestezie: propofol, midazolam, morphine. Model 3' zástava (indukce rychlou stimulací), poté 5' mechanická resuscitace 100/min (mCPR) pomocí kompresního zařízení LUCAS2. Ventilace manuálně vakem přes endotracheální kanylu synchronně 30:2, FiO<sub>2</sub> 80%. Během mCPR žádné podávání léků. Po 5' mCPR 3 pokusy o defibrilaci.

### Protokol (schéma)



### Klíčové monitorované parametry:

Intrakraniální tlak, ICP čidlem zavedeným v parietální kůře (Neurovent, Raumedic, Germany)

Globální hemodynamika: ABP, PAP, CVP, S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>, průtok a. carotis (CAR)

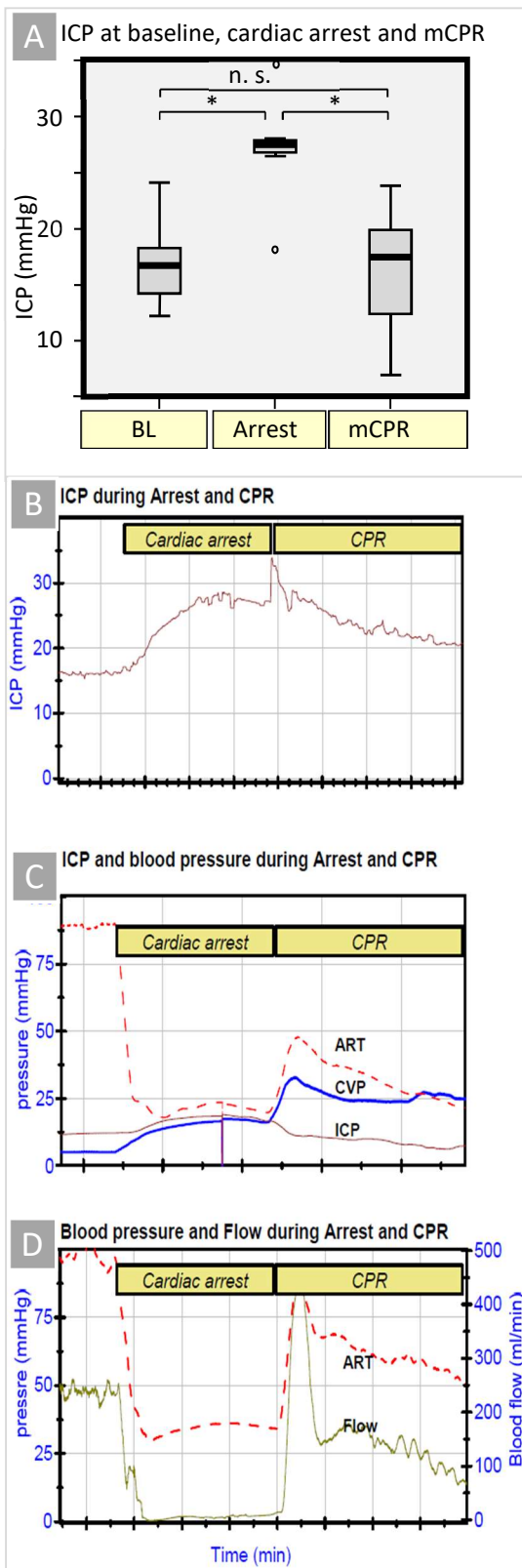
Ostatní fyziologické parametry: EKG, etCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>

### Výsledky (viz též obr. 3)

1. Během zástavy ICP roste po dobu ~90 s do hodnot 27 +/- 4.8 mmHg, a splňuje tedy definici intrakraniální hypertenze. Poté se hodnota drží.
2. ICP sleduje trend tlaku v cévním řečišti, kde se vyrovnává arteriální a žilní tlak.
3. Po zahájení mCPR ICP krátkodobě roste, ale po 10-20 s se ICP rychle normalizuje

### Diskuse

Během resuscitace je obvyklé, že v arteriálním, ale i centrální žilním řečišti jsou měřeny tlakové špičky přesahující 100 mmHg a současně bývá nízká vaskulární resistance. Přesto jsme během resuscitace nezaznamenali propagaci tlakových pulsů tak, že by působily zvýšení intrakraniálního tlaku. Jedinou výjimkou bylo krátké období hned po zahájení resuscitace, kdy ICP v řádu desítek vteřin výrazně vzrostl. To si vysvětlujeme jako projev maximální vasodilatace v důsledku zástavy. obdobně pozorujeme tou dobou pozorujeme hyperemii, která může dosahovat supranormálních hodnot.



**Obr. 3. ICP Během srdeční zástavy a resuscitace.**  
 A – průměrné hodnoty. BL=baseline. \*  $p=0.01$   
 B, C, D – příklad průběhu hodnot u typického jedince. ART = arteriální tlak, Flow = průtok a. carotis, CVP = centrální žilní tlak.

**Celkový trend ICP při resuscitaci je naopak rychlý návrat do normálních hodnot, a to i přesto, že systémová hemodynamika je výrazně abnormální (karotický průtok cca 50%, arteriální tlak pod 40 mmHg a postupně klesá), CVP ~40 mmHg.**

Toto pozorování jednak pravděpodobně svědčí pro velmi dobře zachovanou cerebrální autoregulaci, což je ve shodě s našimi ostatními požertováními. Navíc zde se jednalo o velmi krátkou zástavu, a tím spíše bude autoregulace zachována.

Dále pak hodnocení perfusní tlak vypočteného jako rozdíl CVP a MAP během resuscitace nevypovídá správně o hemodynamice.

Nezřídka poskytuje negativní hodnoty. To je v rozporu s přesvědčivě dopředným průtokem v karotickém řečišti.

Zjednodušený výpočet zanedbává fázové posuny, které v případě mCPR jsou zásadní.

Navíc, vysoký žilní tlak během mCPR se nešíří do periferního řečiště – měření v jugulárním bulbu poskytuje zcela jiné hodnoty než CVP.

Je i pravděpodobné, že ochrannou funkci proti retrográdnímu vzestupu ICP poskytuje anatomie žilních splavů.

Vzestup ICP během vlastní zástavy zcela sleduje chování systémového krevního tlaku, který je v zásadě ekvilibrován. Vlivem proměnného vaskulárního tonu a kapilárního leaku během zástavy se tento “plnicí” tlak může měnit a změny můžeme sledovat i v intrakraniálním tlaku.

Návrat ICP k normálním hodnotám a jeho udržení i po obnově rytmu ukazuje, že celkem 8 minut no-flow + low-flow ischemie výrazně nepoškodilo vertebrální vaskulární autoregulaci.

### 5.2.3. Studie mCPR3.

Systémová vs. orgánová hemodynamika během mCPR  
„CA-Epi Study“. Unpublished.

Model: 1' zástava + 20' mCPR LUCAS

#### Cíle

Na modelu protražované resuscitace

- Zhodnotit *tkáňovou perfusi* během mCPR, zejm. v mozkovém a koronárním řečišti
- Identifikovat *prediktory úspěchu defibrilace* (příp. optimálního časování defibrilace)

#### Motivace:

- i. Vysvětlení rozporu mezi výsledky studií HUT (kolaps makrocirkulace, ale nikoliv mikrocirkulace)
- ii. Optimalizace CPR protokolu pro další výzkum
- iii. Získání referenčních dat pro studii CA-Epi o vlivu podávání adrenalinu během protražované resuscitace.

#### Hypotéza

Orgánová perfuse, zejména v preferovaných řečištích, může být i při protražované mCPR relativně zachována.

#### Metodika

Setup: zdravá prasnička, 52.5 ±3 kg, n=12, anestésie kontinuální intravenosní: propofol, midazolam, morphine. Mechanická resuscitace 100/min (mCPR) pomocí kompresního zařízení LUCAS2. Ventilace manuálně vakem přes endotracheální kanylu 8/min (asynchronně s komprese). Během 20 min CPR žádné podávání léků. První defibrilace po 20 min, poté postup dle ERC-guidelines<sup>62</sup>, max. 3 cykly.

Podrobněji viz společná kapitola Metodika.

#### Protokol (schéma)



#### Klíčové monitorované parametry:

Globální hemodynamika: ABP, PAP, CVP,  $S_vO_2$ , průtok a. carotis (CAR)

Regionální hemodynamika:  $LDF_{BRAIN}$  laserdoppler microflow v mozku,  $rSO_2_{HEAD}$ ,  $rSO_2_{PERI}$ ,

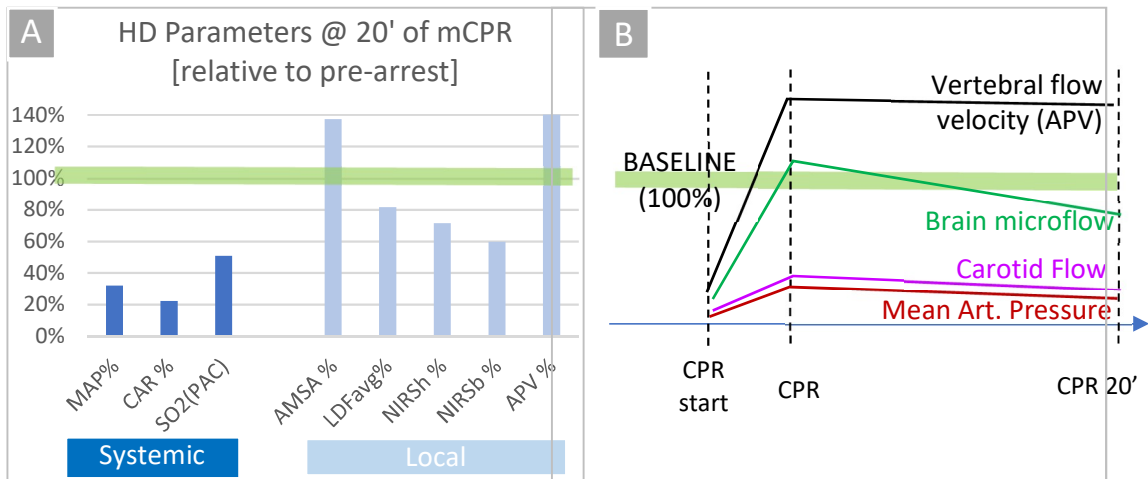
Srdeční elektrofyzologie – parametr  $AMSA_{RV}$

Krevní plyny ( $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH) z arterie, plicnice, vena cava superior. U části subjektů ionty.



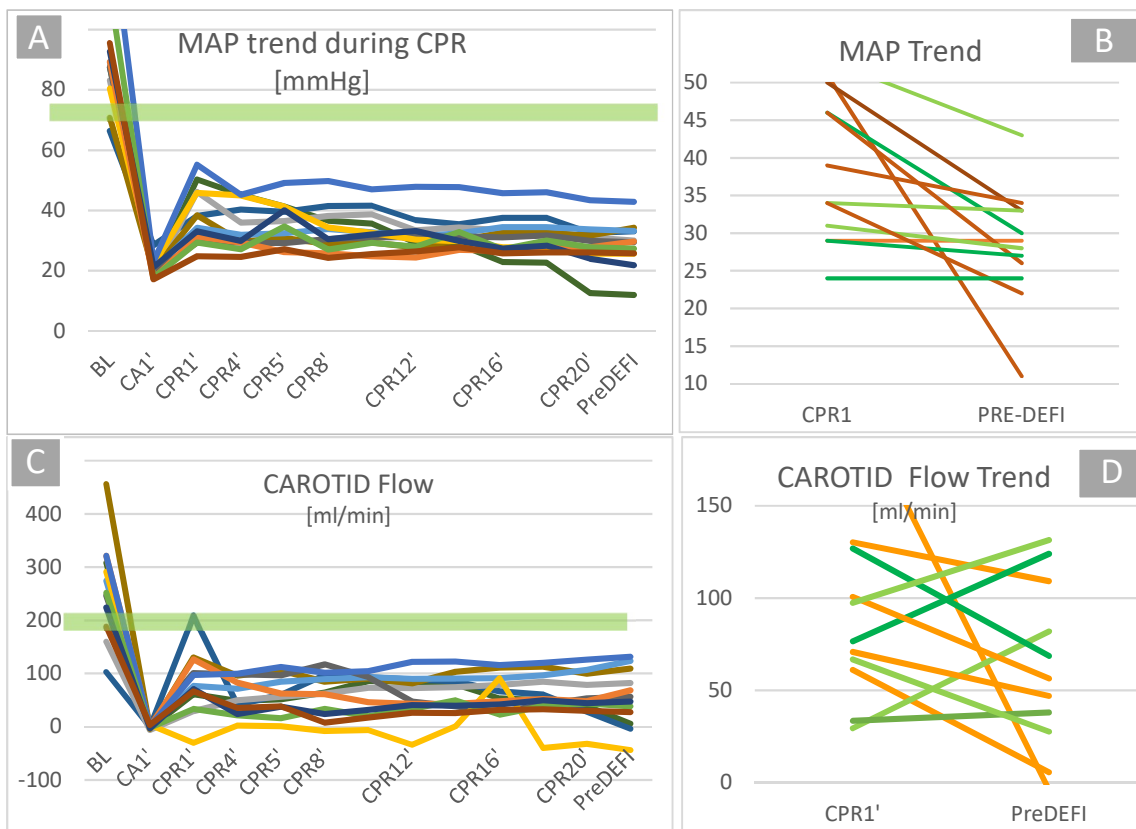
## Výsledky

1. **Průměrné hodnoty sledovaných makro i mikro-hemodynamických parametrů** jsou na obr. 4.1. Zatímco parametry systémové hemodynamiky jsou významně snižené (typicky pod 30%), parametry lokální perfuze neklesly pod 60% referenčních hodnot a často jsme pozorovali i supranormální hodnoty. I po 20 minutách resuscitace ukazují na významně zachovanou autoregulaci. Schéma trendů sledovaných hodnot je na obr 4.1.B. U všech parametrů je patrný vzestup po zahájení CPR a následný pomalý pokles.



Obr 4.1. Změna hemodynamických parametrů ve 20 minutě mCPR proti klidovým hodnotám, průměrné hodnoty. Tmavá – systémové parametry. Světlá – lokální parametry. MAP = mean arterial blood pressure, CAR = průtok a. carotis; SO<sub>2</sub>PAC = saturace hemoglobinu v plicnici. AMSA = Mean amplitude spectrum area z elektrogramu pravé komory; LDF = laser-doppler flow v mozkové tkáni; NIRSh = regionální tkáňová oximetrie hlava; NIRSp = periferie; APV = average peak velocity – rychlost průtoku vertebrální tepnou. Zeleně je zvýrazněna referenční klidová hodnota (baseline)

2. **Systémová hemodynamika.** Pozorovali jsme typický pokles hemodynamiky pod 30% referenčních (klidových) hodnot.
- MAP – střední arteriální tlak po 1 minutě mCPR byl 25–55 mmHg. Medián MAP klesal z 36 mmHg (29;49) na začátku mCPR na 28 mmHg (25;33) ve 20. minutě. Obr 4.2. ilustruje poměrně nízkou interindividuální variabilitu v hodnotách MAP, ale významné rozdíly v rychlosti poklesu (panel B).
  - Průtok karotidou ve 20. minutě mCPR byl výrazně snížen na 21% (12; 27) klidových hodnot. Na rozdíl od klesajícího trendu MAP byl trend průtoku během resuscitace u některých jedinců rostoucí.
  - Saturace smíšené žilní krve  $SvO_2$  ve 20. minutě klesla na 35% (22; 42), tedy zhruba na polovinu výchozích klidových hodnot. Tedy relativně výrazně méně než pokles MAP.



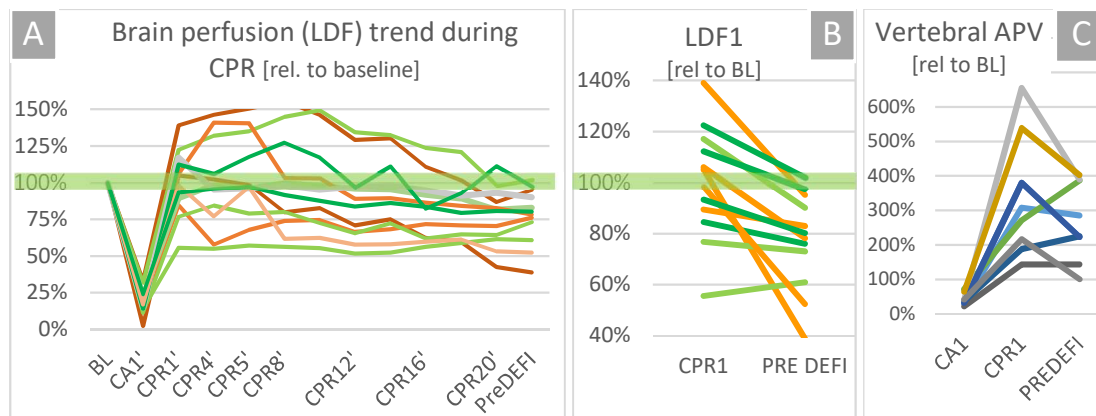
Obr 4.2. Trend průběhu středního arteriálního tlaku (MAP) (Panely A, B) a průtoku a. carotis (Panely C, D) během 20 minut mCPR. Každá křivka reprezentuje jeden subjekt. Žlutě je zvýrazněna referenční hodnota (BL – pre-arrest baseline). Panely A a C – hodnoty po minutách. Panely B a D – detail pro porovnání individuálních trendů v 1. a 20. minutě CPR. Zeleně subjekty s ROSC, oranžově NON-ROSC.

BL = baseline; CA1' = po 1 min cardiac arrest; CPR 1' – CPR 20' 1. až 20. minuta CPR. PreDEFI = data těsně před defibrilací.

### 3. Perfuse mozku

- LDF<sub>BRAIN</sub> – laserdoppler microflow** v mozkovém parenchymu – obr 4.3.AB. U třetiny zvířat byl LFD po většinu doby resuscitace *supranormální*. Trend LDF byl klesající až na jednu výjimku. Medián ve 20. minutě klesl na 70% (63;78) referenčních hodnot s výraznou individuální variabilitou (40–100%)

ii. Rychlost průtoku vertebrální tepnou (APV) (Obr 4.3.C) byla po celou dobu mCPR a u všech subjektů *supranormální*. I po 20 minutách mCPR byl medián více než dvojnásobný oproti pre-arrest hodnotě - 224% (138; 310). APV byl parametr s největší interindividuální variabilitou i největším vzestupem proti klidové hodnotě. Zásadně se tak odlišoval od výrazně subnormálních trendů průtoku v a. carotis (viz výše).

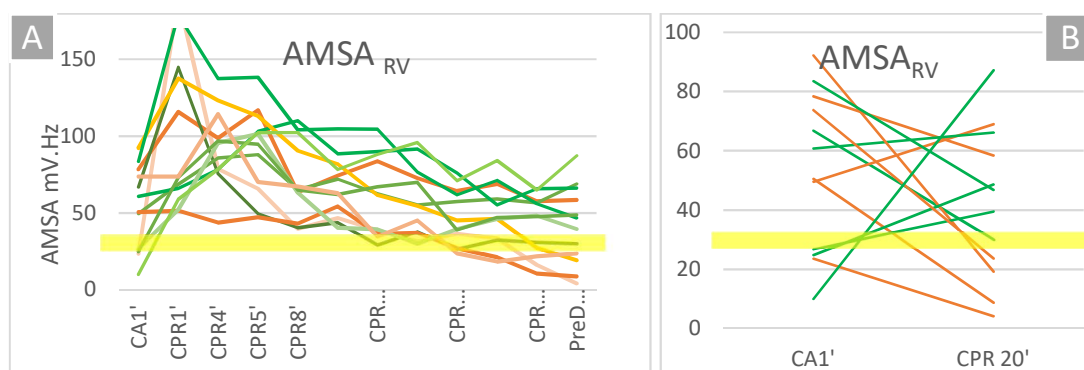


Obr 4.3. Trend průběhu mikroflow mozkového parenchymu (LDF) během 20 minut mCPR. Každá křivka reprezentuje jeden subjekt. Žlutě je zvýrazněna referenční hodnota (BL = pre-arrest baseline). Panel A – hodnoty po minutách. Panel B – detail pro porovnání individuálních trendů mezi 1. a 20. minutou CPR. Zeleně jedinci s ROSC, oranžově NON-ROSC. CA = cardiac arrest; BL = baseline.

#### 4. Elektrická fibrilační aktivita – AMSA<sub>RV</sub>

Typický průběh AMSA<sub>RV</sub> po indukci VF a během následné resuscitace je na obr. 4.4. po indukci fibrilace AMSA rychle klesá a odráží degeneraci fibrilační aktivity. V 1. minutě dosahuje kvasi-stabilní hodnoty (označujeme ji „CA1“). Po zahájení mCPR AMSA<sub>RV</sub> ihned rychle roste a po cca 3 (1.4; 4.4) minutách resuscitace dosahuje maxima – medián 107 (91; 159) mV.Hz. Poté klesá individuálně různou kinetikou. Porovnání hodnot AMSA<sub>RV</sub> po minutě fibrilace (CA1) a po 20' resuscitace (Obr 4.4.B) vykazuje velmi výraznou inter-individuální variabilitu jak absolutních hodnot, tak trendu změny. Opět na rozdíl od MAP, má AMSA u některých jedinců během CPR rostoucí průběh. Hodnoty ani trend nekorelují ani s průběhem tlaku ani karotického průtoku (obr 4.2).

AMSA<sub>RV</sub> má velmi vysokou schopnost předpovědět obnovení rytmu (ROSC), což budeme diskutovat níže.



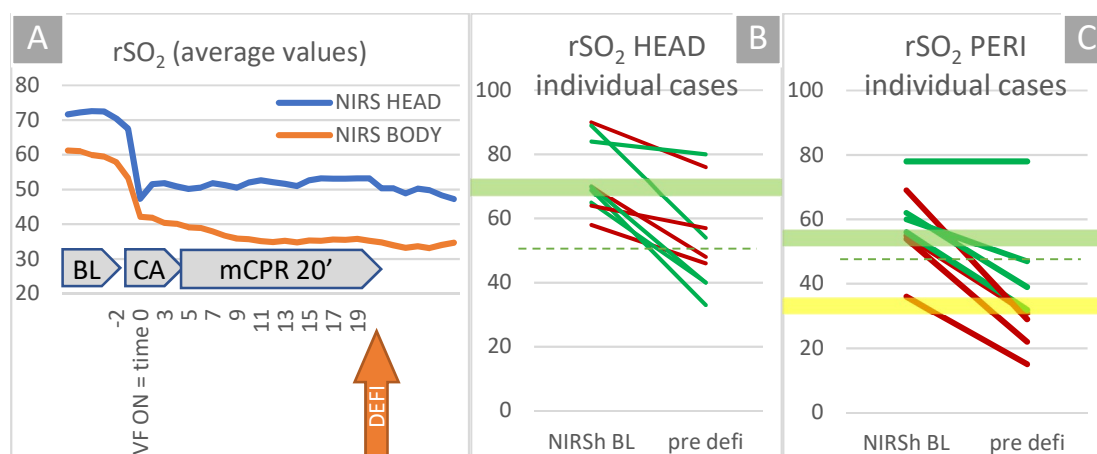
Obr 4.4. Trend průběhu srdeční elektrofyziologie AMSA během 20 minut mCPR. Každá křivka reprezentuje jeden subjekt. Žlutou čarou je zvýrazněna cut-off hodnota 30 mV.Hz. Panel A – hodnoty po minutách. Panel B – detail pro porovnání individuálních trendů mezi 1. a 20. minutou CPR. Zeleně jedinci s ROSC, oranžově NON-ROSC. CA = cardiac arrest.

## 5. rSO<sub>2</sub> – tkáňová oximetrie

Průběh rSO<sub>2</sub> po zástavě a během resuscitace byl poměrně uniformní (viz obr 4.5.). Baseline hodnoty z oblasti hlavy byly signifikantně vyšší než v periférii (72 vs. 61, p=0.037). Po indukci zástavy rSO<sub>2</sub> v obou regionech během minuty velmi výrazně klesly (o srovnatelných 24% resp. 19% saturace). Naopak, po zahájení mCPR se hodnoty rSO<sub>2</sub> měnily jen málo: v oblasti hlavy medián vzrostl o 3%, v periférii klesl o 4% saturace. rSO<sub>2</sub> v oblasti hlavy tak zůstal v hraničně-normálních hodnotách: 48% (40;67), rSO<sub>2</sub> v periférii byl zřetelně subnormální: 31% (26;43).

I tak jsme pozorovali inter-individuální rozdíly v poklesu rSO<sub>2</sub> po 20 min mCPR proti baseline. Na obr. 4.5.B a C je zřejmá výrazná variabilita jak v relativní změně (pokles o 0–40%), tak absolutních hodnotách před defibrilací (20-80%).

rSO<sub>2</sub> v periférii ve 20. minutě spolehlivě koreloval s úspěchem defibrilace (ROSC) viz dále.

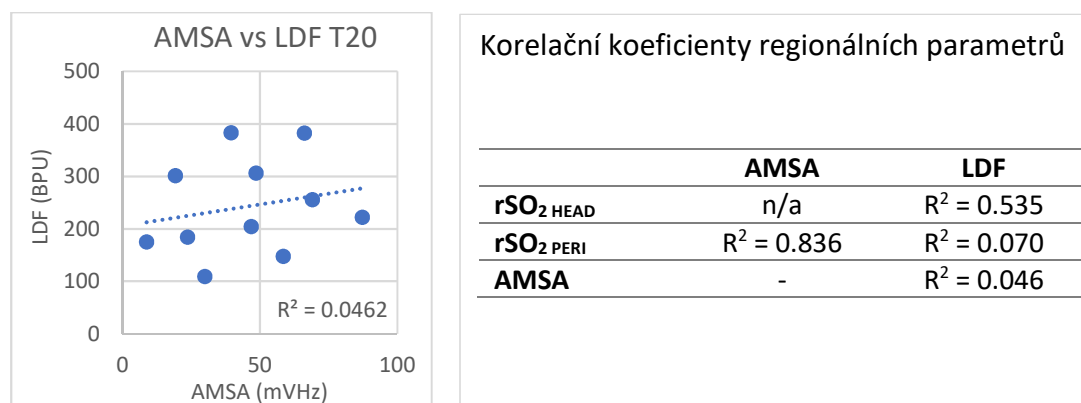


Obr 4.5. Trend průběhu tkáňové oximetrie (rSO<sub>2</sub>) během 20 minut mCPR. Panel A – průměrná hodnota všech jedinců, průběh po minutách. Panel B a C – detail pro porovnání individuálních trendů mezi 1. a 20. minutou CPR pro rSO<sub>2</sub> HEAD a rSO<sub>2</sub> PERI. Zeleně jedinci s ROSC, oranžově NON-ROSC. CA = cardiac arrest. Zelenou vodorovnou linkou je zvýrazněna průměrná klidová hodnota. Žlutá je zvýrazněna cut-off hodnota predikující úspěch resuscitace. Čerchovaně dolní hranice normální hodnoty rSO<sub>2</sub> (50%)

## 6. Vztahy regionálních parametrů AMSA, LDF, rSO<sub>2</sub>

S elektrofyziologickým parametrem AMSA reflektujícím perfusi myokardu vůbec nekoreluje parametr LDF mozkové mikrocirkulace ( $R^2 = 0.046$ ) a není zde zřejmá ani prahová závislost (obr. 4.6.A).

Periferní oximetrie (rSO<sub>2</sub> PERI) koreluje s AMSA a nekoreluje s mozkovou mikrocirkulací LDF.



Obr 4.6. Vztah regionálních parametrů viz text. T20 = čas 20 min mCPR.

## 7. Vztah makrocirkulace a regionální cirkulace

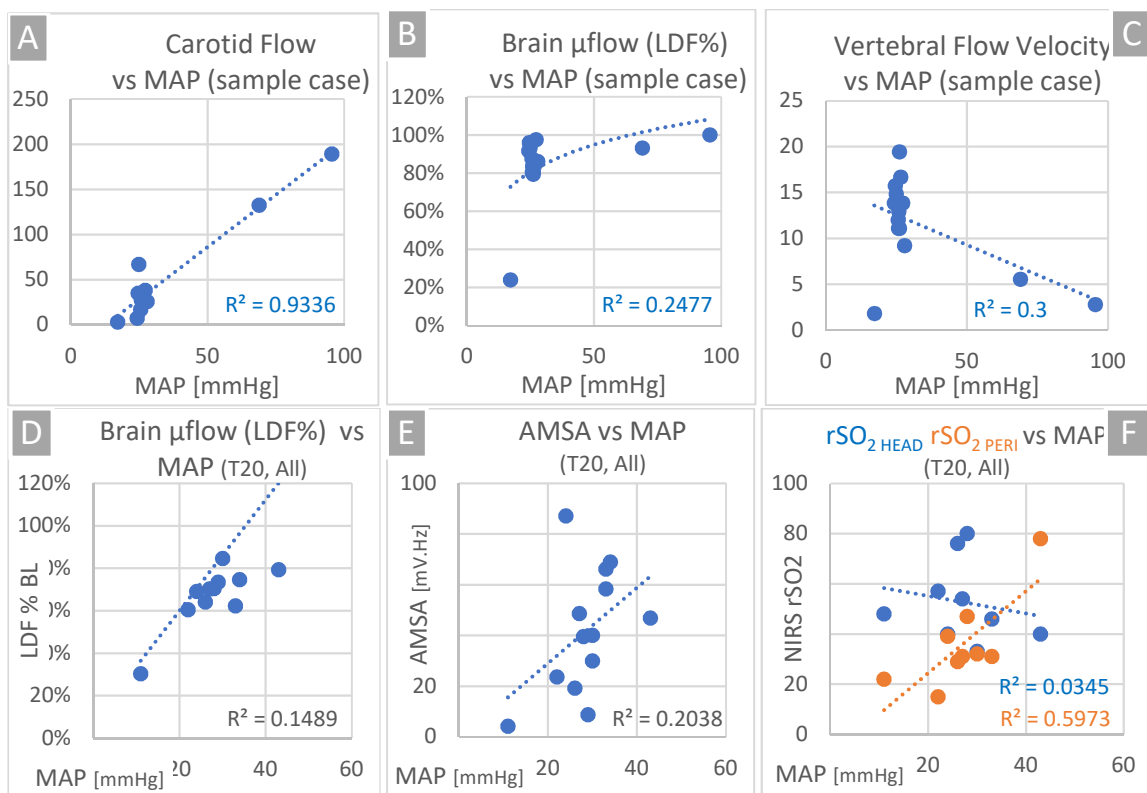
Příklad typického vztahu středního arteriálního tlaku a průtoku karotidou, průtoku mozkovou mikrocirkulací – LDF a rychlostí průtoku vertebrální tepnou u jednoho jedince je uveden Na obr 4.7.A,B,C.

*Karotický průtok* v T20 s MAP lineárně koreluje ( $r=0.639$ ).

*Mozkové microflow LDF* s MAP koreluje slabě a vztah je zjevně nelineární – při poklesu MAP do hodnot kolem 35 mmHg se průtok mikrocirkulací mozku drží nad 80% své baseline hodnoty, při dalším poklesu arteriálního tlaku mikrocirkulace (LDF) strmě klesá ke 20%.

*Vertebrální průtok* (flow-velocity) typicky vykazuje zápornou nebo žádnou korelaci s MAP.

Ve 20. minutě resuscitace (T20), tedy těsně před defibrilací, jsou korelace tlaku a parametrů regionální perfuze (LDF; AMSA;  $rSO_2_{HEAD}$ ) velmi nízké – viz obr. 4.7. panely D,E,F. Naopak, periferní oximetrie ( $rSO_2_{PERI}$ ) vykazuje velmi dobrou souvislost s arteriálním tlakem ( $r=0.771$ )



Obr 4.7. Korelace parametrů makrocirkulace a regionální cirkulace – mikrocirkulace. Panely A, B, C – příklad dat jednoho jedince, hodnoty během protokolu. Panely D, E, F – data skupiny v čase T20 (20 min resuscitace). Panel F: modře  $rSO_2_{HEAD}$ , oranžově  $rSO_2_{PERI}$ . MAP = střední arteriální tlak; AMSA – srdeční elektrofyziologie;  $rSO_2$  – regionální oximetrie; LDF% - tkáňové laserdoppler microflow relativně k baseline hodnotě (pre-arrest).

## 8. Obnovení oběhu – ROSC

V tomto souboru modelu jednonimutové zástavy s resuscitací 20 minut (bez farmakologické podpory) nastal ROSC v 50% případů.

Souvislost ROSC s jednotlivými monitorovanými parametry uvádíme v následující diskusi.

## Diskuse, interpretace

V této práci jsme především porovnávali parametry makrocirkulace (tlak, průtok, arteriální saturace) a mikrocirkulace (LDF microflow,  $rSO_2$ , AMSA) během resuscitace, a jejich korelaci s obnovením rytmu (ROSC). Výsledky studie potvrzují hypotézu, že mikrocirkulace klíčových orgánů může být relativně i *absolutně zachována i během protrahované resuscitace*. Výsledky nabízejí několik zajímavých interpretací:

### 1. Zachovaná mikrocirkulace při hypotensi

Přestože během 20minutové CPR klesají parametry systémové cirkulace ke kritickým hodnotám (cca 30%), v některých oblastech může být mikrocirkulace překvapivě zachována. Po 20 minutách mCPR přibližně polovina jedinců měla: i. *normální oximetrické hodnoty v oblasti hlavy (>50%)*, ii. *hodnoty mozkové mikrocirkulace  $LDF_{BRAIN}$  nad 80% klidového průtoku* což ovšem není výsledek ojedinělý<sup>58</sup>; a iii. *elektrickou aktivitu srdeční svědčící pro dobrou defibrilovatelnost (parametr AMSA > 40 mV.Hz)*.

Do 12. minuty CPR byla v polovině případů *mozková mikrocirkulace (LDF) normální nebo supranormální*.

To by svědčilo pro výraznou schopnost zachování hemodynamické regulace i po desítky minut výrazné ischemie. Při kriticky nízkém systémovém tlaku i průtoku tak patrně musí být zachována vasodilatace v klíčových orgánech a/nebo endogenní produkce katecholaminů i reakce na ně v ostatních řečištích. Pro to svědčí i významně odlišné výsledky oximetrie z oblasti hlavy ( $rSO_2_{HEAD}$  téměř normální) a z periferie ( $rSO_2_{PERI}$  významně snížené – obr 4.5.). Zachování mikrocirkulace nám pomáhá pochopit poněkud kontroverzní srovnání výsledků naší studie s CPR v head-up poloze, které vedlo k zastavení průtoku karotidou (mCPR1) na rozdíl od jiné práce, kde na základě značených mikrokuliček dokumentovali zlepšení perfuse mozku při resuscitaci v polosedě<sup>63</sup>.

### 2. Optimální, resp. kritický tlak (MAP)

*Hodnoty MAP kolem 35 mmHg*, u kterých jsme alespoň v některých případech pozorovali – zachovalou mikrocirkulaci i ve 20. minutě mCPR (viz výše a viz obr 4.7. D,E,F), jsou výrazně nižší, než obvykle uvažované hodnoty pro adekvátní perfusi nebo cílové hodnoty pro resuscitaci. Tím nenaznačujeme, že MAP kolem 35mmHg je optimální, nýbrž že zatím chybí dostatečné porozumění, na jehož základě by bylo možné optiMAP stanovit a sledovat.

V tomto kontextu je například zajímavá otázka, jakou roli má podávání adrenalinu ve vysokých dávkách během resuscitace, případně jaké je jeho správné časování. Adrenalin jistě přispívá ke zvýšení systémového tlaku a kontraktility myokardu. Ale v době, kdy je koronární i mozková perfuse ještě zachovaná to může být nadbytečné a mohou převážit nežádoucí účinky, například prohlubování regionální ischemie vedoucí k vzestupu laktátu. V paralelní skupině zvířat, kde byl během mCPR navíc podáván adrenalin dle ERC guidelines<sup>62</sup> každé 4 min, jsme skutečně zaznamenali vyšší mortalitu - 80% (data připravujeme k publikaci). Spolehlivou identifikaci kritické hodnoty MAP, nebo minimální přijatelné, zatím nemáme k dispozici. Jistě to nebude hodnota ani univerzální ani konstantní. Praktičtější pro posuzování účinnosti CPR, než je hodnocení MAP, pravděpodobně bude paralelní sledování jiných, vzájemně komplementárních parametrů, včetně mikrocirkulace, které přináší další vrstvu porozumění a lépe odráží situaci v klíčových orgánech.

### 3. Úspěšnost obnovení spontánního rytmu (ROSC Rate)

Obnovení rytmu po 20 minutách mCPR pouze v 50% případů není v klinickém kontextu překvapivá<sup>64</sup>.

Na rozdíl od klinických situací se v našem souboru jednalo o vstupně zdravé jedince, tedy s normálním koronárním zásobením, bez předchozích ischemických insultů, bez komorbidit. Nadto trvání ischemie bylo pouze 1 minuta a podmínky pro resuscitaci v laboratoři jsou nerealisticky optimální. Naše výsledky proto odrážejí téměř výhradně vliv resuscitace a ukazují na limit, který konvenčním resuscitačním postupem patrně nelze výrazně zlepšit. Pro další optimalizaci postupů resuscitace považujeme za důležité jednak podrobněji porozumět mechanismům ovlivňujícím výskyt ROSC, jednak navrhnout takové postupy CPR, které by umožňovaly individuálnější vedení resuscitace pomocí automatického monitorování aktuálního stavu a vývoje a které by poskytovaly podporu rozhodování. V závěrečné diskusi ke kapitole eCPR (5.3) předkládáme takový návrh.

### 4. Prediktory ROSC

V principu nejdůležitějšími determinantami pro obnovení rytmu (ROSC) jsou: i. tkáňová (koronární) perfuse, ii. vnitřní prostředí, resp. složení krve (krevní, plyny, metabolity, iontogram, pH) a iii. integrita kardiomyocytů.

Na základě výsledků této studie se pokusíme o interpretaci některých parametrů vykazujících souvislost s ROSC. Omezíme se především na analýzu stavu těsně předcházejícího prvnímu pokusu o defibrilaci, tedy po 20 minutách CPR. Úspěch resuscitace nepochybně velmi významně ovlivňuje i vývoj po celou dobu resuscitace a v klinice pak i komorbidity. V tabulce 5.1. je přehled vybraných parametrů, které měly nejvyšší asociaci s obnovením oběhu. Nejvyšší predikční hodnotu měly tkáňová oximetrie  $rSO_{2\text{ PERI}}$  a srdeční elektrofyzologie AMSA.

Parametr	jednotky	medián (Q1; Q3)	cut-off	Korelace s ROSC	AUC
<i>T20</i>					
$rSO_{2\text{ PERI}}$	%	31 (2; 43)	31	0.613	1.000
$K^+$ (ART)	mmol/l	7.3 (6.2; 8.2)	8.0	0.628	0.933
AMSA	mV.Hz	43 (20; 64)	40	0.525	0.925
Lac (ART)	mmol/l	7.8 (4.8; 8.2)	8	0.615	0.800
MAP	mmHg	28.5 (24, 33)	-	0.337	0.772
$paO_2$	mmHg	81 (49; 292)	-	0.079	
<i>T12</i>					
Lac (ART)	mmol/l	4 (3; 6)	4	0.696	0.971
$K^+$ (ART)	mmol/l	9.6 (5.8;8.6)		0.702	

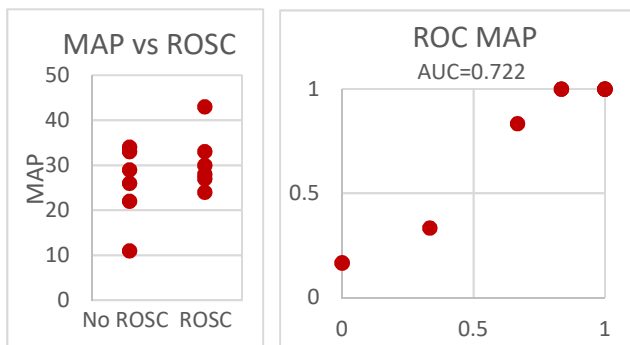
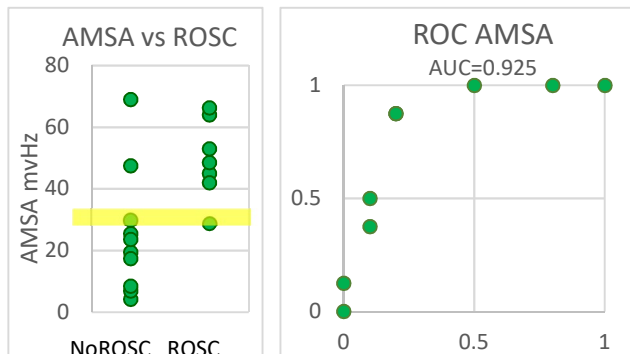
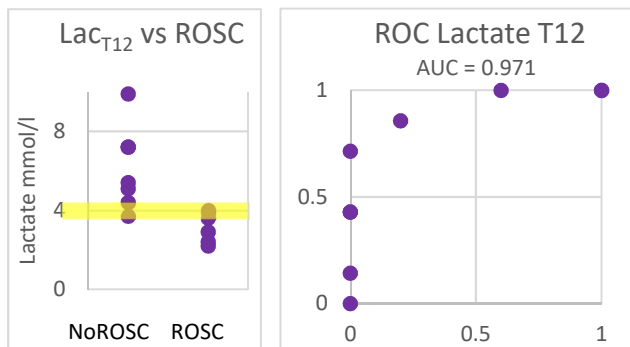
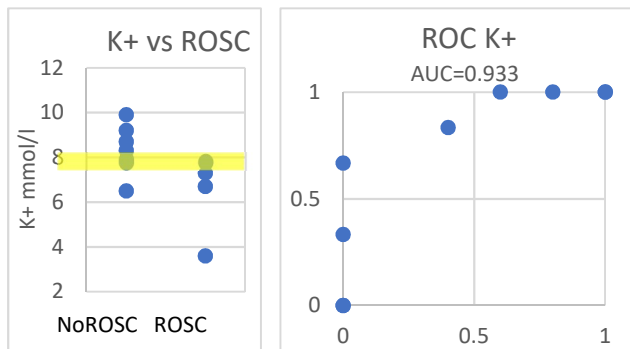
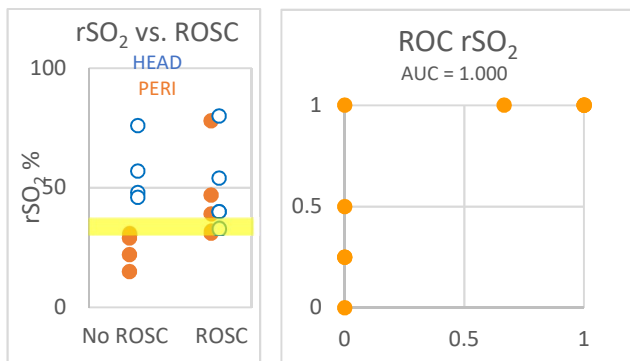
Tabulka 4.1. Korelace vybraných parametrů s obnovením oběhu (ROSC)

AUC – area under receiver-operating characteristics curve, Lac = koncentrace laktátu v plasmě;  $K^+$  = koncentrace kalia v plasmě; T20 = čas resuscitace 20 minut; T12 = čas resuscitace 12 minut; PAC = pulmonary artery catheter; ART = arterial.

#### Systémová perfuse a oximetrie

Kvalita resuscitace se často posuzuje podle systémového arteriálního tlaku, event. koronárního perfusního tlaku (ART(D) – RAP).

Globální parametry korelovaly s ROSC velmi volně až vůbec (MAP 0.45,  $paO_2$  0.1 a  $SaO_2$  0.1). Úspěšné defibrilace nastaly i u hodnot MAP pod 30 mmHg a  $paO_2$  50 mmHg. Opět se nabízí



hypotéza, že koronární autoregulace dokáže zajistit perfusi, resp. dodávku kyslíku i za těchto výrazně nefyziologických podmínek. Systémová cirkulace zde bude mít vliv prahový, spíše než proporční. Překvapivé je, že prahové hodnoty mohou být velmi nízké, a navíc budou závislé na trvání ischemie a resuscitace.

### Regionální parametry perfuse a ROSC

Podstatně výrazněji, než systémový tlak s ROSC korelovaly parametry mikrocirkulace ( $rSO_2$ , AMSA) (viz tab. 4.1. a obr 4.8.).

**Tkáňová oximetrie –  $rSO_2$**  je pro monitoring resuscitace velmi vhodný parametr – je neinvazivní, kontinuální a dobře odráží rovnováhu dodávky a spotřeby kyslíku. Hodnotí tedy perfusi, oxygenaci i metabolismus tkání. Není závislá na pulsatilním charakteru průtoku, výsledky jsou okamžitě dostupné, jsou poměrně srozumitelně vyjádřeny (procento saturace hemoglobinu) a existují orientační referenční hodnoty (50% pro dolní limit normy, přístroj INVOS).

Obr. 4.8. Asociace vybraných parametrů s obnovou spontánní elektrické aktivity (eROSC).

Levý sloupec – distribuce parametru mezi jedince bez obnovy rytmu (NoROSC) a s obnovou (ROSC).

Žlutá linie – diskriminační hodnota pro ROSC (cut-off).

Pravý sloupec – ROC Receiver-operating characteristics pro daný parametr a obnovu rytmu (eROSC). AUC area under ROC curve

$rSO_2$  – tkáňová oximetrie, HEAD=hlava, PERI=perferie; K+ - plasmatická kalemie; Lac – plasmatický laktát v čase 12 minut mCPR; AMSA<sub>RV</sub> – amplituda spectrum area z elektrogramu pravé komory, srdeční elektrická aktivita; MAP – střední arteriální tlak.



**Periferní oximetrie ( $rSO_2$  PERI) spolehlivě predikovala ROSC (AUC 1.0).** Naše výsledky interpretujeme tak, že pokud se při resuscitaci daří držet dodávku kyslíku do periferie hraniční (a po omezenou dobu i subnormální – zde  $rSO_2$  nad 30%), lze očekávat i adekvátní zásobení i v koronárním řečišti, které je oproti periférii preferované.  $rSO_2$  v kombinaci s arteriální saturací ( $SpO_2$ ) je pak téměř ideální parametr pro posouzení účinnosti CPR – při normálním  $SpO_2$ , čili při adekvátní plicní oxygenaci, periferní oximetrie  $rSO_2$  PERI přímo odráží perfusi<sup>65, 66</sup>. Ovšem se zásadní limitací pro koronární oblast – v případě významné resistance v koronárním řečišti (ať periferně nebo ve stenose), bude koronární perfuse disproporčně nižší. Takováto situace bude v praxi u komorové fibrilace nastávat zcela běžně, ne-li dominantně. Proto je nezbytné monitorování  $rSO_2$  doplnit dalšími modalitami, jako AMSA, jak diskutujeme dále.

Ještě zopakujeme, že oximetrie z oblasti hlavy ( $rSO_2$  HEAD) s obnovou rytmu nekoreluje vůbec (korelační koeficient -0.24). Tento náleznem musí být překvapivý, jelikož cerebrální řečiště je maximálně preferované a jak jsme ukázali, mozková mikrocirkulace je zachována i při velmi významném poklesu karotického průtoku pod 30% (např. obr. 4.1. a 4.7.). Mozková a hlavová oximetrie (ani mikrocirkulace) nejsou dobré markery perfuse orgánové. Pochopitelně jsou ale dobrými ukazateli z hlediska neurologického výsledku.

**Elektrická aktivita srdeční – AMSA** je během resuscitace jediný dostupný, kontinuální a specifický ukazatel funkce kardiomyocytů. Odráží funkční stav srdeční tkáně, nikoliv globální parametr typu tlak nebo arteriální saturace. Dobrá korelace mezi AMSA a ROSC byla opakovaně popsána<sup>67</sup>, přesto se AMSA při vedení resuscitace rutinně nevyužívá, například pro nejasný vliv artefaktů<sup>68</sup>, nepropracovanou metodiku zařazení získané informace do diagnosticko-terapeutického procesu.

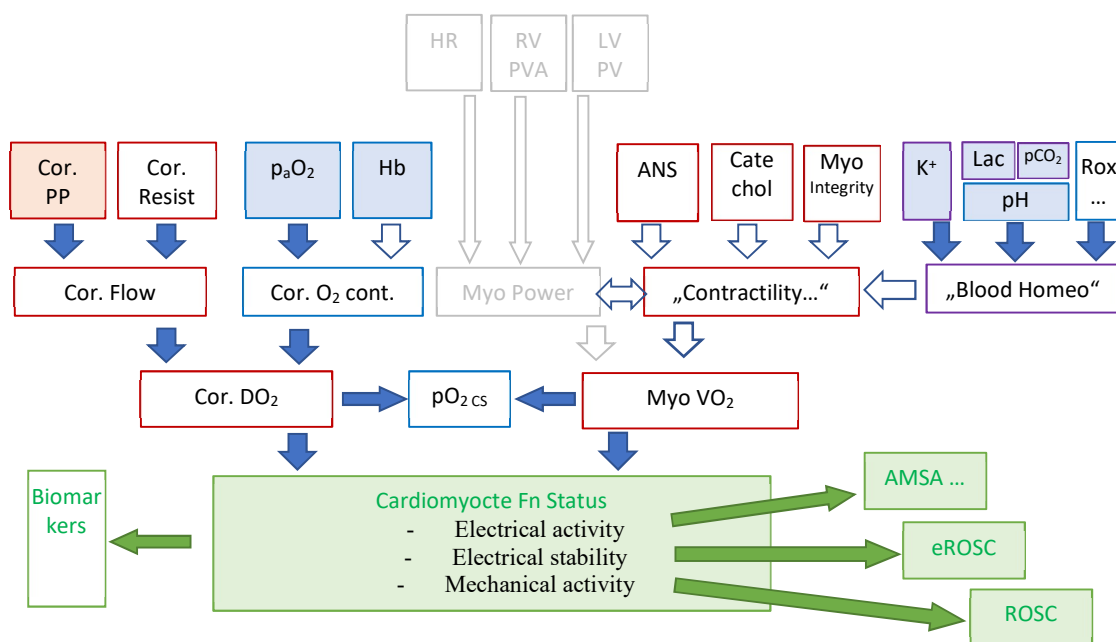
V našem souboru měla  $AMSA_{RV}$  velmi vysokou predikční schopnost (AUC = 0.925). Obnovení rytmu nenastalo u hodnot  $AMSA_{RV}$  pod 30 mV.Hz, což odpovídá výsledkům i ostatních studií<sup>69</sup>. AMSA je jeden z mála parametrů, který během resuscitace může mít zlepšující se charakter, zatímco většina globálních parametrů má v průběhu dlouhodobé resuscitace spíše klesající trend (viz také obr. 5.1.). Parametr AMSA reaguje na změny perfuse se zpožděním desítek vteřin (a stabilizuje se během minut), tedy velmi rychle, a je tak velmi vhodný k podpoře rozhodování o vedení resuscitace i o časování defibrilace.

Přestože je predikční hodnota AMSA vysoká, existují jedinci, kde souvislost mezi AMSA a ROSC neplatí (viz např. 4.4.B resp. 4.7.C – dva případy NON-ROSC u  $AMSA_{RV} > 50$  mV.Hz). V jednom z nich mohla být příčinou vysoká hladina plasmatického kalia (7.9 mmol/l, tedy právě na hranici pro ROSC), která bezprostředně neovlivňuje fibrilační aktivitu, ale může být zodpovědná za elektrickou nestabilitu, tedy neschopnost udržení pravidelného rytmu. Takovéto příklady jsou důležitými příležitostmi pro hledání dalších mechanismů, které mají na obnovení oběhu vliv, ale mohou se projevat jen v některých situacích. Přehled mechanismů ovlivňujících funkční stav kardiomyocytu (tedy i AMSA) a možnosti jejich monitorování uvádíme na obr. 4.9.

**Metabolické parametry.** Velmi vysokou korelaci s ROSC měly plasmatické hladiny kalia a laktátu ( $R \sim 0.7$  v T12min). Hyperkalemie bude přímo interferovat se schopností udržet membránový potenciál a rytmus. Vzestup koncentrace laktátu během resuscitace je známý a souvisí s nedostatečnou perfusí organismu<sup>70-74</sup>, která postupně progreduje. Hyperlaktátemie bude spíše projevem této deteriorace než příčinou myokardiální dysfunkce. Jak jsme zde ukázali, preferovaná řečiště si mohou perfusi udržet, ale při srdečním výdeji pod 30% musí ve většině tkání vznikat výrazná ischemie. To vede k progresivnímu rozvratu vnitřního

prostředí s růstem acidózy, sníženou expresí katecholaminových receptorů, a k postupujícím intracelulárním změnám – v případě kardiomyocytu snížená citlivost na kalcium a poruchy jeho regulace, diastolická dysfunkce a další<sup>75, 76</sup>.

**Interindividuální rozdíly.** Velmi zajímavé jsou i v této studii, viz obr 4.8, levý sloupec grafů. Například plasmatické hladiny laktátu po 12 minutách resuscitace jsou v rozsahu 2.2–10 mmol/l,  $K^+_{T20}$  3.6-10 mmol-l,  $AMSA_{T20}$  5-70 mV.Hz;  $rSO_{2\ PERI\ T20}$  5-70%. To může odrážet například: i. rozdílnou kvalitu resuscitace a/nebo ii. rozdílnou schopnost tkání snížit metabolické nároky (autoregulačně a/nebo jako důsledek hypotermie a/nebo jako rozdílnou reakci na anestetika) a/nebo iii. rozdíly v dávce či endogenní produkci a účinku katecholaminů. Některé tyto parametry jsou snadno a jiné obtížně monitorovatelné, jejich analýza přesahuje rámec této práce a je součástí navazujícího výzkumu. Znovu opakujeme, že semi/kvantitativní porozumění roli jednotlivým těmto mechanismům bude zásadní pro interpretaci významně rozdílné úspěšnosti obnovení oběhu a pro návrhy individualizovaných protokolů. Pro tento přístup bude nezbytné využít metody počítačového modelování a matematické biologie, jak zde opakovaně diskutujeme.



Obr. 4.9. **Schema hlavních determinantů funkce kardiomyocytů**, jejich souvislostí a možností monitorování, které může být základem algoritmu pro automatické hodnocení stavu, trendů, ev. predikce jejich vývoje.

Horní řada, plné boxy – (kontinuálně) monitorovatelné parametry. Další řady – dopočtené parametry.

Plné šipky – parametry se mohou výrazně a rychle měnit (desítky vteřin, jednotky minut).

Světle šedé boxy – determinanty, které se významněji uplatňují při vlastní mechanické aktivitě, příp. eCPR.

Cor.- koronární; Myo – myokardiální; CorPP – koronární perfusní tlak; Cor Resist – koronární resistance; ROx = reaktivní radikály a další metabolity; Cor DO<sub>2</sub> – koronární dodávka O<sub>2</sub>; MyoVO<sub>2</sub> – spotřeba O<sub>2</sub>. AMSA = Amplitude spectrum area. eROSC – obnovení spontánní elektrické aktivity srdeční; ROSC – obnovení mechanické aktivity srdeční.

## Limitace

Přestože tato studie modeluje protražovanou srdeční zástavu, jejím cílem je popis a porozumění patofyziologii cirkulace v podmínkách resuscitace, nikoliv hodnocení výsledků resuscitačního úsilí. I když je cílem optimalizovat klinické postupy, nemohou být naše výsledky přímočaře převáděny do klinické medicíny. Zejména protože: i. Studie je provedena na zdravém organismu s minimálním postižením zástavou. Tím je cíleně minimalizována variabilita v důsledku různých preexistujících zdravotních stavů; ii. velikost mozkového řečiště u prasete je nesrovnatelně menší než u člověka a nelze vyloučit, že i proto mohl pro udržení mozkové perfuse stačit výrazně nižší srdeční výdej během resuscitace; iii. Mikrocirkulaci v mozku jsme zkoumali jen ve dvou mikroregionech (parietální oblasti), kde předpokládáme vysoké nároky na perfusi. Tyto regiony nejsou univerzálním reprezentantem celého mozkového řečiště a výsledky proto nelze generalizovat ani na celou mozkovou tkáň; iv. V protokolu studie jsme neošetřili některé proměnné, které by mohly ještě více omezit interindividuální variabilitu nebo jí podrobněji vysvětlit. Např.: nebyla systematicky kontrolována cílová teplota během resuscitace, neměřili jsme přesně srdeční výdej pomocí PV katetru levé komory, nekontrolovali jsme preload.

## SHRNUTÍ

- V této studii jsme potvrdili hypotézu, **že lokální perfuse nebo funkční projevy v klíčových tkáních (mozek, srdce) může být relativně zachovaná i při protražované resuscitaci** s velmi nízkými parametry systémové hemodynamiky (MAP 30 mmHg, C.O. pod 30%).
- Lokální hemodynamické a oximetrické parametry (rSO<sub>2</sub>, AMSA, LDF) mají vysokou výpovědní hodnotu o účinnosti resuscitace:
  - Oximetrie rSO<sub>2</sub> z oblasti hlavy, velmi dobře koreluje s mikrocirkulací mozku měřenou LDF (R=0.728), tedy informuje o podmínkách neurologického zotavení.
  - Oximetrie rSO<sub>2</sub> z periferie **dobře koreluje se srdečním výdejem** <sup>(51, 53, 77, 78)</sup> a má velmi vysokou pozitivní i negativní predikční hodnotu pro ROSC (AUC 1.0).
  - Parametry mikrocirkulace mozku (LDF) a srdce (AMSA) navzájem téměř nekorelují (R<sup>2</sup>=0.046, obr. 4.6.), přestože jde o preferovaná řečiště. Odpovídá to nálezům z naší následující studie (eCPR2), kde jsme po 20ti minutové zástavě a následné ECMO reperfusi pozorovali, že obnova elektrické aktivity mozku (EEG) a obnova oběhu (ROSC) mohou nastávat nezávisle (ref. mlcek 2012 a kap. 5.1.). Mechanismy zodpovědné za uvedené rozdíly v perfusi jednotlivých orgánů nejsou jasné a budou předmětem dalšího výzkumu.
- Identifikovali jsme parametry s velmi vysokou predikční schopností pro obnovení oběhu (ROSC): periferní rSO<sub>2</sub>, AMSA<sub>RV</sub>, plasmatický laktát a kalium. V naší studii **ROSC nenastal** v případech, kdy: AMSA<sub>RV</sub> <30 mV.Hz; K<sup>+</sup> > 8 mmol/l; Lac<sub>T12</sub> > 4 mmol/l; Lac<sub>T20</sub> > 8 mmol/l

## Shrnutí kapitoly mCPR

Zde shrnujeme poznatky získané v resuscitačních experimentech a snažíme se je integrovat do vzájemného a klinického kontextu. Resuscitace je příkladem velmi specifické situace, která do extrému zvyrazňuje některé patofyziologické mechanismy a pomáhá tak obecnějšímu pochopení. Řada principů bude platných i pro další situace, jako je srdeční selhání, hypoxie, reakce na jiné stresory nebo zátěž. Některé budeme rozvíjet v dalších kapitolách.

### Během mechanické resuscitace:

- **Účinnost mechanické resuscitace je nízká:** srdeční výdej je pod 30% klidových hodnot, střední arteriální tlak pod 30 (40) mmHg.

*Klíčovou příčinou může být pokles preload, který vzniká během minut. Ejekční frakce se mění minimálně.*

I kvalitní dlouhodobá resuscitace vede k postupné metabolické deterioraci, po 20 minutách mCPR byly mediány Lac 7.7 mmol/l, K<sup>+</sup> 7.3 mmol/l, pH 7.29

- **Regionální mikro/cirkulace v preferovaných řečištích může být dlouho zachována i přes velmi nízké hodnoty globální hemodynamiky.**

*Například mozkové microflow může být normální i při arteriálním tlaku pod 40 mmHg.*

- **Regionální parametry mají lepší informační hodnotu než globální:**

- reflektují funkce orgánů, nikoliv jen podmínky pro funkce (jako např. MAP)
- lépe korelují s úspěšností defibrilace (např. rSO<sub>2</sub> 0.61, MAP 0.33 viz tab. 4.3.)

- **Efekt resuscitace lze kontinuálně monitorovat**

zde myslíme biologický efekt na úrovni funkce orgánů, nikoliv tzv. „kvalitu resuscitace“ (QPRC – tedy hloubka a frekvence kompresí nebo ventilace).

*Například:*

- *elektrofyzilogie AMSA dobře odráží aktivitu kardiomyocytů a defibrilovatelnost;*
- *tkáňová saturace hlavy (rSO<sub>2</sub> HEAD) odráží rovnováhu dodávky a spotřeby kyslíku mozkovou tkání;*
- *periferní tkáňová oximetrie (rSO<sub>2</sub> PERI) výrazně koreluje se srdečním výdejem.*

- **Real-time monitorování usnadňuje hodnocení dynamiky stavu a rozhodování a představuje aplikaci principů personalizované medicíny, namísto univerzálních postupů.**

*Dovoluje například:*

- *optimální časování defibrilace, odhad trvání zástavy, sledování účinnosti resuscitace, sledovat obnovu mozkové perfuse, stanovit kumulativní čas hypoxie mozku apod.*
- *predikci úspěšnosti defibrilace.*

*Například v uvedených experimentech se podařilo obnovit rytmus téměř vždy, pokud parametr AMSA byl nad 30 mV.Hz a nepodařilo nikdy, pokud byl nižší.*

**Interindividuální variabilita.** I v našich velmi homogenních skupinách jsme pozorovali výraznou variabilitu, která odráží multifaktoriální patofyziologii (viz obr. 4.9.). V klinických situacích bude patofyziologie, a tedy i variabilita rozšířena o další vlivy, jako je ischemie rozdílných regionů myokardu, trvání anoxie, kumulativní čas ischemie/hypoxie, posuny v metabolickém stavu (pH, minerály), počet defibrilací a další.

Schopnost hodnotit individuální patofyziologii tvoří základ pro postupy personalizované medicíny jako alternativu ke hledání generalizované návodu na základě populačních průměrů, jak průběžně uvádíme v této práci.





### 5.3. eCPR ECMO

#### *Motivace a cíle:*

Náš několikaletý výzkum v oblasti použití ECMO jak prostředku pro kardiopulmonální resuscitaci (eCPR) vygeneroval řadu otázek, které nebyly hlavním předmětem původních studií<sup>34, 51-53, 77</sup>.

Například: i. hemodynamika v podmínkách eCPR, především vliv na pulmonální cirkulaci; ii.

Identifikace optimálního tlaku a průtoku ECMO při eCPR; iii. Optimální časování pokusu o obnovení rytmu.

V následující kapitole rekapitulujeme výsledky několika našich studií, a především reanalyzujeme a dáváme do kontextu data a poznatky z eCPR, které takto nebyly analyzovány ani publikovány.

#### *Hypotézy a východiska*

- eCPR může rychle zlepšit hemodynamické a metabolické podmínky i po protražované zástavě a při neúspěšné mechanické resuscitaci (mCPR).
- eCPR může za některých okolností vést k výraznému vzestupu tlaku v levostranných srdečních oddílech, a to až na úroveň systémového tlaku.
- Důsledkem může být, kromě dilatace levé komory, šíření systémového tlaku do plicního řečiště až akutní poškození plicního parenchymu
- Hemodynamické a/nebo tkáňové parametry (MAP, rSO<sub>2</sub>, AMSA) nesou informaci o úspěšnosti reperfuse a mohou poskytovat podporu při rozhodování o vedení eCPR a optimálním načasování pokusu o obnovení rytmu – obdobně jako u mCPR.

#### *Studie:*

1. eCPR1 CA 20' + ECMO 60' (HD&Met, Mlcek 2012)
2. eCPR2 CA 0' + ECMO 40'-50' (PALVU + Septo induction, unpublished data)
3. eCPR3 CA+CPR 26' + ECMO >10' (PTP – Rescue arm, unpublished data)

#### *Úvod k VA-ECMO*

Viz část CS-ECMO, kapitola 5.4.

### 5.3.1. Studie eCPR1: ECMO u refrakterní zástavy

„HD&Met“ Study (Mlček 2012<sup>53</sup>).

Model: 20' minimal flow + 60' eCPR

#### Cíle

- Stanovit rychlost zotavení hemodynamiky a vnitřního prostředí pomocí ECMO po protražované zástavě
- Popsat asociaci (predikční hodnotu) měřených parametrů s obnovením oběhu

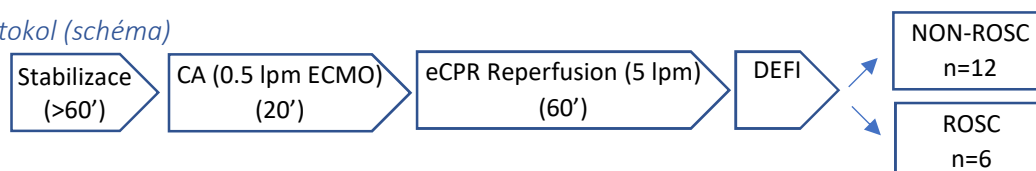
**Hypotéza:** eCPR může zlepšit hemodynamické a metabolické podmínky i po protražované zástavě.

#### Metodika

Setup: zdravá prasnička, 48±1.9 kg, n=18, anestezie kontinuální intravenosní: propofol, morphine. Zavedení VA ECMO, poté indukce komorové fibrilace (VF) rychlou transkatetrovou stimulací pravé komory. Zástava 20 min s ponechání minimálního průtoku ECMO 10 ml/kg/min bez oxygenace. Následně reperfuse 60 min pomocí ECMO s průtokem 100 ml/kg/min a podání Na-bikarbonátu (2mmol/kg), noradrenalinu (0.5–1.5 µg/kg/min) pro udržení MAP > 60mmHg. Poté zevní defibrilace 200 J, opakování dle potřeby. Za úspěšné obnovení oběhu (ROSC) bylo považováno obnovení pulsatilního tlaku.

Podrobněji viz společná kapitola Metodika.

#### Protokol (schéma)



#### Klíčové monitorované parametry:

Globální hemodynamika: ABP, PAP, CVP,  $S_vO_2$ , průtok a. carotis (CAR)

Regionální hemodynamika-oximetrie oblasti hlavy –  $rSO_2$  HEAD

Elektrofyzilogie: srdeční nitrokomorové EKG a odvozeně  $AMSA_{RV}$ ; mozkové: bispektrální index EEG (BIS<sup>79, 80</sup>)

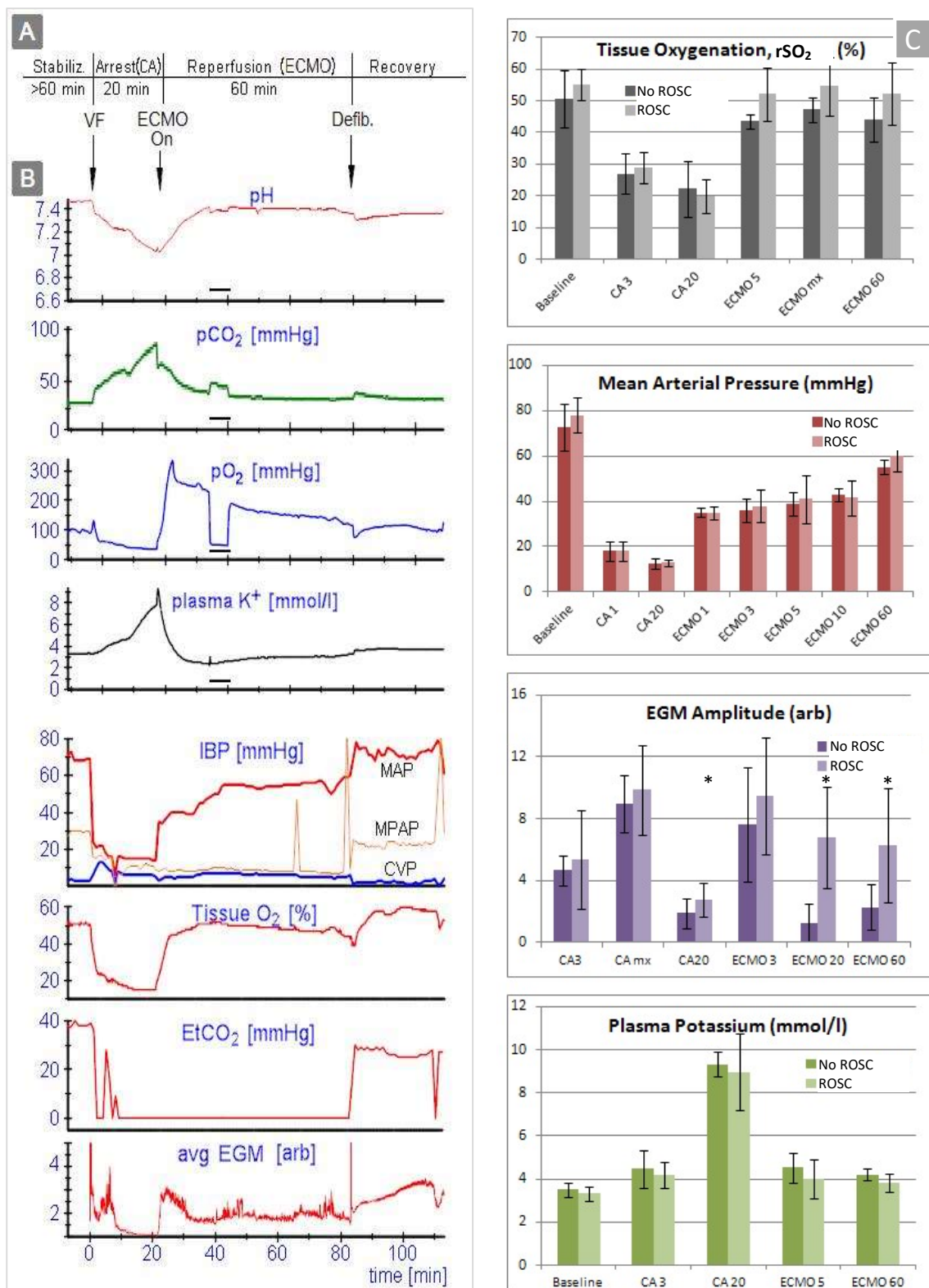
Krevní plyny a plasmatické kalium – real-time stanovení (Terumo CDI-500 monitor)

#### Klíčové výsledky (viz obr 5.1. a Mlček 2012)

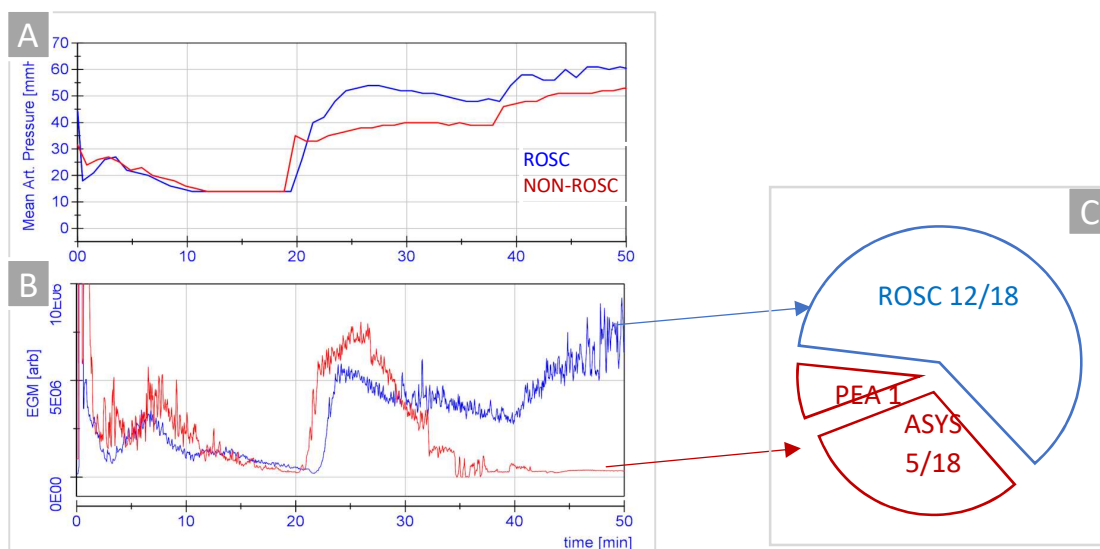
1. 20-ti minutová zástava vedla k výraznému **metabolickému rozvratu** ( $pH=7.05\pm 0.05$ ;  $pCO_2=90\pm 15$  mmHg;  $paO_2=16\pm 8$  mmHg;  $K^+=8.7\pm 1.5$  mmol/l;  $rSO_2$  HEAD < 20%)
2. Reperfuse plným průtokem ECMO vedla k **velmi rychlé normalizaci** metabolických parametrů během cca 5 minut:  $pH>7.3$ ;  $pCO_2< 50$  mmHg;  $K^+< 5$  mmol/l;  $rSO_2$  HEAD >40%
3. Reperfuse okamžitě zvýšila MAP na ~ 40 mmHg, ale další normalizace tlaku byla pozvolná v řádu desítek minut, a dosažení MAP nad 60 mmHg vyžadovalo použití **vasopresorů**



4. Obnovení spontánní činnosti srdce – ROSC (viz obr. 5.2.):
  - a. nastalo ve 12/18 případech (tj. v 66%)
  - b. mezi ROSC a Non-ROSC jedinci jsme nepozorovali rozdíl v MAP, rSO<sub>2</sub> ani metabolických parametrech
  - c. jediným parametrem svědčícím pro ROSC byl elektrofyziologický parametr EGM Amplitude, (analog AMSA) se 100% diskriminační schopností: u 6/18 jedinců AMSA téměř vymizela a u žádného z nich nenastala obnova pulsatilního oběhu (5x asystolie, 1x PEA), viz též obr 5.1.C
5. Elektrická aktivita mozku (BIS) – do 90 minut nastal návrat BIS u 5/12 jedinců, a to nezávisle na výskytu ROSC. Z technických důvodů se BIS podařilo získat pouze u 12 jedinců.



Obr 5.1. A: Protokol. B: Příklad trendů (zvíře #6) ilustrující rychlé změny po nástupu fibrilace a spuštění VA-ECMO. pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, K<sup>+</sup> byly kontinuálně měřeny v krvi za oxygenátorem. (V čase T=40 min byla vzorkována žilní krev). Peak EtCO<sub>2</sub> a EGM v době ~5 min po nástupu VF odpovídá gaspingu. C: průměrné hodnoty sledovaných parametrů během zástavy (CA) a reperfuze (ECMO) v časových bodech (číslíce označují počet minut od indukce zástavy) Jediný parametr, který dovede odlišit ROSC a non-ROSC jedince je EGM (analog AMSA). \* p<0.05 ROSC vs. non-ROSC.



Obr 5.2. Příklad typických průběhů hodnot MAP (panel A) a EGM (panel B) během 20' zástavy a 60' eCPR u dvou jedinců s rozdílným úspěchem obnovy rytmu: modře ROSC, červeně NON-ROSC. Průběhy MAP jsou v obou případech obdobné a statisticky se neliší (viz též obr 5.1 C) Průběhy EGM se zde od 10. minuty eCPR dále výrazně liší. Vymizení EGM signálu spolehlivě predikovalo neúspěch obnovy srdečního rytmu – NON-ROSC a naopak. C: koláčový graf výskytu ROSC a NON-ROSC. PEA = pulseless electrical activity. ASYS = asystolie

#### Interpretace, klinický kontext.

1. **ECMO dokáže během minut normalizovat** fatální dekompenzaci metabolických parametrů (pH,  $K^+$ ,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ ,  $rSO_2$ ), která nastává po 20ti minutové zástavě. Normalizace nastává i když v tomto období je střední tlak ještě velmi nízký – kolem 40 mmHg. Tato hodnota MAP odpovídá hodnotě tlaku z ostatních našich studií, při které se udržuje mikrocirkulace ve vitálních řečištích – srovnajme s výsledky studií mCPR, kapitola 5.2
2. **Obnovení spontánního pulsatilního rytmu – ROSC**
  - a. Přes normalizaci vnitřního prostředí (vč. tkáňové i smíšené žilní oximetrie), i přes významné zlepšení systémové hemodynamiky **ROSC nastal v 66% případů**. To je zřetelně vyšší úspěšnost než u ostatních studií, zejména s ohledem na velmi dlouhé trvání zástavy (zde 20'). ECMO reperfuse v zásadě normalizovala všechny běžně monitorované parametry, ale žádný z nich s výskytem ROSC neinteragoval vyjma elektrofyziologie AMSA.
  - b. **Positivní predikční hodnotu pro ROSC** (100%) měl elektrofyziologický parametr **EGM amplitude** (analog AMSA). Trend parametru EGM dosáhl zřetelného lokálního maxima cca 4 minuty po ECMO reperfusi ( $263 \pm 127$  s). Předpokládáme, že toto maximum odráželo koronární hyperemii v důsledku ischemické vagoparalysy. Maximum EGM ( $AMSA_{RV}$ ) po cca 4 minutách reperfuse jsme pozorovali i v jiné studii u modelu 10ti minutové zástavy (studie HACALA, data připravujeme).
  - c. **Optimální čas pro defibrilaci** bude individuálně odlišný v závislosti na rozsahu poškození myokardu a jeho zotavování díky reperfusi. V této studii dvacetiminutové zástavy již po 5 minutách ECMO reperfuse nastala jak normalizace vnitřního prostředí, tak i normalizace tkáňové oximetrie ( $rSO_2_{HEAD}$ ), a je zde i maximum elektrické aktivity srdeční (AMSA) u všech jedinců (ROSC i non-ROSC). Poté EGM ( $AMSA_{RV}$ ) různou rychlostí klesá. Lze předpokládat, že pokud bychom v této studii aplikovali výboj před poklesem AMSA pod opakovaně identifikovanou hodnotu 30-40 mV.Hz, byl by úspěch defibrilací výrazně vyšší a mohl by se blížit 100%.

### 3. Systémový tlak (MAP)

Arteriální tlak byl relativně nízký – do 10. minuty na úrovni 40 mmHg, tedy významně pod obecně přijímanou optimální hodnotou. Následně rostl pomalu, resp. s farmakologickou podporou. Přesto docházelo k významnému zlepšení mikrocirkulace ( $rSO_2$  a AMSA již od 3') i vnitřního prostředí (viz  $K^+$ ). Relativně nízký MAP může být pro defibrilaci paradoxně výhodný, protože pro úspěšně defibrilovanou komoru znamená nízký afterload, a tedy nižší práci srdce, resp. spotřebu kyslíku ( $MVO_2$ ). Současně ovšem znamená i nižší perfusní tlak, tedy potenciálně nižší dodávku kyslíku ( $DO_2$ ). Nalezení, resp. udržování adekvátního poměru dodávky a spotřeby kyslíku ( $MVO_2$  a  $DO_2$ ) u zotavujícího se myokardu je velmi netriviální úloha – zahrnuje řadu mechanismů, které se mohou velmi dynamicky měnit (analogicky s obr. 4.9.) Pro její řešení bude nezbytné jednak hlubší porozumění, a pro klinickou praxi i real-time podpora rozhodování na základě detailnějšího monitorování a počítačového modelování, jak jsme uvedli v úvodu.

### 4. Příčiny interindividuální variability ve výskytu ROSC nejsou z výsledků této studie zřejmé.

Je nepravděpodobné, že jimi jsou systémová perfuse či oxygenace, protože ty byly kontrolovány pomocí ECMO. Nepravděpodobná je i koronární ischemie (zvířata byla vstupně zdravá). Vyloučit nelze prodělanou myokarditidu (rozdíl v EGM signálu je patrný již po 20' zástavy), ale frekvence výskytu non-ROSC 33% neodpovídá frekvenci výskytu makroskopických známek prodělané myokarditidy. Možným vysvětlením, je variabilní výskyt přetížení levé komory (*LV loading*) v důsledku činnosti ECMO systému – tedy dilatace komory a vzestup nitrokomorových tlaků. Tento mechanismus je naší hlavní hypotézou, a podobněji jej zkoumáme v následující studii eCPR2 a budeme dále diskutovat tam.

### 5. Cerebrální cirkulace a elektrofyziologie

Hlavová mikrocirkulace  $rSO_2$  HEAD se během 5 minut eCPR reperfuse téměř vrátila k normálním hodnotám a během následující hodiny se dále neměnila i přes postupný vzestup MAP ze 40 na 60 mmHg. Výsledky opět mohou ilustrovat vysokou preferenci hlavového řečiště (rychlá normalizace), relativní odolnost proti hypotenzi (normalizace  $rSO_2$  při arteriálním tlaku od 40 mmHg) i schopnost zachovat autoregulaci i po kritické ischemické události (zástava 20').

Obnova elektrické aktivity mozku (reflektovaná parametrem BIS) nastala nezávisle na obnově elektrické činnosti srdeční. Rozdíl mezi neuro (BIS) a kardio (ROSC) zotavením bude dán rozdílnou citlivostí těchto tkání k ischemii, i lokální autoregulační kapacitou, která je v této studii zkoušena velmi dlouhou dobou zástavy. Studie nicméně nebyla koncipována, aby identifikovala mechanismy přispívající k neurologickému zotavení.

#### Shrnutí

- i. Potvrdili jsme hypotézu, že eCPR i po protražované zástavě **velmi rychle obnovuje výrazně abnormální hemodynamické i metabolické parametry**, a to v řádu 5 minut
- ii. Potvrdili jsme, že parametr EGM (**AMSA**) **má vysokou predikční hodnotu pro ROSC** i u protražované zástavy a eCPR
- iii. Pozorování opět podporují hypotézu, že **systémový tlak není v podmínkách eCPR dostatečně přesný ukazatel perfuse** klíčových orgánů, resp. jejich zotavení. Pro monitorování a podporu rozhodování je tedy nutné hledat spíše **regionální a funkční parametry jednotlivých orgánů**.
- iv. **Neidentifikovali jsme příčiny inter-individuální variability** výskytu ROSC ani rozdílných reakcí mozkové a srdeční tkáně.

### 5.3.2. Studie eCPR 2: LV loading in eCPR

„PALVU<sup>32</sup>“ and „Septostomy<sup>34</sup>“ Study, fáze indukce koronární ischemie. Unpublished.  
Model: indukce fibrilace a ihned eCPR 50'

#### Motivace:

- Hledání mechanismu neúspěchu defibrilace v předchozích studiích s eCPR (studie HD&Met), kde i přes dobrou globální reperfusi pomocí ECMO nebylo ve 33% případů dosaženo obnovení srdeční činnosti.
- Získ hlubších znalostí pro návrh další optimalizace eCPR protokolu pro klinické použití

#### Cíle

- Na modelu eCPR popsat výskyt přetížení levé komory (*LV loading*) a vztah k úspěchu defibrilace.
- Ověřit schopnost elektrofyziologického parametru  $AMSA_{RV}$  predikovat úspěch defibrilace v podmínkách eCPR
- Navrhnout způsob monitorování a optimalizace vedení eCPR

#### Hypotézy

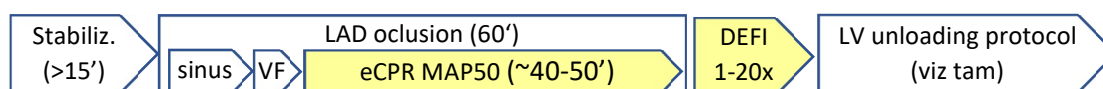
- eCPR může za některých okolností vést k přetížení levé komory a výraznému vzestupu tlaku v levostranných srdečních oddílech, a to až na úroveň systémového tlaku.
- Důsledkem může být dilatace levé komory a šíření systémového tlaku do plicního řečiště, až akutní poškození plicního parenchymu

#### Metodika

Setup: zdravá prasnička,  $48 \pm 1.9$  kg,  $n=14$ , anestésie kontinuální intravenosní: propofol, morphine, premedikace amiodarone. Zavedení VA-ECMO, minimální průtok 0.5 l/min. Proximální okluse koronární tepny (LAD – left anterior descending) koronárním balonem (4x20mm). Při spontánním vzniku fibrilace komor (VF) navýšení průtoku ECMO, aby bylo dosaženo systémového tlaku 50 mmHg. Oxygenace a průtok plynů ECMO nastavení tak, aby byla návratová krev normoxická, normokapnická. Po 60 minutách LAD okluse stažení koronárního balonu a ihned provedena externí defibrilace (200 J bifázicky, Zoll X), opakovaná dle potřeby. Za úspěšné obnovení oběhu (ROSC) bylo považováno obnovení pulsatilního tlaku. Za *LV loading* považujeme, pokud je komorový tlak srovnatelný se systémovým tlakem, tedy gradient přes aortální chlopu je pod 10 mmHg (MAP-LVP <10 mmHg).  
Podrobněji viz společná kapitola Metodika.

#### Protokol (schéma)

Jedná se o preintervenční fázi studií LV Unloading („PALVU“ a „Septo“, viz následující kapitola 5.4.). Zde je zjednodušené schéma, analyzované části protokolu jsou označeny žlutě.



#### Monitorované parametry:

Globální hemodynamika: ABP, PAP, CVP,  $S_vO_2$

Tlak, objem levé komory – PV loop (EDV, ESV, LVP, LVV a dopočtené parametry, např. SV)

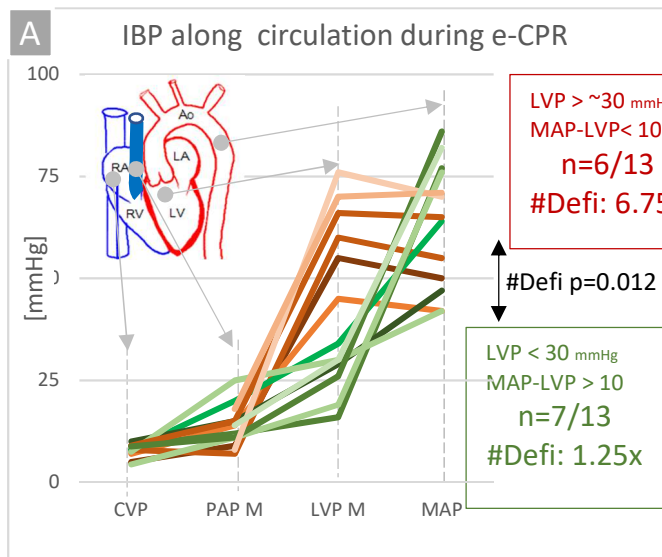
Transaortální tlak definovaný jako ABP-LVP

Srdeční elektrofyziologie ( $AMSA_{RV}$ ,  $AMSA_{ECG}$ , MedPwrF = median power frequency)

Úspěch defibrilace: Počet defibrilací, EKG rytmus, ROSC

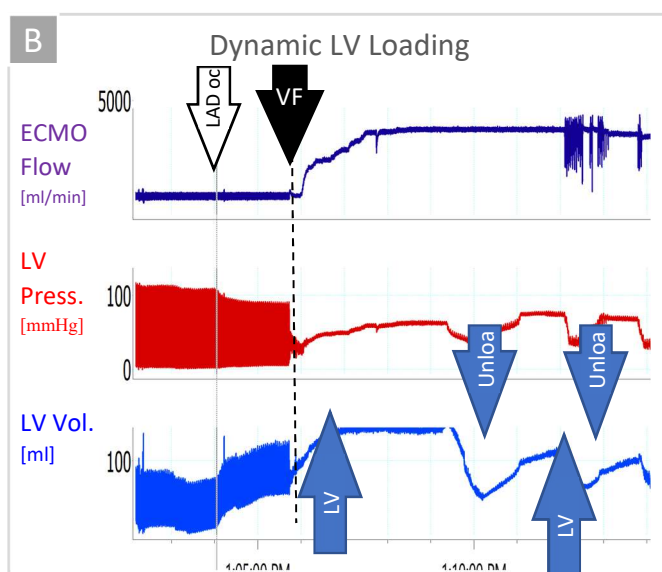
*Klíčové výsledky:*

1. *LV loading* (ABP-LVP <10 mmHg) nastal v cca 50% (6/13) případů eCPR (6.1.A).
2. *LV loading* i unloading levé komory během eCPR může nastávat spontánně a velmi dynamicky během minut (6.1.B).
3. Nepozorovali jsme případy propagace zvýšeného tlaku v levé komoře do plicního řečiště
4. Ve všech případech se podařila obnova rytmu, ale efektivita defibrilací se individuálně velmi lišila – bylo potřeba 1-16 defibrilací.  
Počet výbojů potřebných k obnově rytmu:
  - významně koreloval s transaortálním gradientem tlaku (ABP-LVP) 0.783, (6.1.C) a významně se lišil ( $p=0.01$ ):
    - u transaortálního gradientu >10 mmHg stačilo 3 a méně výbojů (medián 1.5)
    - u transaortálního gradientu <10 mmHg bylo třeba 4-16 výbojů (medián 6.7)
  - nekoreloval s arteriálním tlakem ( $R^2= 0.101$ )
5. Hodnoty  $AMSA_{ECG}$ , které predikují úspěšnou defibrilaci (tj. nad 5 mV.Hz), jsme zaznamenali u všech případů, pokud byl nitrokomorový tlak pod 40 mmHg, resp. pokud existoval transaortální gradient (MAP-LVP > 0 mmHg). Vztah ( $AMSA_{ECG}$ ) a tlaku přitom není lineární, je spíše prahový. (Viz též obr. 6.2.)



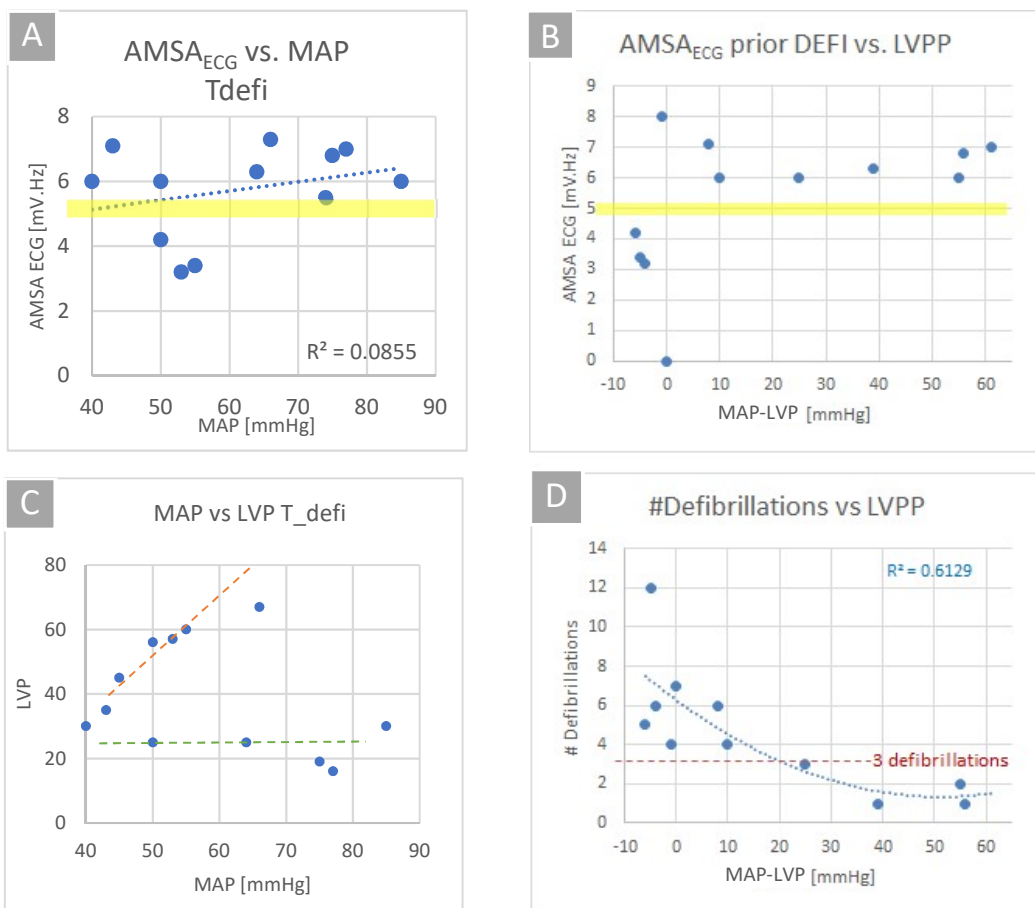
**Obr. 6.1. Přetížení levé komory (LV loading) během eCPR**

Panel A: hodnoty krevního tlaku v levé komoře a přilehlých oblastech pro každého jedince. Přestože se jedná původně o homogenní skupinu, je zřejmé, že zahrnuje dva výrazně odlišné typy reakcí na eCPR: červeně – jedinci s přetížením levé komory (komorový tlak je shodný s aortálním). Zeleně – jedinci bez přetížení, tedy zachovaný transaortální gradient. Počet defibrilací potřebných k obnově rytmu se mezi podskupinami výrazně lišil: medián 6.75 vs. 1.25,  $p=0.012$



Panel B: Příklad neobvykle výrazné dynamiky loadingu levé komory u jednoho jedince. Po vzniku komorové fibrilace (VF) byl nastaven průtok ECMO na 4000 ml/min a poté nebyl měněn. Ihned následoval vzestup objemu i tlaku levé komory. Po cca 3' následoval výrazný spontánní unloading a vzápětí opakovaný loading a unloading. Během této doby nenastaly žádné externí intervence. Typičtější situace je pomalý loading, výjimečněji i unloading. LAD oc = okluse koronární tepny; VF = fibrilace komor.





**Obr. 6.2. Korelce parametrů tlaku, elektrické aktivity a defibrilace**

Elektrická aktivita AMSA nevykazuje souvislost se systéovým tlakem MAP ( $R^2=0.0855$ ) – viz panel A, ale může být prahově závislá na transaortálním tlaku (MAP-LVP,  $R^2 = 0.612$ ) – viz panel B: pokud se transaortální tlak blíží nule (tedy tlak v komoře je vysoký), elektrická aktivita AMSA klesla pod hranici pro defibrilaci (zde 5 mV.Hz, označeno žlutou linií). Současně roste počet defibrilací potřebných k obnovení rytmu – viz panel D.

Panel C: U podskupiny s přetížením levé komory je vztah komorového (LVP) a systéového tlaku (MAP) zcela lineární (červená čerchovaná přímka). U jedinců bez přetížení se komorový tlak udržuje na cca 20 mmHg bez vztahu k tlaku v aortě (zelená čerchovaná přímka).

### Interpretace, Diskuse

Připomeňme, že v podmínkách eCPR je běžně tlak nepulsatilní, a tak v následující diskusi nebudeme pojmenovávat tlak jako střední, systolický nebo diastolický.

**LV loading.** V této skupině jsme v podmínkách eCPR identifikovali nečekaně **častý výskyt přetížení levé komory (LV loading)**, vysoký komorový tlak, transaortální gradient  $<10$  mmHg), a to přibližně u poloviny případů. Gradient nabývá překvapivě širokého spektra hodnot – od nuly, tedy zcela vyrovnaných tlaků, po  $\sim 60$  mmHg (6.2. B a D), tedy zcela unloadovaná komora. Nikoliv buď loading nebo unloading, jak by se mohlo nabízet. Ještě překvapivější bylo pozorování, že loading i unloading komory se mohou poměrně rychle spontánně měnit (obr. 6.1.B).

Z uvedených pozorování plyne, že **musí existovat „přirozený“ mechanismus pro unloading** levé komory i v podmínkách její zástavy. Možné mechanismy rozebíráme níže.

LV loading jsme nepozorovali u systémových tlaků nad 70 mmHg. Může to naznačovat, že vyšší tlak zlepšuje podmínky pro udržení uzavřené aortální chlopně, ale s ohledem na nízký počet pozorování může jít o akcidentální nález.

**Koronární perfuse.** Není zřejmé, jaký vliv měly pozorované tlakové poměry (tedy shodný koronární i komorový tlak) na koronární cirkulaci<sup>81, 82</sup>, ale lze předpokládat, že přinejmenším subendokardiální perfuse byla kompromitována. Absence transaortálního gradientu byla významně asociována s poklesem elektrické aktivity srdeční (AMSA), viz obr 6.1.A, což je pozorování kompatibilní s myokardiální ischemií. Naopak, AMSA neinteragovala se systémovým tlakem, tedy vyšší systémový tlak automaticky nepředstavoval lepší podmínky pro kardiomyocyty.

**Defibrilovatelnost.** Transaortální tlakový gradient výrazně koreloval s úspěšností defibrilačního výboje ( $R^2 = 0.568$ ). Pokud byl gradient před první defibrilací nad 40 mmHg, nastala obnova rytmu prvním nebo druhým výbojem (nad 25 mmHg třetím výbojem). Naopak systémový tlak s počtem defibrilací potřebných k obnovení rytmu nekoreloval ( $R^2 = 0.08$ ). V tomto souboru se podařila defibrilace ve všech případech, tedy i tehdy, pokud byla vstupní elektrická aktivita  $AMSA_{ECG}$  před první defibrilací nižší, než je hranice predikující úspěšné obnovení rytmu (tj. cca 5 mV.Hz). To nemusí být v kontradikci – během následující resuscitace se AMSA mohla vylepšit a/nebo byl podán adrenalin, který zvyšuje šance na úspěch defibrilace. Tato data zatím nebylo možné analyzovat a budou náplní navazujícího výzkumu.

**Dilatace levé komory.** S hodnotami komorového tlaku očekávatelně dobře korelují i hodnoty objemu komor ( $R^2=0.571$ ). Jejich absolutní změny ale byly méně výrazné, jelikož hodnoty systémového (a tedy i komorového) tlaku dosahované během eCPR byly v některých případech nízké (kolem 40-50 mmHg), tak nemusely znamenat dilataci. Objem komor vůbec nekoreloval s defibrilovatelností ( $R^2 = 0.02$ ) a poměrně málo se srdeční elektrofyzologií (AMSA  $R^2 = 0.382$ ).

**Výsledky bohužel jednoznačně nevysvětlují příčinu přetížení** levé komory při eCPR. Zde alespoň rozebereme možné mechanismy (viz také schéma na obr 6.3.).

- Aortální regurgitace.  
Ta může být technickým artefaktem v důsledku přítomnosti PV katetru, který je transaortálně zaveden pro měření tlaku a objemu levé komory. Ultrazvukové dopplerovské měření opakovaně ukázalo žádný nebo minimální regurgitační proud. Ale přestože z běžného klinického pohledu může být nevýznamný, v podmínkách srdeční zástavy, tedy absence odtoku z komory, by i minimální přítok mohl snadno způsobit vzestup tlaku.  
Aortální regurgitace může být i fyziologickým důsledkem nepulsatilního toku krve a nízkého systémového tlaku, které tak nemusí dokonale uzavírat chlopně. Nadto může tlak během eCPR kdykoliv klesnout, byť jen dočasně. Detailní analýza tohoto mechanismu bude také předmětem dalšího výzkumu.
- Bronchiální cirkulace  
Přítok cestou bronchiálních tepen, které jsou fyziologicky drénovány do plicních žil a v důsledku do levé komory by měl nastávat v každém případě, tedy i během CPR. Je tedy spíše překvapivé, že eCPR nevede vždy a ihned k přetížení levé komory a ke vzniku plicní stázy a edému. Jelikož se tak neděje – v našem souboru byla polovina subjektů bez jakéhokoliv *loadingu* levé komory – musí existovat mechanismy, které vliv bronchiálního toku minimalizují:



- Bud' cestou úplné vasokonstrikce v bronchiálním řečišti. Není zřejmé, jaký regulační mechanismus by k takové konstrikci vedl. Naopak, v případě zástavy pulmonálního přítoku, což nastává v podmínkách kardiopulmonálního by-passu při kardiochirurgických operacích, bývá bronchiální perfuse zvýšena. Bronchiální vasokonstrikci považujeme spíše za nepravděpodobnou.
- Nebo drenáží bronchiální krve alternativní cestou:
  - Ideální by pro to bylo perzistující foramen ovale s drenáží do pravé síně, odkud je krev nasávána žilní kanylou ECMO okruhu. Podle sekčních nálezů našich subjektů ve váhové kategorii nad 50 kg však je perzistující foramen výjimečné.
  - Alternativou je **retrográdní tok plicní cirkulací**. Pro to svědčí pravidelná detekce **vysoce až plně saturované krve v plicních tepnách** (měřeno Swan-Ganz kombo katetrem) během eCPR. Významnou překážku retrográdnímu toku krve by měly činit chlopně, zejména pulmonální. Ale podobně jako zmiňujeme výše – nepulsatilní tok a/nebo relativně nízký tlakový gradient a přítomnost plicnicového katetru může působit relativně malé chlopenní inkompetence. Opět – ty mohou být pro *LV unloading* dostatečné, jelikož pro *loading* levé komory (bronchiální a/nebo retrográdně aortální cestou) stačí velmi nízké přítoky, protože komora se v důsledku fibrilace vůbec nevyprazdňuje.

**Zvýšený tlak v plicnici jsme nepozorovali** u žádného subjektu v této studii, ale na základě jiných akcidentálních pozorování jsme jej očekávali. Musí tedy existovat překážka pro retrográdní šíření tlaku z levé komory a jsou v zásadě identické, jako tzv. „spontánní unloading“ mechanismy výše. Bud' dobře těsná mitrální chlopeň, ale to je v případě komorové fibrilace nepravděpodobné. Nebo interatriální komunikací (taktéž málo časté) nebo vasokonstrikce plicní mikrocirkulace. Nejpravděpodobnější je pulmonální regurgitace, alespoň soudě podle častého výskytu plně saturované krve v plicnici. Žádný z těchto mechanismů se nám zatím nepodařilo prokázat.

**Monitoring a management** eCPR probíráme ve společné diskusi na konci kapitoly eCPR.

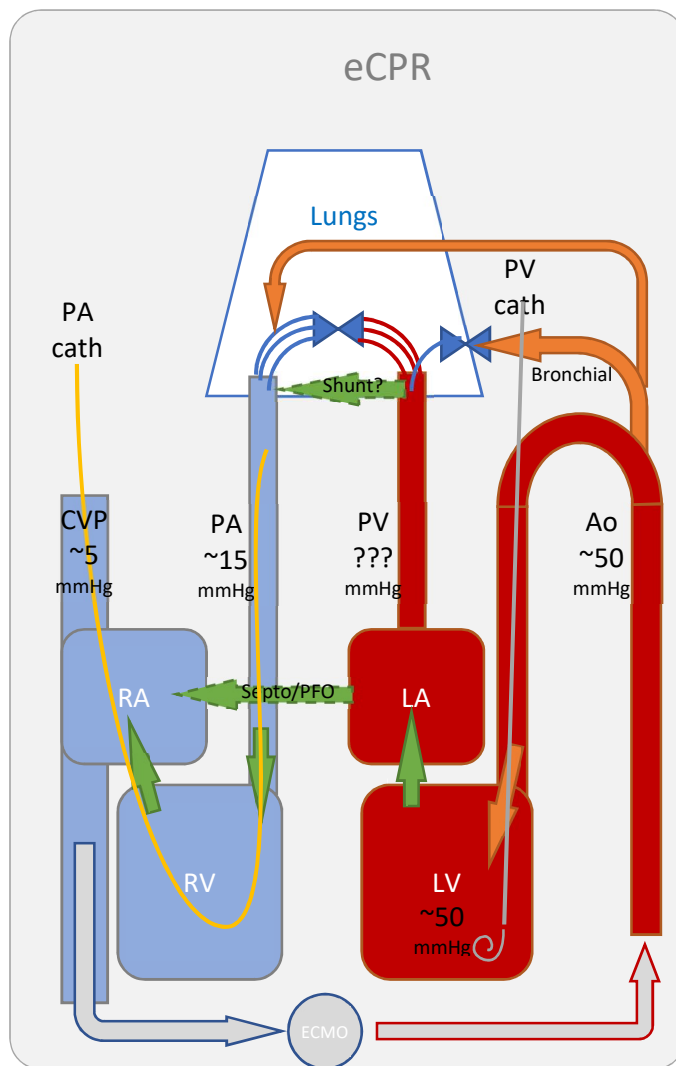
### Shrnutí

Tato analýza nabízí některé odpovědi na úvodní otázky:

- I. *LV loading* v podmínkách eCPR může nastávat často (zde v ~50%), a nadto se během eCPR může velmi dynamicky měnit, a snáze tak může uniknout pozornosti
- II. ***LV loading je spojen s poklesem elektrické aktivity srdce a s vyšším počtem potřebných defibrilací.*** Může být příčinou neúspěchu defibrilace u eCPR, i když je zajištěn průtok oxygenované krve. To je ve shodě s pozorováními předchozí studie PTP.

Neidentifikovali jsme zde mechanismy vedoucí k přetížení komory v konkrétních případech. Tato otázka bude cílem dalšího výzkumu, který využívá metody podrobné analýzy individuálních dat a počítačového modelování, jak je uvedeno v poslední kapitole (5.4.2)

Obr.6.3. **Schema**  
**mechanismů pro loading a**  
**unloading levé komory**  
**během eCPR.** Oranžové šípky  
 = loading mechanismy, zelené  
 šípky = unloading  
 mechanismy. PFO = patent  
 foramen ovale; Shunt =  
 intrapulmonální zkratky; PA  
 cath –plicnicový katetr; PV  
 cath = PV katetr v levé  
 komoře



### 5.3.3. Studie eCPR 3: Rescue eCPR „PTP“ Study, rescue větev. (Nepublikovaná data)

Model: ~26 min no/low flow + eCPR

#### Cíle

Analýza úspěšnosti eCPR u NON-ROSC jedinců z experimentu PTP:

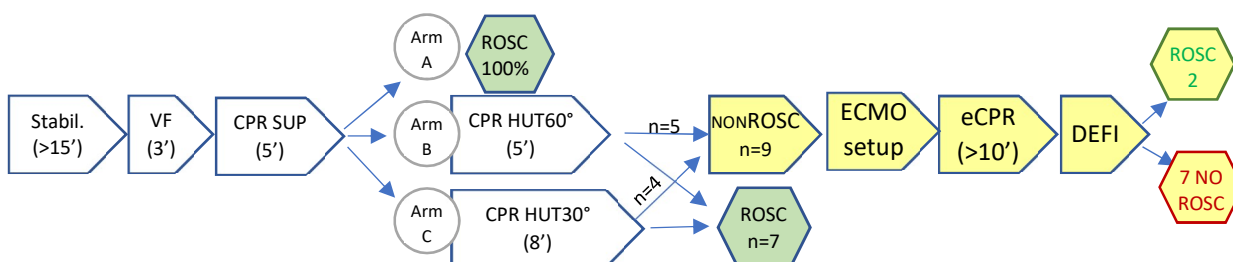
- Analýza výskytu přetížení levé komory (*LV loading*)
- Korelace elektrofyziologie (AMSA) a *LV loading* s obnovením rytmu (ROSC)

#### Hypotéza

eCPR může zlepšit podmínky pro defibrilaci i po protražované zástavě a při neúspěšné konvenční resuscitaci (mCPR). Analogicky jako ve studii eCPR1.

#### Protokol

Protokol je identický viz studie PTP (kap. 5.2.1), ale u jedinců, kde nebyl obnoven rytmus nejvýše třetím výbojem s neúspěšné defibrilaci následuje „rescue“ větev – ve schématu níže je znázorněno žlutě. Zařazeno bylo 9 jedinců z celkem 18 ze souboru PTP protokolu, které se nepodařilo zresuscitovat mechanickou CPR (mCPR) - viz tam. Po 13 resp. 16 min mCPR bylo do 10 minut emergentně implantováno ECMO a provedena reperfuse. Defibrilace byla opakována po nejméně 10 minutách a nejdéle 30 min eCPR, pokud byl přítomen defibrilovatelný rytmus. ROSC byl definován jako obnova spontánního pulsatilního rytmu.

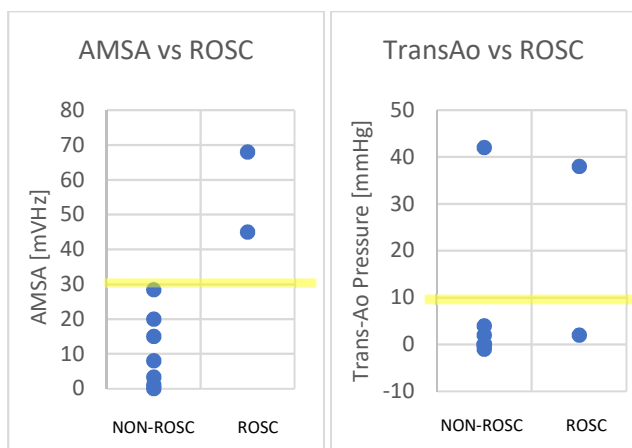


#### Monitorované parametry

- $AMSA_{RV}$  = amplituda spectrum area elektrokardiogramu z pravé komory
- $AMSA_{ECG}$  = amplituda spectrum area povrchového EKG
- PV loops levé komory: tlak, objem a odvozené parametry, zde především EDV
- Základní hemodynamické a oximetrické parametry
- *LV loading* je definován jako ( $ABP-LVP < 10$  mmHg), tedy vymizení transaortálního tlakového gradientu mezi systémovým a nitrokomorovým tlakem

#### Klíčové výsledky

- Reálný čas od zástavy do spuštění ECMO byl **26:42 mm:ss** (medián), z toho protokol zástavy a mCPR trval 13, resp. 16 minut. Dalších cca 10 minut za běžící mCPR trvala kanylace a spuštění ECMO.
- **ROSC nastal pouze u 2 z 9 eCPR** případů (obnovení spontánního pulsatilního oběhu).
- **Výskyt ROSC významně koreloval s elektrickou aktivitou  $AMSA_{RV}$**  (0.885). Obdobně jako v ostatních studiích nastal ROSC vždy, pokud byl parametr  $AMSA_{RV} > 30$  mV.Hz
- **Výskyt ROSC nekoreloval s výskytem loading levé komory** ( $r=0.338$ ).
- *LV loading* jsme pozorovali u 7 z 9 jedinců, v jednom z nich nastal ROSC. Parametry  $AMSA$  a *LV loading* se zde v predikci ROSC nekryjí.
-



Obr 7.1. **Asociace AMSA a transaortálního tlaku s obnovením rytmu (ROSC).**  $AMSA_{RV} 30mV.Hz$  má opět spolehlivou pozitivní i negativní predikční hodnotu vzhledem k ROSC. Transaortální tlakový gradient v této studii nemá s ROSC neinteraguje, viz text.

### Interpretace, Diskuse

Analýza potvrdila, že **LV loading může být během eCPR velmi častý** (zde 77%), tedy vyšší než v předchozí studii s okamžitým spuštěním eCPR (eCPR2). Oba modely se od sebe lišily typem ischemie, viz diskuse dále.

Korelace *LV loading* s neúspěchem defibrilace však v této studii není přesvědčivá. To může být vlivem malých čísel, a také dynamikou dějů – *LV loading* komory se spontánně a poměrně rychle měnil. Jelikož není známo, jak rychle se efekt přetížení komory projeví, a jelikož k defibrilaci mohlo být přistoupeno krátce po vzestupu komorového tlaku, je zde (ve studii eCPR3) obtížnější interpretovat souvislost mezi ROSC a nitrokomorovým tlakem (přesněji transaortálním). Naopak, v předchozí studii (eCPR2, LV-Unloading, kap. 5.3.2.) byl čas eCPR typicky 50-60 minut a *LV loading*, pokud byl přítomen, nastával časně po spuštění ECMO. Korelace mezi transaortálním tlakem a počtem defibrilací ve studii eCPR2 mohla být proto vysoká ( $R=0.783$ ).

Tato studie opět dokumentuje **velmi dobrou schopnost predikce úspěchu defibrilace** na základě elektrofyziologického parametru  $AMSA_{RV}$ , zde 100%.

Procento **neúspěchu eCPR v této studii bylo velmi vysoké**, jak ve srovnání s předchozí studií (viz srovnání v tab. 7.1. v následující kapitole), tak s klinickou praxí. Důvodů může být několik a výsledky jsou každopádně důležité pro získání dalších vhledů do problematiky eCPR:

- i. Jiný typ a rozsah ischemie v obou studiích: v tomto souboru (studie PTP) ~ 27 minut resuscitace, z toho cca 10 min úplné zástavy (úvodní a během CPR v naklonené poloze hlavou vzhůru). V předchozím souboru (indukce ischemie) 50 minut obstrukce LAD obvykle rychle degenerující do komorové fibrilace, ale ostatní koronární i systémové řečiště mělo po celou dobu perfusi zajištěnou pomocí ECMO (~ 3.5 LPM, MAP ~50 mmHg).
- ii. Neúspěšnost byla jistě významně ovlivněna preselekcí jedinců – do eCPR větve přirozeně vstupovala pouze zvířata s refrakterní zástavou (non-ROSC), tedy těžkým postižením oběhu – na rozdíl od našich ostatních studií, kde byla v eCPR větvi zahrnuta všechna zvířata.
- iii. Před eCPR probíhala mechanická resuscitace (nikoliv u předchozí studie eCPR2), navíc s polohováním do HUT, což mohlo přispět k mechanickému poškození orgánů (zejm.

srdce, plíce, játra). To je vlivem polohování a možnosti dislokace kompresního zařízení (LUCAS2) pravděpodobnější než u mCPR v supinní poloze. I při mCPR pouze v supinní poloze v některých případech pozorujeme dislokaci LUCAS s hematomy na pravé komoře, které bývají asociovány s non-ROSC (náhodná pozorování).

- iv. Pro eCPR neexistoval optimalizovaný *individualizovaný* protokol, tedy např. optimální časování defibrilace, viz následující shrnutí. V době studie jsme neměli k dispozici dostatek kvantifikovatelných parametrů a znalostí, které by dovolily takový eCPR protokol předem definovat.

#### Shrnutí

- srdeční elektrofyziologie **AMSA i v tomto modelu vysoce korelovala s eROSC**. Cut-off hodnota 30 mV.Hz spolehlivě predikovala eROSC a zdá se být velmi robustním parametrem pro různé patofyziologické podmínky.
- **eCPR nedokázala podstatně zvýšit úspěch defibrilace** a obnovení rytmu (ROSC) v tomto velmi realistickém modelu refrakterní zástavy.
- Výsledky ukazují na důležitost testování hypotéz na modelech různých úrovní patofyziologie klinických stavů.

## Shrnutí kapitoly eCPR

V tomto shrnutí nejprve zopakujeme hlavní výsledky a pozorování našich tří eCPR studií a z nich plynoucí nové otázky pro další výzkum.

Na konci diskuse uvedeme klinické implikace pro navrheme postup optimalizace vedení eCPR i mCPR.

Study	no flow [min]	LowFlow [min]	ECMO [min]	LVloading [% cases]	ROSC	Notes
eCPR1 „HemoMet“	0	20*	60	n/a	66 %	* LowFlow ECMO 0.5 l/min
eCPR2 „LAD ischemia“	60' LAD occl.	0	~50*	50 %	100%	*ECMO 3.5lpm after spontaneous onset of VF
eCPR3 „PTP rescue“	8-12'*	15**	10-30	77 %	13 %	* NoFlow includes arrest 3' and mCPR 5-8' in HUT position ** LowFlow includes initial 5'CPR and ECMO cannulation ~10'CPR

Tab.7.1. Porovnání úspěšnosti obnovení rytmu a výskytu přetížení levé komory mezi studiemi eCPR.

LAD occl. - okluse left anterior descending coronary artery. VF – komorová fibrilace, HUT – head-up tilt, ROSC – obnova spontánní cirkulace

### 1. Reperfuse a obnova vlastního srdečního rytmu (ROSC).

- a. eCPR s plným průtokem ECMO na úrovni klidového srdečního výdeje dokáže velmi rychle **normalizovat i velmi výrazný rozvrat vnitřního prostředí** viz reperfuse ~5 min po 20-ti minutové zástavě ve studii eCPR1.
- b. Přestože eCPR dovoluje plnou reperfusi, není tím garantováno obnovení normálního oběhu a **úspěšnost obnovení rytmu (ROSC) se u různých modelů výrazně liší** (zde 13% - 100%)
  - i. Na modelu bez ischemie, tedy při okamžitém spuštění ECMO v momentě nástupu fibrilace (studie eCPR2), byla úspěšnost 100%, ale i tak bylo pro obnovení rytmu potřeba až 16 defibrilací.  
*Příčinou zde může být přetížení komory (viz dále LV-loading).*
  - ii. Na modelu zástavy 20 minut minimal flow nastal ROSC v 66% (viz eCPR1)
  - iii. Na modelu refrakterní zástavy 26 minut s následnou eCPR reperfusí (eCPR3) byla úspěšnost ROSC pouze 13%. Tedy výrazně méně než u některých klinických studií<sup>64</sup>.  
*Příčinou může být dlouhá ischemie a/nebo opakované reperfuse.*
- c. Otázkou zůstává:
  - i. po jak dlouhém trvání zástavy, přesněji opakované ischemie a reperfuse, je eCPR ještě účinná? Některé odpovědi dávají recentní klinické studie<sup>41, 64</sup>
  - ii. jak velké reperfusní poškození vzniká spuštěním eCPR a zda by pomalejší reperfuse byla pro organismus výhodnější? Jak dlouhá reperfuse je optimální?

2. Přetížení srdce v důsledku eCPR (*LV loading*)
  - a. **eCPR často vede k přetížení fibrilující levé komory** se vzestupem nitrokomorového tlaku až na úroveň arteriálního tlaku. V našich pozorováních v 50-77% případů. To je asociováno s **nižší úspěšností obnovení vlastního srdečního rytmu**.
  - b. Přetížení plicního řečiště (retrográdní zvýšení tlaku až do plicních tepen) jsme v uvedených studiích nepozorovali. Pravděpodobně je daleko méně časté, než jsme předpokládali anebo vzniká za jiných podmínek, než které modelovaly naše studie.
  - c. Otázkou zůstává:
    - i. Jaké jsou mechanismy vzniku přetížení komory (viz schéma 6.3.) a jak je lze v individuálních případech identifikovat?
    - ii. Jaký je vliv LV loading na koronární perfusi během eCPR?
    - iii. jak dlouhé trvání přetížení komory vede ke zhoršení defibrilovatelnosti?
3. MAP, mikrocirkulace
  - a. Výsledky ukazují na obnovu mikrocirkulace i v případě nízkého středního arteriálního tlaku (40-50 mmHg), **pokud je zajištěn dostatečný průtok**. (viz eCPR1 a eCPR2)
4. Monitoring a predikce úspěšné defibrilace
  - a. Úspěch defibrilace je multifaktoriální a neexistuje pouze jediný predikční parametr.
  - b. Vysokou predikční hodnotu pro ROSC má srdeční elektrofyziologie fibrilační aktivity (parametr AMSA). U hodnot  $AMSA_{RV} > 30$  mV.Hz nastal ROSC až na dvě výjimky vždy.
  - c. Naopak, nízkou predikční hodnotu má systémový arteriální tlak (MAP) a překvapivě u eCPR i regionální oximetrie (NIRS). Obojí pravděpodobně proto, že pokud ECMO zajistí přiměřený *průtok* oxygenovanou krví, nebude dodávka kyslíku (odrážena parametry MAP a NIRS) limitující, a tedy ani informativní.
5. Interindividuální variabilita
  - a. V homogenních skupinách experimentálních zvířat a jasně definovaných modelovaných stavech jsme našli velmi heterogenní podskupiny s výrazně odlišnými reakcemi na stejné intervence (zde zástava, ECMO), např.:
    - i. Ve studii eCPR1 rozdílné trendy  $AMSA_{ECG}$  – vzestup nebo pokles s hodnotami v rozsahu 0-16 mV.Hz, tedy hluboko pod i vysoce nad prahem pro defibrilaci (5 mV.Hz)
    - ii. ve studii eCPR2 výskyt přetížení levé komory u 50% jedinců; rychlost vzniku přetížení do 10 min; počet výbojů pro obnovení rytmu 1-16; transaortální gradient 0–40 mmHg
    - iii. ve studii eCPR3 se podařila obnova elektrické aktivity jen u 2 z 9 jedinců; parametr  $AMSA_{RV}$  nabýval hodnot v rozsahu 0–70 mV.Hz (tedy opět výrazně nad i pod cut-off pro ROSC, tedy 30 mV.Hz); transaortální gradient byl 0–40 mmHg.
  - b. Vysvětlení variability je zde velmi dobře možné na základě hypotézy o přetížení komory prostřednictvím eCPR, jak diskutujeme níže. Naopak se nezdá, že příčinou poklesu elektrické aktivity je pokles středního tlaku (srov. obr. 6.2.A). Podrobnější porozumění patofyziologii, bude námětem dalšího výzkumu.

### Navazující výzkum

Analýza otevřela řadu nových patofyziologických otázek, a tedy dalších úkolů, na většině pracujeme. Některé přesahují do následující tematiky CS-ECMO, tedy ECMO u kardiogenního šoku a budou komentovány i tam.

- Identifikace příčin vývoje směrem k nepříznivému neurologickému výsledku, resp. rozdílu mezi neurologickým a srdečním zotavením. Zlepšení neurologického monitorování
- Nalezení optimálního perfusního tlaku, a prevence a řešení *LV loading* při eCPR, hledání podmínek rozvoje detrimetální „retrográdní“ plicní hypertenze při eCPR. To zahrnuje i studium vlivu tlaku a pulsatility na kompetenci poloměšičitých chlopní
- Nalezení metody pro hodnocení poměru  $DO_2/MVO_2$  jako markeru pro postupné zatěžování myokardu (weaning)
- Objasnění mechanismů spontánního *LV unloading* během eCPR
- Ověření optimálního časování defibrilace a hodnocení defibrilovatelnosti před každým výbojem a vliv afterloadu na defibrilaci a ROSC
- Ověření navrženého individualizovaného protokolu vedení eCPR s real-time monitorováním orgánových funkcí (viz také dále studie CS-ECMO)
- Farmakologická podpora během eCPR

### Klinické implikace eCPR (a mCPR)

eCPR jednoznačně zlepšuje koronární perfusní tlak. U řady případů (zde >50%) však eCPR může působit přetěžování levé komory (*LV loading*) - komorový tlak se blíží nebo rovná systémovému, což může být příčinou zhoršení podmínek koronární perfuse, nižší elektrické aktivity a obtížnější defibrilovatelnosti.

Tato situace může uniknout pozornosti: jednak nitrokomorový tlak nebývá rutinně měřen; jednak se nemusí projevovat komorovou dilatací, zejména pokud má komora nižší compliance, např. v důsledku ischemicko reperfusních změn.

### Management přetížení komory při eCPR:

- i. **identifikace** – kontinuální monitorování elektrické fibrilační aktivity (AMSA) jako neinvazivní nepřímý ukazatel; sledování/monitorování známek zvyšování komorového tlaku a/nebo objemu (plicnicový katetr; echo; přímé měření LVP);
- ii. **prevence** – při neznalosti mechanismu je obtížná. Pokud by loading byl způsoben nepulsatilním charakterem toku krve o nízkém tlaku (loading jsme nepozorovali nad MAP 70mmHg), pak by mohl být výhodný režim pulsatilního ECMO s cílovým tlakem nad 65 mmHg. Tato hypotéza je předmětem dalšího výzkumu;
- iii. **řešení** – unloading fibrilující levé komory např.: pigtail katetrem v levé komoře (napojený na nasávací část ECMO okruhu); mechanické komprese hrudníku před defibrilací; trans(atrio)septálně zavedená nasávací kanyla (LAVA ECMO) nebo pigtail katetr (pro eCPR unloading může stačit výrazně menší odsávání komory než u VA ECMO, jelikož přítok do LV při eCPR je pravděpodobně násobně menší).
- iv. **optimální časování defibrilace** – po normalizaci AMSA, objemu levé komory a parametrů vnitřního prostředí, event. po vyřešení primární příčiny – viz hned dále.



## *Opti-mCPR/eCPR Protocol*

Na základě poznatků z výzkumu mCPR a eCPR si dovoluujeme navrhnout principy pro individualizovaný, real-time optimalizovaný CPR protokol. Jeho případná implementace bude pochopitelně vyžadovat další výzkum, modifikace, klinické ověření, a také vývoj metod pro podporu klinického rozhodování.

### **Před defibrilací:**

- i. Optimalizace fyziologických parametrů:
  - a. Cílové hodnoty\*:  $rSO_2$  PERI >40%;  $AMSA_{RV}$  >30 mV.Hz; pH >7.2;  $K^+$  < 8 mmol/l  
 $rSO_2$  a  $AMSA$  kontinuálně monitorovat
  - b. Intervence:
    - i. QCPR aspoň 3 min\*\* pro zlepšení  $AMSA$ ,  $rSO_2$  a přípravu
    - ii. ventilace vakem, kontrola oxygenace
    - iii. podání tekutin (capillary leak je průměrně 15% objemu krve)
    - iv. citlivá farmakologická podpora. Zvážit:
      1. kardiotonika pro defibrilovatelnost, v nižších dávkách (adrenalin, efekt nastává za ~1' po podání do periferie)
      2. antiarytmika (pro udržení rytmu po eROSC)
      3. korekce vnitřního prostředí, zejm. pH,  $K^+$   
NaBicarbonate vždy při no-flow > 10'
    - v. zavedení eCPR, u refrakterní zástavy nebo nepravděpodobné defibrilace
- ii. Odstranění primární příčiny, pokud lze (4H4T)
- iii. Pokud je zapojeno eCPR:
  - a. optimalizaci průtoku ECMO podle periferní saturace ( $rSO_2$ ) (~80 ml/kg/min)
  - b. unloading komory, pokud jsou známky přetížení (viz výše).
- iv. Podávání adrenalinu podle našich aktuálních dat vyžaduje revizi, výsledky připravujeme.

### **Defibrilace**

- i. Co nejdříve, ale PO OPTIMALIZACI
- ii. 2 výboje<sup>83</sup> během <5 s, pokud po prvním výboji je rytmus VT
- iii. Zvážit snížení průtoku ECMO (snížení afterloadu) bezprostředně kolem defibrilace

\* Pozn1: typické změny vnitřního prostředí během zástavy: pH po 5' je ~7.2; po 10' je ~7.0;  $K^+$  po 15' je ~8 mmol/l

\*\* Pozn2: Po protrahované zástavě a po zahájení CPR nastává zlepšení funkčního stavu myocytů postupně během nejméně 2-3 minut kvalitní CPR.



## 5.4. Srdeční práce a un/loading levé komory

### *Motivace a cíle:*

Zvyšování afterloadu prostřednictvím VA-ECMO může mít, jak známo, negativní vliv na zotavení selhávající komory, jelikož zvyšuje práci a spotřebu kyslíku myokardem<sup>30, 33, 84-86</sup> Existuje řada metod, jak v podmínkách VA-ECMO snižovat práci levé komory (*LV unloading*)<sup>47, 87-92</sup>, ale jejich kvantitativní porovnání a podrobná znalost mechanismů jsou stále nedostatečně prozkoumané a okolnosti použití jsou multifaktoriální, individuálně variabilní, velmi dynamické a tedy složité.

Primárním cílem tohoto našeho výzkumu bylo experimentálně kvantitativně porovnat tři metody pro unloading a podrobněji popsat mechanismy jejich účinku a zejména pak interindividuální variabilitu.

### *Přehled studií*

Provedli jsme dvě navazující experimentální studie na velkých biomodelech, které byly v krátkém odstupu publikovány:

- Meani & Mlcek 2021, studie „PALVU“ - Pulmonary Artery vs. Transaortic LV Unloading<sup>32</sup>
- Mlcek & Meani 2021, studie „Septo“ – Balloon atrial septostomy unloading<sup>34</sup>

Nejprve obě studie stručně shrnujeme v úvodní kapitole (5.4.1.) Pro podrobnosti odkazujeme na originální publikace, které jsou k této práci přiloženy.

V následující kapitole (5.4.2.) se věnujeme originálním analýzám dalších dat z těchto studií, včetně reakcí zdravého organismu na ECMO, a zaměřujeme se na pozorovanou **interindividuální variabilitu**.

### *Úvod kapitoly*

#### *Práce srdce, spotřeba O<sub>2</sub>*

Klíčovou metodou následujících studií je analýza práce srdce na základě PV křivek tedy pracovního diagramu komory, zde levé. Nejprve proto metodu velmi stručně rekapitulujeme.

Obecně přijímaný koncept definuje práci srdce jako součin tlaku a objemu<sup>14, 85</sup>. Velmi ilustrativní je zobrazení práce během jednoho srdečního cyklu pomocí PV křivky (obr. 8.1.A). Podle tohoto konceptu má práce dvě komponenty: i. externí práce (stroke work, SW) spotřebovaná na eejekci krve. Její velikost je dána velikostí plochy uzavřené PV křivkou. ii. Interní práce (Potenciální energie, PE) potřebná na překonání elastických struktur. Je vypočtená analogicky jako energie elastické pružiny. Celková práce je součtem SW a PE a je označována jako Pressure-Volume Area

– PVA. Platí tedy  $PVA = SW + PE$ . V textu uvádíme ilustrace a příklady z levé komory, principy platí analogicky pro všechny oddíly srdce.

Považuje se za prokázané, že spotřeba kyslíku je přímo úměrná celkové práci tedy  $O_2 \approx PVA$ <sup>14, 85, 93</sup>. Tato teorie je široce přijímaná, připomeňme ale, podmínky originálních experimentů, za kterých vznikla (a tedy platí): srdce ex vivo, cross-cirkulované s koronárním průtokem nezávislým na komorovém tlaku, bez neuroregulace. Zřejmými výhodami je velmi přesné měření tlaku, objemu i spotřeby  $O_2$  a absence řady regulačních mechanismů. Nevýhodami pak zcela změněná anatomie, poškození šlašinek, lymfatických drah, deteriorace modelu během 4-6 hodin a absence autoregulací (výhoda i nevýhoda současně).

Práci srdce, a tedy spotřebu kyslíku, ovlivňuje řada fyziologických dějů. Jejich přehled a možnosti real-time monitorování z hlediska klinické (tedy praktické) významnosti uvádíme ve schématu na obr. 9.5. Za významné zde považujeme takové, které mohou mít na práci kvantitativně velký vliv a/nebo se mohou měnit a/nebo je lze terapeuticky ovlivnit.

#### VA-ECMO

Mimotělní podpora oběhu VA ECMO představuje krajní metodu léčby těžkého srdečního selhání (i zástavy)<sup>3, 31</sup>. Mezi nesporné výhody metody patří především i. vysoký výkon, který u většiny pacientů dovede plně nahradit čerpací funkci; ii. Relativně rychlá a snadná implementace (u zkušených center minuty); iii. Několik desetiletí zkušeností, vývoje a rozšiřování dostupnosti. Přesto se jedná o metodu velmi komplexní, s řadou nežádoucích účinků a stále ne zcela jasnou patofyziologií a její dynamikou, a tudíž i nejasným poměrem risk-benefit v konkrétních klinických případech.

Jedním z nejvýraznějších nežádoucích účinků VA ECMO je přetížení levé komory. Naše laboratoř se této problematice dlouhodobě věnuje<sup>30, 52, 86</sup> a tyto práce jsou stále předmětem aktuální diskuse<sup>94</sup>.

Základní principy patofyziologie přetížení komory jsou známy a zde ji stručně shrnujeme. Tato znalost ale nestačí pro spolehlivý management konkrétních klinických případů.

VA-ECMO svou čerpací funkcí zvyšuje perfuzi a oxygenaci tkání, včetně myokardu. Teoreticky snižuje preload odčerpáváním krve z pravostranného oběhu. Čerpáním krve do systémových tepen se však obvykle podstatně zvyšuje afterload, tedy i práci již tak selhávající levé komory. Tím se může spouštět bludný kruh: roste tlak v komoře a napětí ve stěně, a tedy nároky na dodávku kyslíku může se prohlubovat nerovnováha mezi dodávkou a spotřebou  $O_2$ . Tím klesá kontraktilita a klesá schopnost komory se vyprazdňovat. Stagnací krve rostou plicní tlaky (preload), dále se zvyšuje práce a nároky  $DO_2$ . Plicní tlaky se propagují do plicního řečiště a přispívají k rozvoji známých komplikací plicní kongesce (plicní edém, hypoxie, ev. pneumonie). Situace má vlastnost pozitivní zpětné vazby, tedy progresivně destabilizuje organismus. Rychlost progresu v konkrétních případech může být zásadně odlišná – od minut po dny.

#### 5.4.1. CS-ECMO1 a CS-ECMO2 – LV Unloading

Přímé porovnání metod pro unloading levé komory  
Studie CS-ECMO1<sup>32</sup> a CS-ECMO2<sup>34</sup>

##### Cíle

Kvantitativně porovnat tři metody pro unloading selhávající komory:

- transaortální axiální čerpadlo (Impella®)
- nasávací ECMO kanyla zavedená do plicní tepny
- interatriální balonová septostomie

##### Hypotéza

Všechny uvedené metody pro unloading jsou kvantitativně významné

##### Metodika:

Setup: zdravá prasnička, n=12 a n=11, váha ~55 kg. Anestésie kontinuální intravenosní: propofol, morphine, midazolam. Protokol viz níže. Indukce srdečního selhání balónkovou obstrukcí left anterior descending (LAD) po dobu 50 minut. V případě vzniku komorové fibrilace navýšení ECMO, aby arteriální tlak byl ~50 mmHg (typický průtok ECMO 70 ml/kg/h). Podání noradrenalinu pro udržení MAP > 50mmHg a IV tekutin pro udržení CVP, aby nedocházelo k přisávání kanyl.

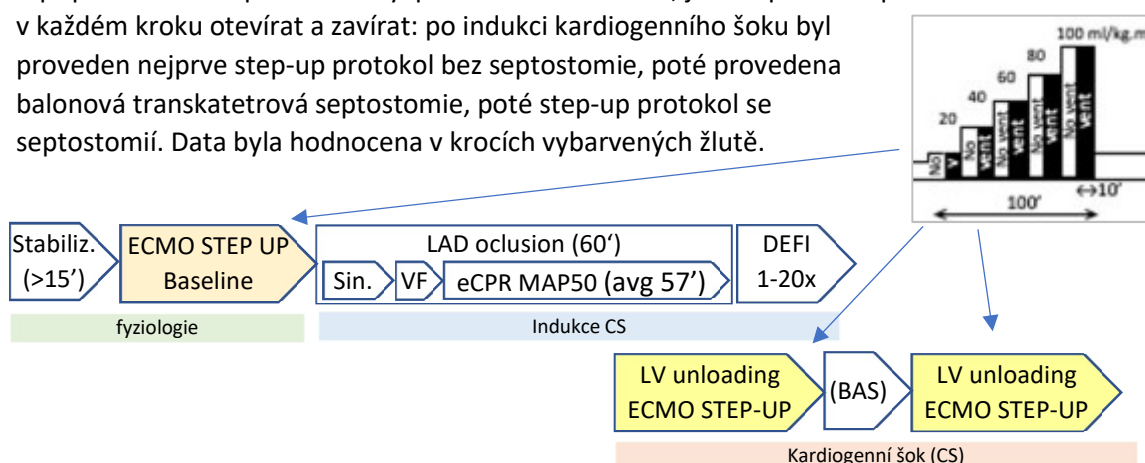
Testované unloading techniky:

- Transaortální axiální kontinuální čerpadlo (Impella® CP, Abiomed) bylo zavedeno cestu femorální tepny.
- Nasávací ECMO kanyla v plicní tepně (19 F, 56 cm Biomedicus, zavedená z pravé externí jugulární žíly a připojena Y spojkou do nasávací větve ECMO okruhu)
- Balónová atriální septostomie (BAS) katetrizačně z levé femorální žíly pod sono kontrolou, dilatace balonem (Z-Med II X, NuMed) na průměr cca 9 mm (7.9-9.2 mm).

##### Protokol a schéma

Zavedení VA ECMO a randomizace do větve Impella nebo PALVU (pulmonary artery LV unloading) poté step-up<sup>95</sup> protokol (průtok ECMO 20-40-60-80-100 ml/kg/min, trvání každého kroku 10' bez unloading + 10' s unloading (No vent/Vent viz inset vpravo). Poté minimální ECMO flow 20 ml/kg/min a indukce selhání/šoku (viz metodika). Po 50 min okluse LAD deflace balonu a externí defibrilace. Po stabilizaci provedení ECMO step-up a step-down protokolu analogicky, jako je popsáno v baseline, tedy každý krok s a bez unloading.

V případě studie septostomie byl protokol modifikován, jelikož průtok septostomií nelze v každém kroku otevírat a zavírat: po indukci kardiogenního šoku byl proveden nejprve step-up protokol bez septostomie, poté provedena balonová transkatetrová septostomie, poté step-up protokol se septostomií. Data byla hodnocena v krocích vybarvených žlutě.



#### Klíčové monitorované parametry:

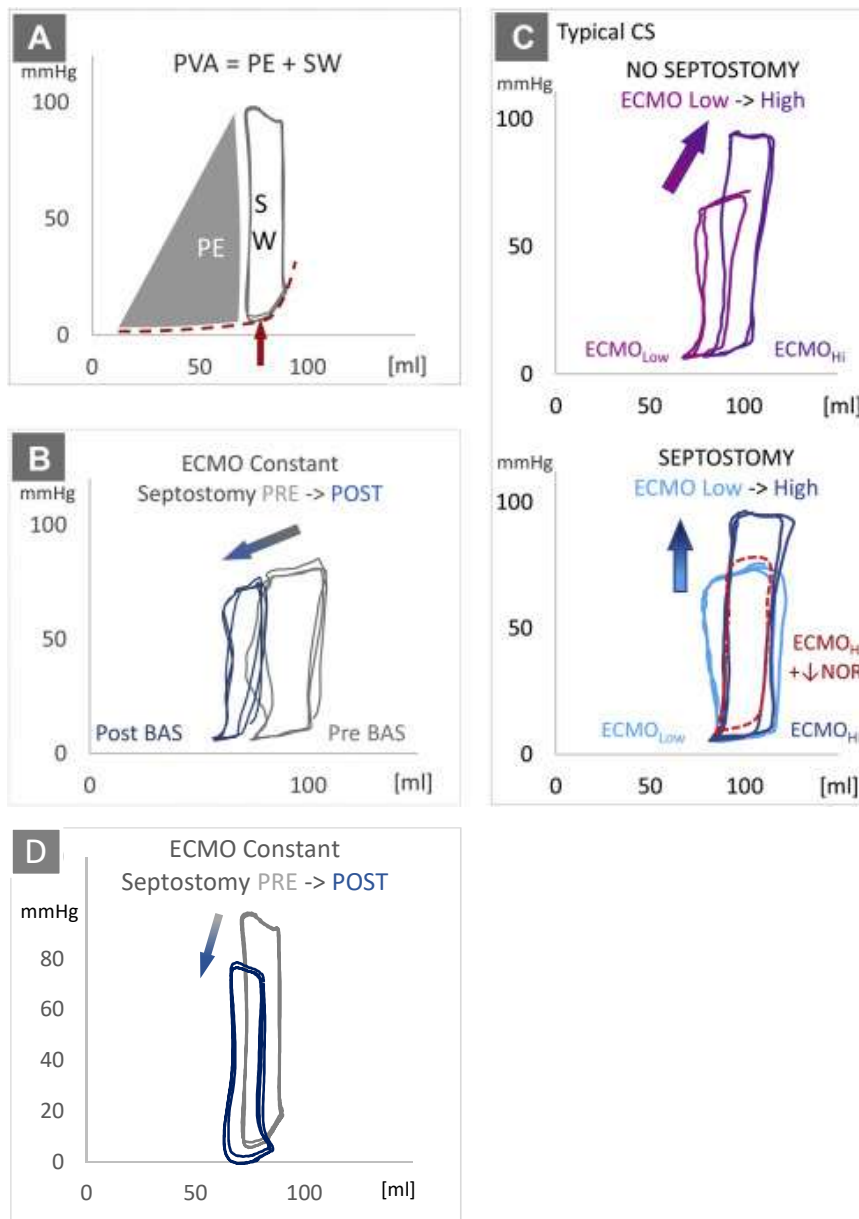
- křivky tlak-objem levé komory (LV PV-loop, viz obr. 8.1.A)
  - o SW = stroke work, tj. plocha PV křivky odpovídající kinetické energii
  - o PVA = plocha tepové práce zahrnující kinetickou energii (SW) a potenciální energii PE
  - o EDV, ESV, EDP, ESP
- Systémová hemodynamika (MAP, CVP, PAP, PCWP, CCO, HR)
- Systémová oximetrie (SV<sub>c</sub>O<sub>2</sub> z SVC katetru, SV<sub>m</sub>O<sub>2</sub> z pulmonálního katetru, SpO<sub>2</sub>)

#### Klíčové výsledky (obr. 8.2.- 8.4.a Tab. 8):

- LAD okluse trvající ~60 minut vedla k rozvoji kardiogenního šoku: pokles srdečního výdeje na 33% (28-40%) baseline hodnot, nutnost podpory oběhu (ECMO) 30 ml/kg/h
- Testované unloading **metody se liší maximálním průtokem**, který mohou dosáhnout
- Testované **metody se liší v efektu LV unloading**: Při submaximální podpoře ECMO (80 ml/kg/min) je pokles práce levé komory (PVA) po zahájení LV unloading: 35% u Impella; 22% u septostomie a 10% u plicnicové kanyly.
- Mechanismus poklesu práce LV zahrnuje snížení end-diastolického objemu (preload) i end-systolického tlaku (afterload). **Relativní snížení tlaku je u všech metod výraznější než snížení objemu.**
- V efektu unloading jsme pozorovali velmi výrazné interindividuální rozdíly. Ve studii BAS byl rozsah snížení práce levé komory o 5-50%.
- Zvyšování výkonu ECMO může vést k vymizení pulsatility. To může být známou přetížení srdce s **nárůstem práce anebo známkou efektivního LV unloading** s poklesem práce (a nároků na kyslík). Tyto situace od sebe nelze odlišit bez monitorování tlaku a/nebo objemu komory.

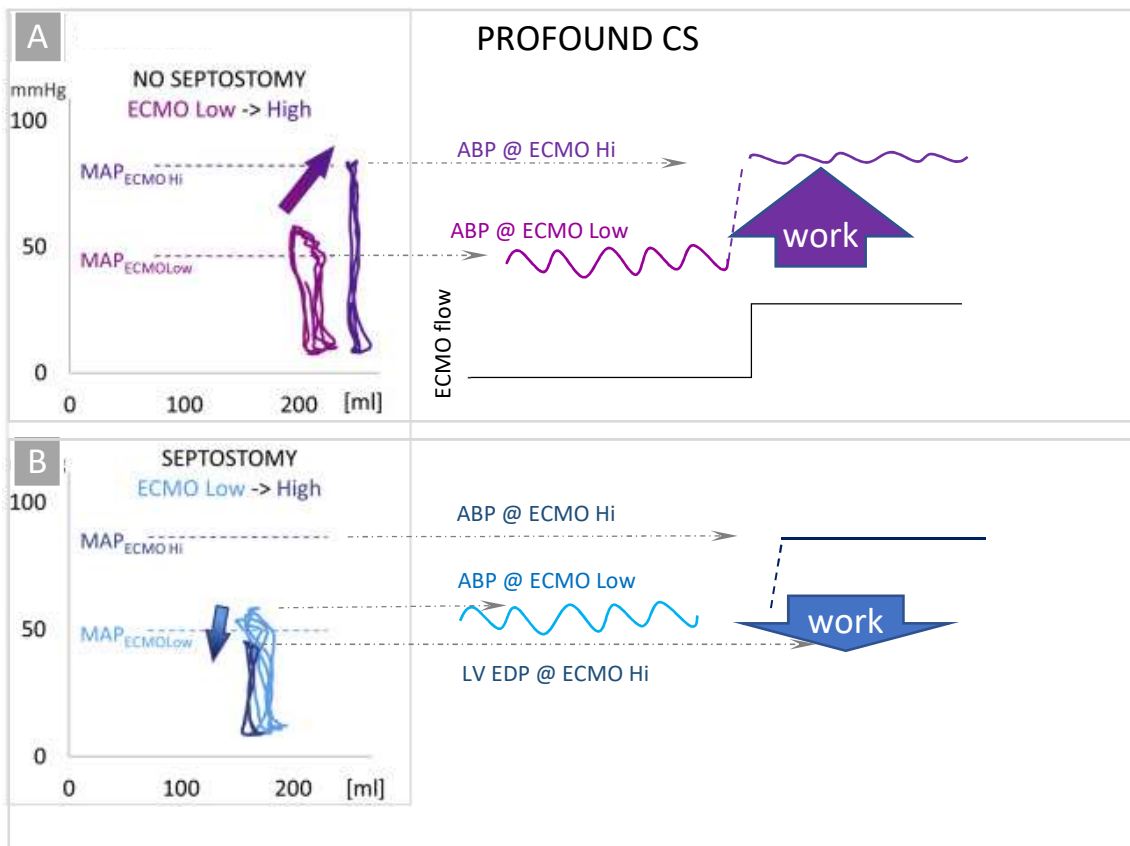
Method	Diameter (O.D.)	Flow [l/min]	PVA mean reduction (range)	ESP mean reduction (range)	EDV mean reduction
LV pump (Impella®)	14 F	~ 3.5	~35%	16.1%	13.7%
PA cannula	19 F	~ 1.2	~10%	5.5%	3%
Atrial Septostomy	9 mm (27F)	~ 1.5	~ 22 % (5-50%)	14% (0-20%)	10% (8-40%)
LV Catheter venting	8 F	~ 0,1	n/a	n/a	n/a

Tab. 8. **Porovnání metod pro LV unloading.** PVA mean reduction je střední hodnota relativního snížení práce levé komory (plochy PVA) po spuštění LV unloading mechanismu vztaheno ke stavu bez LV unloading. Oboje v podmínkách submaximálního průtoku ECMO (80 ml/kg/min). Analogicky ESP (end-systolic pressure) a EDV (end-diastolic volume) mean reduction vyjadřují pokles ESP a EDV (hlavních determinant práce LV) po aktivaci LV unloading mechanismu. Rozsah (range) reprezentuje krajní hodnoty, tedy interindividuální variabilitu. LV venting katetr nebyl v diskutovaných studiích testován a je uveden jen pro rámcové srovnání.

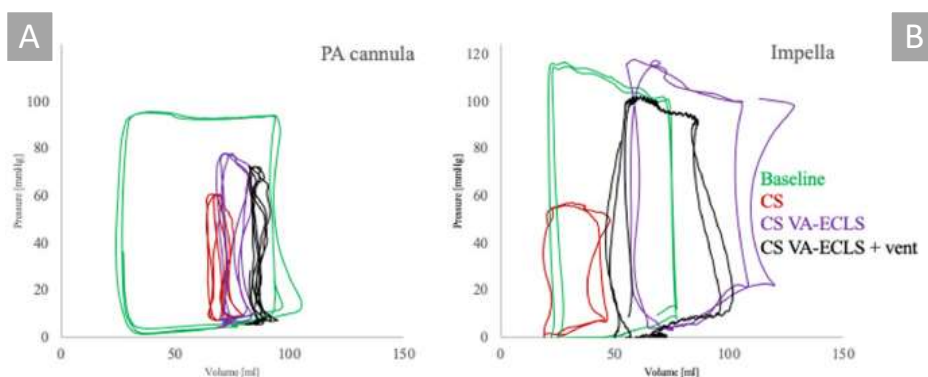


Obr 8.1. Příklady PV smyček ilustrující změny mechaniky selhávající levé komory s rostoucí podporou VA-ECMO před a po provedení septostomie (BAS)

(A) PV loop – smyčka průtok objem ilustrující hlavní součásti plochy PV area (PVA): stroke work (SW), tedy plocha uzavřená PV smyčkou a potential energy (PE). Červená čerchovaná čára representuje diastolickou compliance, která je ve své závěrečné části výrazně nelineární. (B) Srovnání typických PV smyček těsně před a po provedení balónkové atriální septostomie (BAS) při konstantním průtoku VA-ECMO jasně ilustruje snížení tlaku, objemu a tepového objemu. (C) Příklad dat z kardiogenního šoku (CS) demonstrující změnu tvaru PV smyčky při zvyšování podpory VA-ECMO (40 → 80 ml/kg/min; trend změn je označen červenofialovou šipkou). C – horní PV smyčky: před septostomií; C – dolní PV smyčky: po provedení septostomie. BAS zde zabraňuje vzestupu objemu, ale ne vzestupu tlaku. Červená tečkovaná smyčka na panelu C ukazuje efekt kombinace zvýšení ECMO podpory a současně redukce dávky noradrenalinu (NOR). (D) Srovnání PV křivek před a po septostomii, obdobně jako u B, ale jiný jedinec. Vidíme významně jinou reakci – pokles tlaku o 22% (ESP), tedy více než pokles objemu o 5% (EDV). K tomu výrazný pokles end-diastolického tlaku (EDP) snižující pravděpodobnost rozvoje plicního edému. Upraveno z Mlcek 2021<sup>34</sup>



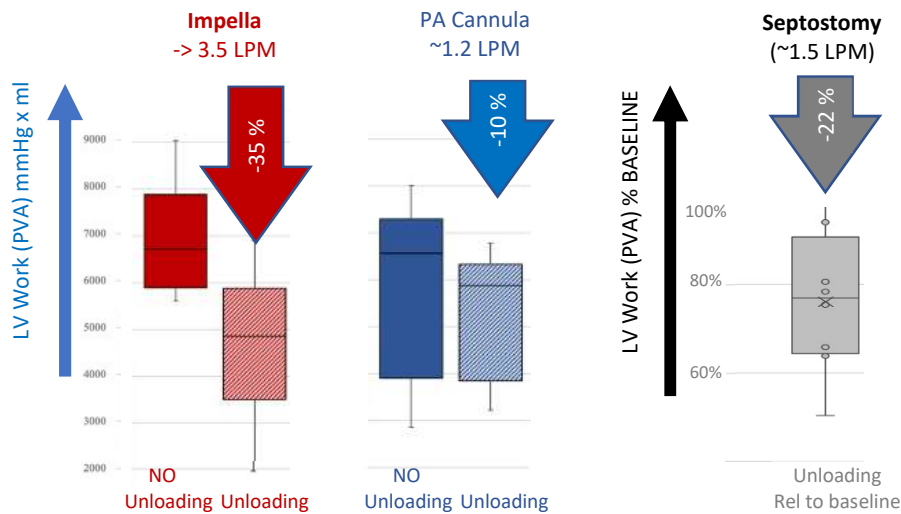
Obr 8.2. **Reakce těžce selhané levé komory na zvýšení průtoku VA-ECMO (ECMO Low -> ECMO Hi).** Po navýšení ECMO vzroste systémový tlak a ztrácí se pulsni charakter, tzn. komora se přestává vyprazdňovat. Panel A: Bez LV unloading komora dilatuje a vzdor selhání generuje vyšší tlak, tedy roste práce. Panel B: S LV unloading (septostomií) klesá objem komory i end-systolický tlak, tedy klesá práce. Situace ale nelze odlišit podle průběhu systémového tlaku, tedy běžným hemodynamickým monitorováním. Upraveno z Mlcek 2021.



Obr 8.3. **Porovnání efektu odsávání plicnicovou kanylou (A) a použití transaortálního čerpadla Impella (B) na PV smyčky u dvou reprezentativních jedinců.** Impella je schopná generovat efektivnější oběhovou podporu snižuje přetížení komory. Barevné odlišení PV smyček reprezentuje různé časové okamžiky protokolu: baseline, cardiogenic shock (CS), VA-ECLS = VA-ECMO, vent – LV unloading (buď PA kanyla nebo Impella). Z Meani 2021<sup>32</sup>



## LV Work (PVA) Reduction by Various Unloading Techniques



Obr. 8.4. Porovnání snížení práce levé komory jednotlivými metodami. Červeně transaortální axiální čerpadlo Impella®, modře 19F nasávací kanyla v plicní tepně, šedě Septostomie (BAS). U Impella a PA kanyla jsou na svislé ose absolutní hodnoty práce levé komory před a po spuštění LV unloading. U septostomie je na svislé ose procentuální pokles práce po spuštění unloading relativně k situaci bez unloading.

Box plot reprezentuje interkvartilový rozsah a medián. Z výsledků je zřejmá výrazná interindividuální variabilita u všech metod. Adaptováno z Meani 2021 a Mlcek 2021<sup>32, 34</sup>

### Interpretace, Diskuse

Důležitým výsledkem těchto studií je jednak přímé porovnání nejběžnějších perkutánních metod pro unloading levé komory, ale především vzhled do patofyziologie interakce selhávající hemodynamiky, hemodynamických podpor ECMO a technik pro unloading vč. transaortálního čerpadla.

Byla potvrzena původní hypotéza – všechny **metody mají zřetelný unloading efekt**. Jsou ale zřejmé i **výrazné rozdíly**. Největší účinnost u transaortálního čerpadla není překvapivá (snížení práce o 35%). Poněkud nečekaný je relativně velký rozdíl mezi efektem septostomie a unloading plicní kanylou (22% resp. 10%), přitom jejich průtok je srovnatelný (1.5 resp. 1.2 l/min). Oba primárně snižují preload. Významný rozdíl a vysvětlení může být v roli plicní cirkulace. Zatímco septostomie snižuje preload zcela přímo odkloněním části levosířové krve doprava, PA kanyla odčerpává plicnicovou krev, ale nemusí efektivně bránit přítoku krve do levé komory cestou bronchiálních tepen nebo aortální regurgitace (viz také schéma 6.3. v kapitole eCPR.)

Overload komory je většinou spojován se **zvětšováním (end-diastolického) objemu**. **To může být relativně pozdní projev**, zejména v případě akutního ischemického poškození provázeného poruchou relaxace – viz obr 8.1.A. V takovém případě bude rychleji růst end-diastolický tlak, a to bude přispívat k omezení návratu krve z plic, a tak k rozvoji plicního edému.

Výsledky poněkud překvapivě ukazují na **klíčovou roli snížení end-systolického tlaku u LV unloading** levé komory. V našem modelu všechny testované metody redukovaly relativně více komorový tlak než objem (Tab. 8). U transaortálního čerpadla Impella® byl efekt na tlak a objem téměř shodný. Mechanismus poklesu tlaku u septostomie (a pravděpodobně i u PA kanyly) bude

důsledkem sníženého preload levé komory, tedy nižší kontraktility, a tedy poklesu jejího srdečního výdeje.

**Systémový průtok a tlak.** Důležitým pozorováním je i efekt navyšování výkonu (průtoku) oběhové podpory (VA-ECMO), které vedlo ke vzestupu arteriálního tlaku, tedy vzestupu afterload levé komory, a to i v podmínkách *LV unloading*. Zvýšení tlaku je očekávaný důsledek zvýšení průtoku. Pokud ovšem je cílem navyšování podpory zlepšení periferní perfuse, a současně trvá selhání komory, může být výhodné omezit vzestup tlaku, například snížením dávky vasopresorů. Tím se omezuje nárůst práce srdce a současně může být zlepšena perfuse periferie díky podpoře VA-ECMO. Pečlivé řízení tlaku je zde důležitou součástí unloading strategie. Jsme přesvědčeni, že při dobrém monitorování perfuse periferie a funkce orgánů a při zajištění celkového průtoku (díky mechanické podpoře) může být tlakový cíl relativně velmi nízký. Viz také závěrečná diskuse.

Dalším ***nečekaným mechanismem může být reakce selhávající levé komory*** na zvýšení podpory VA-ECMO (obr. 8.1.C a D) Zvýšením ECMO podpory se zvyšuje afterload selhávající komory, dojde k její dilataci, což ***ale i u selhávající komory může vést ke zvýšení kontraktility***, např. Starlingovým mechanismem. A tedy ke generování vyššího tlaku a nárůstu potřeby kyslíku. Tuto reakci jsme pozorovali i u nejtěžšího šoku, kde se po zvýšení ECMO podpory komora přestane vyprazdňovat proti afterloadu a systémový tlak je nepulzatilní. To by mohlo imponovat jako snížení práce komory, ale ve skutečnosti práce vrostla – viz PV křivka na obr. 8.2. Zcela jiná reakce nastala v případě *LV unloading* komory septostomií. Po vzestupu ECMO podpory sice vzrostl systémový arteriální tlak a také se ztratila pulsatilita, ale unloadovaná komora v tomto případě nezvýšila objem ani tlak a spotřeba kyslíku pravděpodobně klesla. ***Z průběhu arteriálního tlaku však nelze tyto v principu protichůdné situace odlišit.***

Pozorovaná ***interindividuální variabilita se stala motivací k novému způsobu hodnocení výsledků***, kterou prezentujeme v následující kapitole. Od statistického zpracování jednotlivých parametrů jako průměrů či mediánů celé skupiny, se posouváme ke hledání souvislostí, mechanismů a reakcí parametrů u konkrétních jedinců. Využíváme i metody matematického modelování a matematické biologie. Uvedeme některé zajímavé příklady interindividuální variability z této studie. Jejich systematická analýza bude předmětem další kapitoly i našeho dalšího výzkumu.



## 5.4.2. Individualizovaná patofyziologie

### Motivace a cíle

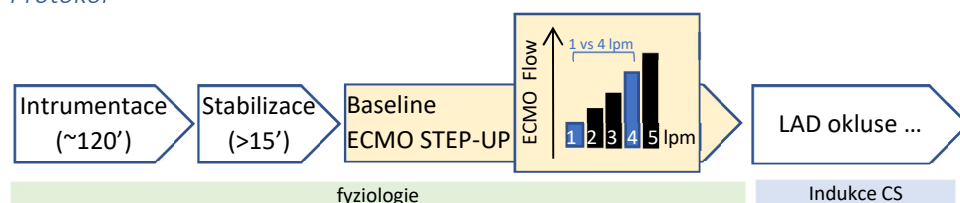
- Dokumentovat příklady individuální variability
- Variabilitu analyzovat jako zdroj informací o fyziologických mechanismech
- Rozvíjet metody pro analýzu mechanismů na úrovni systémů

### Příklad 1. Reakce zdravého organismu na rostoucí intenzitu oběhové podpory ECMO.

Nepublikovaná data ze studie Septo

**Metodika.** Biomodel prase domácí, váha 55 kg, celková anestezie (propofol, midazolam, morphine), zavedení oběhové podpory ECMO. Před fází indukce ischemie byl proveden „ECMO step-up“ protokol, tedy navýšování průtoku ECMO v krocích 20-40-60-80-100 ml/kg/min (zhruba 1-5 l/min), trvání každého kroku 10 minut. V rámci experimentu tato data sloužila jako výchozí baseline stav (9BL), především pro porovnání *změn práce levé komory* hodnocené na základě smyčky průtok-objem (PV-loop) - viz originální práce<sup>34</sup>. Všechna zvířata byla sedována a hemodynamicky stabilizována (bez reakce na bolest, CVP 5 mmHg, PVI <13%, PaO<sub>2</sub> >100 mmHg).

### Protokol



### Výsledky

Relativní změna tepové práce zdravé levé komory (PVA) při zvýšení podpory ECMO 1-> 4 l/min:

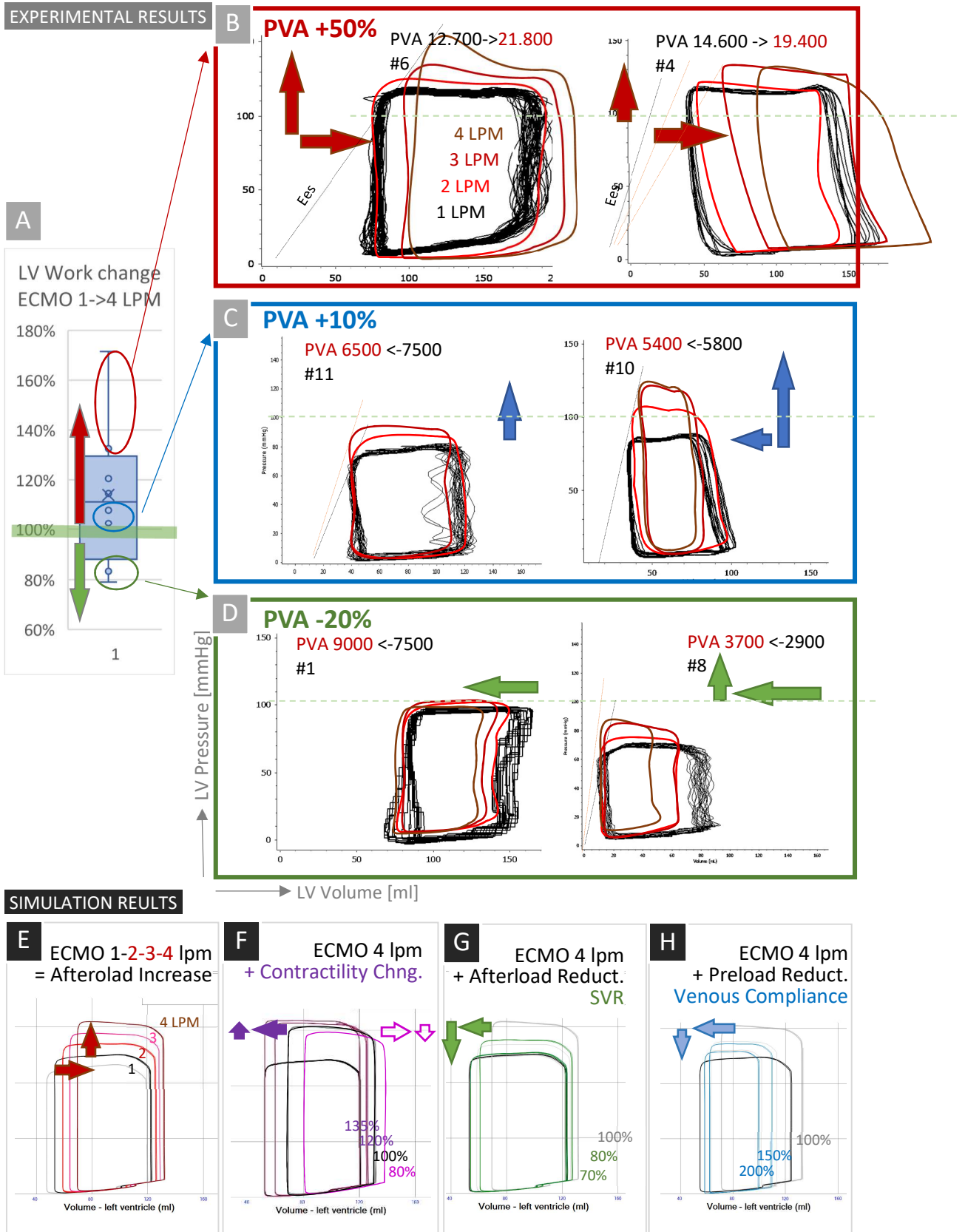
- vykazuje průměrný nárůst na 114%, medián 111% [98;124]
- má **výrazný rozptyl hodnot od poklesu práce (na 80%) po téměř zdvojnásobení práce** komory (na 175%), viz box plot graf na obr. 9.1.A
- je důsledkem **individuálně výrazně odlišných reakcí jak objemu, tak tlaku komory** na VA ECMO (viz PV křivky vybraných jedinců na obr. 9.1.BCD):
  - o end-systolický, tedy i systémový arteriální tlak roste (až na jednu výjimku)
  - o end diastolický objem komory (preload), klesá *nebo* se nemění *nebo* roste

Výsledky změny vybraných parametrů mechanické práce při vzestupu podpory ECMO z 1 na 4 l/min u jednotlivých subjektů jsou v tabulce 9.1.

Animal #	PVA <sub>LV</sub>	Power	C.O. <sub>LV</sub>	ΔC.O <sub>LV</sub>	HR	CAR	ESP <sub>LV</sub>	note
	% 1lpm	% 1lpm	% 1lpm	l/min	bpm	% 1lpm	% 1lpm	
11	115%	122%	86%	-0.7	5	126%	129%	3vs1 lpm
10	108%	140%	65%	-1.7	30	<b>138%</b>	147%	
8	79%	79%	46%	-2.6	0	114%	<b>150%</b>	
6	<b>172%</b>	<b>146%</b>	<b>89%</b>	-1.1	-15	83%	148%	
4	133%	95%	71%	<b>-3.6</b>	-33	100%	111%	
1	83%	73%	68%	-2.5	-14	116%	100%	CAR 3vs1 lpm

Tab 9.1. **Změna vybraných parametrů po vzestupu ECMO z 1 na 4 l/min.** % vyjadřuje relativní změny 4 vs. 1 l/min. PVA – pressure volume area; Power – výklon levé komory; ΔC.O.= změna C.O. ECMO 4 lpm -1lpm. HR – srdeční frekvence CAR – průtok a. carotis; ESP – endsystolic pressure.

# INDIVIDUAL RESPONSES TO ECMO – PRINCIPLES. HEALTHY HEARTS



Obr. 9.1. Experimentální a simulované výsledky změny práce komory po zvýšení průtoku ECMO 1->4 lpm  
 A: změna práce vyjádřená v box-plot grafu BCD: Příklady individuálních hemodynamických odpovědí. EFGH: výsledky simulací: vzestup ECMO při zapojení vždy jen jednotlivého kompenzačního mechanismu.

## Diskuse

Ve výsledcích zdánlivě homogenní skupiny zdravých jedinců při individuálním hodnocení změn práce a jejich jednotlivých komponent vidíme výrazně odlišné reakce viz obr 9.1. Rozsah této variability může být překvapivý. Na druhé straně zapojení hemodynamického čerpadla (VA-ECMO) o výkonu srovnatelném s nativním srdečním výkonem je pro organismus intervence velmi výrazná a neobvyklá, na kterou není zvyklý reagovat a regulační mechanismy zde nemohou být přirozeně optimalizované. Patří mezi ně: rychlé odpovědi – jednotlivé komponenty baroreceptorového reflexu (regulace kontraktility, afterload, preload, frekvence srdeční); pomalejší reakce/regulace objemu cirkulujících tekutin. Každý organismus nadto může mít jinou reaktivitu a limity kompenzačních mechanismů. Například v závislosti na reaktivitě autonomního systému; reakci na anestezii; na aktuálním fyziologickém stavu včetně např. hydratace či trénovanosti; reakci imunitního systému na arteficiální povrch oxygenátoru; permeabilitu kapilár a další. Různost odpovědí tak může fyziologii odrážet lépe než uniformita. V patofyziologickém (klinickém) kontextu bývá rozsah regulačních mechanismů nižší, na druhé straně přítomné komorbidity mohou variabilitu a/nebo regulační limity výrazně zvyšovat.

Zde se budeme věnovat především změnám práce levé komory během srdečního cyklu. Analýze cyklu (místo výkonu) se věnujeme proto, že základní rovnováha v dodávce a spotřebě substrátů, zejména kyslíku, výrazně souvisí a je limitována pulsatilním koronárním průtokem, tedy na úrovni srdečního cyklu. Ovšem ani minutový výkon nelze pominout a budeme ho zkoumat v navazujících pracích.

Výsledky výše naznačují tři typy reakcí zdravé komory na navýšení výkonu ECMO:

- vzestup práce, tedy zatížení komory
- minimální změna práce, možná v důsledku autoregulace/kompenzace
- pokles práce, tedy *unloading*

Ve větší populaci lze očekávat spojitě spektrum a v čase i posun mezi jednotlivými stavy. Navíc téměř každý z presentovaných jedinců dosáhl cílového stavu jiným způsobem – vidíme tedy několik možných reakcí organismu. Níže krátce uvažujeme o mechanismech a otevíráme prostor pro hledání způsobů hodnocení a interpretací takovýchto nálezů. Jednou z možností je využití počítačového modelování. Zde porovnáваме výsledky našich pozorování s uznávaným a validovaným počítačovým modelem hemodynamiky<sup>2</sup> (ref). Na obr. 9.1. jsou výsledky simulací, kde jsme měnili vždy jen jeden parametr (zatímco organismus využívá několik mechanismů současně). Panel E: vzestup průtoku ECMO 1->2->3->4 l/min. Na ostatních panelech (FGH) je průtok ECMO konstantně 4 l/min (pro referenci je zobrazen i záznam o průtoku 1 l/min černě). Panely F: změna kontraktility levé komory, G: pokles afterload, H: pokles preload (identicky zde působí pokles objemu cirkulujících tekutin i vzestup žilní compliance).

**Vzestup práce (LV loading), panel B.** V experimentu jsme pozorovali vzestup objemu i tlaku levé komory. Jde o očekávanou reakci selhávající komory zatížené mimotělním čerpadlem, které typicky představuje zvýšení afterload. U zdravého organismu jsme předpokládali zapojení autoregulačních mechanismů, které vzestup práce omezí. Zejména v situaci, kde navýšení oběhu (až o 4 l/min, tj. zhruba o 75% srdečního výdeje) neodpovídá metabolickým nárokům organismu (zdravý, v klidu, v anestezii).

- *Reakce jedince #6* jsou dobře srovnatelné s výsledky simulací s nárůstem průtoku ECMO (panel E), kde byly všechny autoregulační mechanismy vypnuty (vyjma Frank-Starlingova mechanismu). V obou případech (experiment i simulace) roste tlak (ESP), objem (ESV,

EDV), práce (PVA), minimálně klesá tepový objem a téměř se nemění kontraktilita ( $E_{ES}$ ,  $dp/dt_{maxLV}$ ). *Tento jedinec může být příkladem minimální autoregulace.* Nevýhodou zde je, že po zvýšení průtoku ECMO se zvyšuje práce myokardu i systémový tlak.

- *Reakce jedince #4* je obdobná, ale zde pozorujeme menší vzestup tlaku a pokles kontraktility ( $E_{ES}$ ,  $dp/dt_{LV}$ ). To se podobá výsledkům simulace se snížením kontraktility (viz Panel F), ale v simulaci nastává i pokles tepového objemu, který jsme experimentálně nepozorovali. Pokles tlaku a objemu komory by bylo možné docílit i snížením afterloadu (periferní resistance, srov. se simulací na panelu G), ale tím se nevysvětluje pokles kontraktility.

Nad rámec parametrů PV křivky jsme pozorovali **výrazný pokles srdeční frekvence** (o 33/min, 70%), který způsobil, že minutový výkon komory se s nárůstem výkonu ECMO téměř nezměnil (95%) přestože práce cyklu vzrostla (na 133%). *Tento jedinec může být příkladem dominantně parasympatické regulace* (negativní inotropie, bradykardie). Nevýhodou může být nadále zvýšený end-diastolický objem a tedy práce.

**Nezměněná práce komory**, panel C. V experimentu pozorujeme vzestup tlaku (+20 a +40 mmHg), ale nikoliv end-diastolického objemu. Musí tedy být zapojen mechanismus, který vzestupu EDV brání i když nárůst afterload (průtoku) generovaného ECMO byl stejný jako v předchozích případech.

Výsledky simulací ukazují kvantitativní efekt jednotlivých možných mechanismů vedoucích k návratu end-diastolického objemu na stav před navýšením ECMO:

- zvýšení kontraktility (panel F) na 135% může normalizovat EDV, ale současně zvyšuje systolický tlak
  - snížení afterload (panel G) na 70% může normalizovat tlak i objem a v zásadě zachovává tepový objem
  - snížení preload (panel H) snižuje tlak i objem komory, klesá EDV a klesá i tepový objem.
- *Reakce jedince #11* na navýšení průtoku ECMO je relativně malý vzestup tlaku (20 mmHg), nárůst kontraktility ( $E_{ES}$ ) a malý pokles tepového objemu (na 85%). Nárůst kontraktility může být důvodem, proč nevzrostl EDV. Ale současně by přispíval k nárůstu (end-systolického) tlaku. Jelikož tlak vzrostl méně (+20mmHg), než odpovídá nárůstu afterloadu ECMO (30-40 mmHg – viz panely B a E), tak další kompenzační reakcí musel být pokles systémové vaskulární resistance. Ten by dokonce mohl být jediným mechanismem, který zabrání vzestupu práce levé komory (viz simulace panel G).  
Doplňme, že vlivem zvýšení srdeční frekvence (+5 /min) byl nárůst (minutového) výkonu cca 120%.  
*Tento jedinec může být příkladem dobré kompenzace kombinací vzestupu kontraktility a poklesu SVR.*
  - *Reakce jedince #10* na navýšení průtoku ECMO se liší. Tlak výrazně vzrostl (ESP o 40mmHg, na cca 150%), ale tepová práce vzrostla minimálně, především díky snížení tepového objemu (na cca 50%). Typově se tato reakce podobá snížení preload – tedy vzestup ESV a pokles EDV (viz panel H). Ten může být důsledkem snížení objemu cirkulujících tekutin nebo poklesu žilní poddajnosti. Spíše než kompenzace, je zde snížený preload známkou relativní hypovolemie. I přes doplnění tekutin v rámci úvodní instrumentace (CVP 5.5) se u průtoku ECMO 3 l/min a více začaly objevovat epizody zvýšené variability pulsního tlaku a tepového objemu (PPV, SVV), tedy známky

nedostatečného plnění komor. Ale překvapivě se přitom neprojevíly typické známky neplnění ECMO (přisávání kanyl, oscilace tlaku).

Pozorovaný nárůst tlaku během navyšování průtoku ECMO je důsledkem zvýšené vaskulární resistance (tomu odpovídá nárůst  $E_a$ ). Podobný efekt by mohlo mít i zvýšení kontraktility. Význam zvýšení tlaku není zřejmý, jelikož srdeční výdej i tkáňová perfuze a oxygenace byly i předtím dobře zachovány. Navíc v tomto případě došlo k výraznému a jinak ojedinělému vzestupu srdeční frekvence (+30 bpm na 125bpm), tedy zkracování diastoly, vzestupu minutového výkonu, a tím zhoršení rovnováhy koronární dodávky a spotřeby kyslíku. Homeostatická hranice ale nebyla překročena, alespoň hodnoceno podle zachovalé kontraktility ( $dp/dt_{LV}$  a  $E_{ES}$ ).

*Reakce u tohoto jedince je spíše než kompenzace příkladem demaskování relativní hypovolemie a tachykardie při zachované systémové perfusi i oxygenaci.*

**Pokles práce komory**, panel D. Byl spojen s poklesem preload (end-diastolického objemu), poklesem tepového objemu i poklesem srdečního výdeje. Afterload, resp. end-systolický tlak, se neměnil nebo mírně vzrostl. Unloading v řádu 20% v souvislosti s navýšením průtoku ECMO zde může působit nečekaně. V případě srdce se zachovanou autoregulací to ale může být zcela normální, jelikož hemodynamické nároky organismu jsou i tak s velkou rezervou pokryty – vlastní srdeční výdej klesl o cca 2.5 l/min, podpora ECMO byla zvýšena o 3 l/min.

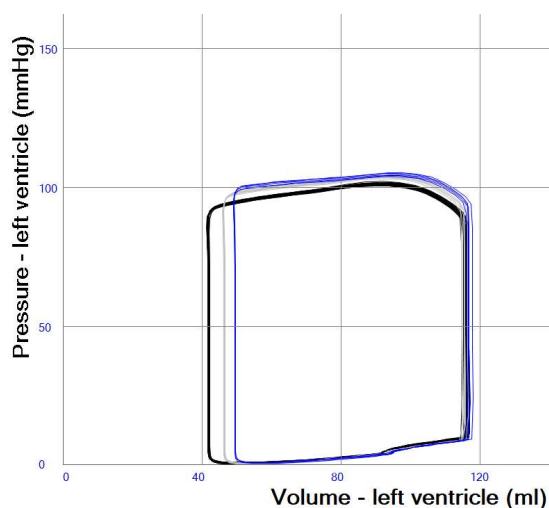
- V reakci jedince #1 je na první pohled zřejmá efektivní autoregulace – po zvýšení ECMO se tvar PV křivky výrazně nemění. Je zachován end-systolický tlak i objem, klesl end-diastolický objem, tedy i tepový objem (na 77%). Srdeční frekvence se snížila o 15/min. Reakce se nejvíce podobá simulaci s poklesem afterload – systémové vaskulární resistance, SVR (panel G).

Reakce je velmi dobře srovnatelná s výsledkem simulací, kde byly zapojeny všechny autoregulační mechanismy, včetně poklesu tepové frekvence (obr. 9.2.). I zde ale

**zdaleka nejvýraznější změnou je pokles SVR** (na 55%). Kontrola periferní resistance se ukazuje jako klíčový nástroj pro kontrolu práce komory.

*Tento jedinec je příkladem v zásadě ideální autoregulace, nejlepší v našem souboru. Současně ukazuje a klíčovou roli řízení vaskulární resistance.*

- Reakce jedince #8 také vedla k poklesu práce komory, ale zcela jiným mechanismem – především poklesem preload a tepového objemu. Současně výrazně vzrostl systolický tlak (o 30 mmHg). Musela tedy vzrůst i arteriální elastance ( $E_a$ ). Srdeční frekvence se neměnila. Významný pokles preloadu obvykle ukazuje na hypovolemii (relativní i



Obr. 9.2. Simulace reakce komory s aktivovanou autoregulací. Vzestup výkonu hemodynamické podpory ECMO podpory z 1 l/min (černě) na 4 l/min (modře) vedl k minimálnímu nárůstu práce (Srov. obr. 9.1.E bez autoregulace.)



absolutní), která zde jistě byla přítomna (CVP 1-2 cmH<sub>2</sub>O, SVV 20%, opět vzdor vstupnímu hrazení tekutin na cílové CVP 4 cmH<sub>2</sub>O). Ani v tomto případě jsme nepozorovali známky nedostatečného plnění ani ECMO ani komor (nebyla přítomna výrazná variabilita tepového objemu). Autoregulace zdravého organismu pravděpodobně dokázala relativní hypovolemii dobře kompenzovat až maskovat (regulace žilního tonu, dobré plnění komor, udržení srdeční frekvence).

*Tento případ ukazuje jednak výrazný vliv tekutin na práci komory, jednak schopnost autoregulace maskovat hraniční dekompenzaci, jednak rychlost, s jakou se může rozvinout relativní hypovolemie*

*Klinický kontext, Shrnutí:*

I ve skupině zdravých jedinců jsme po zapojení ECMO pozorovali velmi odlišné reakce:

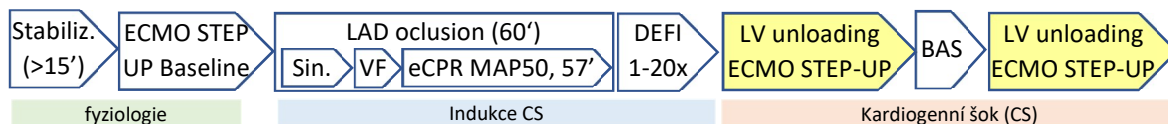
- zvýšení práce komory, očekávané u selhávajícího srdce
- snížení práce komory dosažené různými mechanismy:
  - snížením kontraktility; nebo
  - snížením periferní resistance
- demaskování hypovolemie i přes vstupní doplnění tekutin

Ještě větší variabilitu možných reakcí organismu na zatížení ECMO i rychlost, s jakou se mohou měnit hemodynamické podmínky, čekáme v podmínkách patofyziologie.

## Příklad 2. Odpověď selhávající komory na změnu dávky noradrenalinu

### Schéma Protokolu

Podrobný popis viz kapitola 5.4.1. Analyzovali jsme data z kroků označených žlutě.



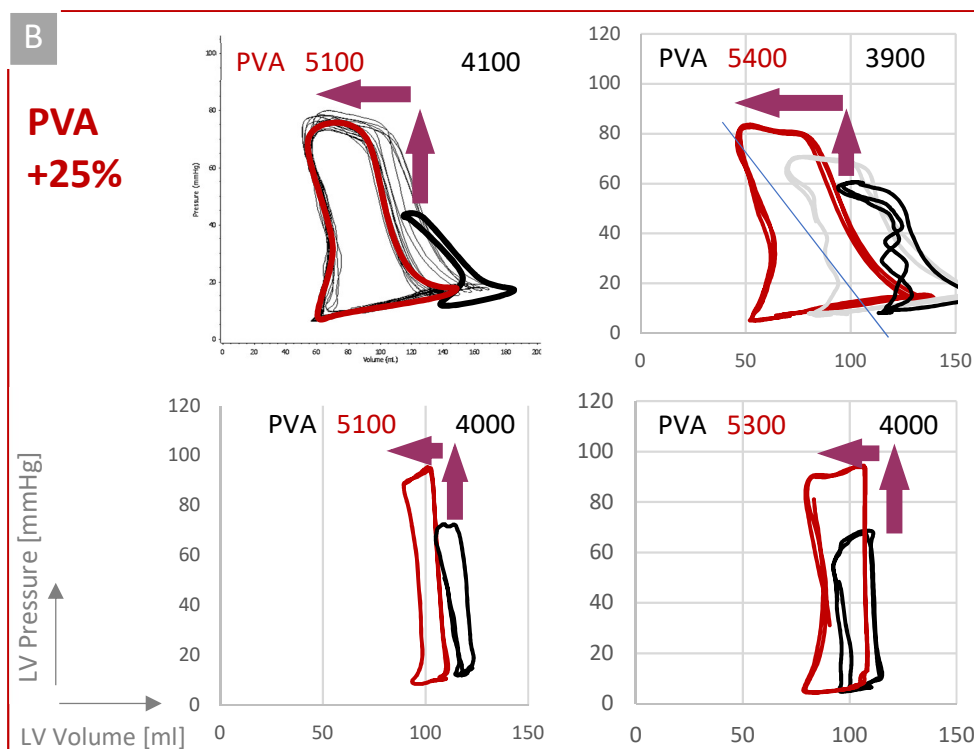
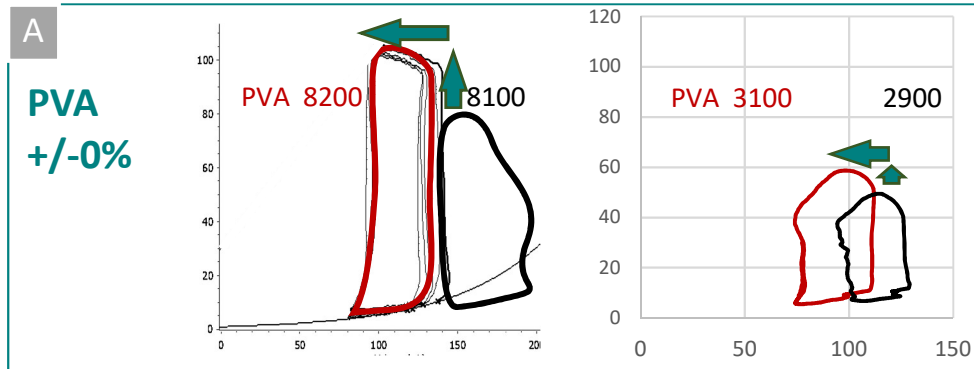
### Výsledky

- Zvýšení dávky noradrenalinu o 0.1–0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (viz obr, panel A a B):
  - o ve všech případech vedlo ke vzestupu (end)systolického tlaku a snížení end-diastolického objemu
  - o ve většině případů vedlo ke **vzestupu práce srdečního cyklu** o cca 25%
  - o v menšině případů se **práce levé komory nezměnila**
- Reakce organismu ve srovnání s výsledky simulace (obr C):
  - o typově neodpovídá reakci na zvýšení systémové vaskulární resistance, kde očekáváme:
    - vzestup EDV (preload) a ESP (afterload)
    - pokles tepového objemu
  - o podobá se odpovědi při zvýšení kontraktility:
    - pokles EDV (preload) a zvýšení ESP (afterload)
    - zvýšení tepového objemu
- Každý jedinec reagoval jinou kombinací velikosti vzestupu tlaku, poklesu EDV a změny tepového objemu.

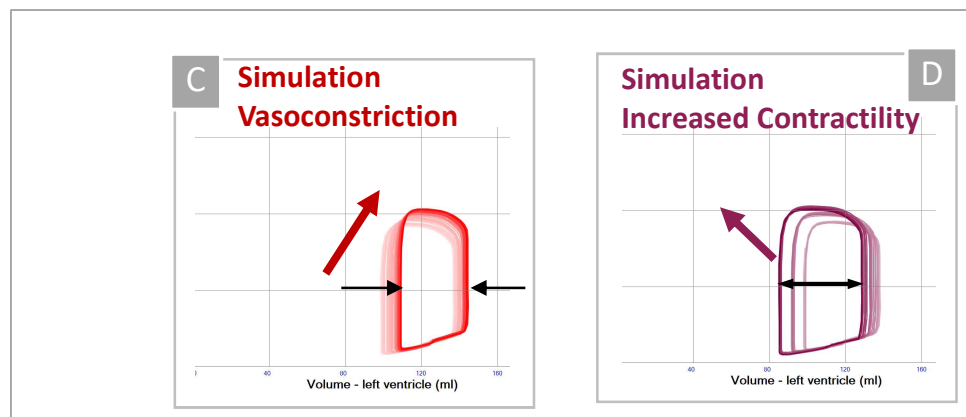
Obr 9.3. (následující strana) **Experimentální a simulované výsledky reakce komory na noradrenalin**  
A, B – Experimentální data. Ve všech případech byl průtok ECMO konstantní; zvýšení dávky noradrenalinu bylo 0.1–0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ; černé PV smyčky před, červené po zvýšení noradrenalinu; šipky ilustrují změnu endsystolického bodu ve složce objemu a tlaku. A: příklady dvou jedinců, kde se celková práce (PVA) zásadně nezměnila. B: příklad jedinců se navzájem srovnatelným nárůstem práce po noradrenalinu, ale odlišnými mechanismy. Panely simulací: změna je ze světlé po syté barvy, černé šipky naznačují změnu tepového objemu C: simulace zvýšení pouze vaskulární resistance. D: simulace zvýšení pouze kontraktility

# INDIVIDUAL RESPONSES TO NORADRENALINE IN HEART FAILURE

EXPERIMENTAL RESULTS.



SIMULATED RESULTS.



## Diskuse

Na příkladu jiné patofyziologické situace opět prezentujeme různost reakcí jednotlivých organismů. V této sérii nebudeme podrobně rozebírat každý jednotlivý případ, spíše chceme stručně ilustrovat principy analýzy zaměřené na individualizovanou odpověď a hledání mechanismů místo deskriptivních statistik.

Pozorovali jsme velmi různý efekt noradrenalinu na práci komory:

- i. nárůst práce, což je reakce očekávaná (9.3.B.). V této skupině vidíme další dva subtypy reakcí: i-a se zvýšením tepového objemu, tedy převažuje vzestup tepové práce a pokles preload (hodní grafy); a i-b bez zvýšení tepového objemu, kde převažuje vzestup tlaku (dolní grafy).
- ii. práce se téměř nemění (9.3.A.), pokud v reakci dominuje pokles preload nad vzestupem afterload a neroste tepový objem. Tato reakce není očekávaná a zahrnuje prvky zvýšení kontraktility, viz níže;

Ve všech případech **klesl end-diastolický objem** (preload) a **vzrostla kontraktilita** ( $E_{ES}$ ). Jako dominující účinek noradrenalinu jsme ovšem očekávali systémovou vazokonstrikci, tedy vzestup tlaku (afterloadu) a spíše prohloubení přetížení srdce s pravděpodobnou dilatací (vzestup EDV) s poklesem tepového objemu.

### Experiment vs. simulace

Pro simulaci očekávané vazokonstrikce jsme jako jedinou intervenci zvýšili periferní systémovou resistenci. Kalkulované PV smyčky na obr. 9.3.C názorně a kvantitativně ukazují očekávaný efekt. Takovouto reakci jsme ale u žádného jedinca nepozorovali.

Experimentálním výsledkům lépe odpovídala jiná simulace, kde jsme zvýšili pouze kontraktilitu (viz 9.3.C vpravo). V tom případě nastal vzestup tepového objemu, systolického tlaku a pokles end-diastolického objemu (EDV). Zdá se, že u většiny subjektů se srdečním selháním měl **noradrenalin výraznější efekt na kontraktilitu než na vazokonstrikci** (afterload).

Jiným vysvětlením může být nepřímý účinek, kdy zvýšením perfusního tlaku může dojít ke zlepšení koronárního průtoku, a tím zlepšení kontraktility. Tento mechanismus zde považujeme za méně pravděpodobný, například proto, že vstupní střední tlak byl 50–60 mmHg, což pro zdravou koronární cirkulaci bývá dostatečné, jak naznačují i výsledky v kapitolách výše. Problematice mikrocirkulace v hypotensi při zachovalém průtoku se budeme dále věnovat v navazujícím výzkumu.

### Klinický kontext

Noradrenalin může v některých situacích srdečního selhání mít překvapivě výhodný efekt: zvýšením kontraktility klesne diastolický objem a vzroste systolický tlak i tepový objem. (viz 9.3.A). Pokud převáží poklesu objemu, práce komory se nemusí změnit (a tedy i nároky na dodávku kyslíku), i přes nárůst tlaku. Nevýhodou je individuálně variabilní poměr vazokonstrikčního a kardiotonického efektu. Pro cílenou léčbu může být výhodnější kombinace kardiotonika a vazokonstriktoru. Navíc je třeba uvažovat, že zvýšení kontraktility může zvyšovat spotřebu kyslíku více než je efekt nárůstu práce. Současně ale zvýšení perfusního tlaku může zvýšit dodávku  $O_2$ . Naopak, případné zvyšování frekvence dodávky  $O_2$  sníží. Výsledný poměr dodávky a spotřeby kyslíku tak může být v jednotlivých případech výrazně odlišný a vyžaduje soustavné systémové monitorování, viz dále.

## Diskuse kapitoly srdeční práce a unloading

Níže se pokusíme shrnout poznatky o práci levé komory a *LV unloading* s ohledem na klinickou aplikaci. Pro využití poznatků v praxi ovšem bude nezbytné jejich zařazení do širšího kontextu dodávky a spotřeby kyslíku i ostatních determinant funkce myokardu. Jsou analogické jako bylo diskutováno v části eCPR (kap. 5.3.):

- Perfuse, resp. dodávka substrátů a odvod produktů metabolismu (systémová, myokardiální);
- Preload a afterload, tedy objem cirkulujících tekutin a periferní resistance
- Integrita myocytu (např. ischemicko-reperfusní poškození)
- Kontrolní mechanismy (vliv autonomního systému)
- Vnitřní prostředí, (např. iontogram, pH, oxidační stress, systémová reakce, sepse...)

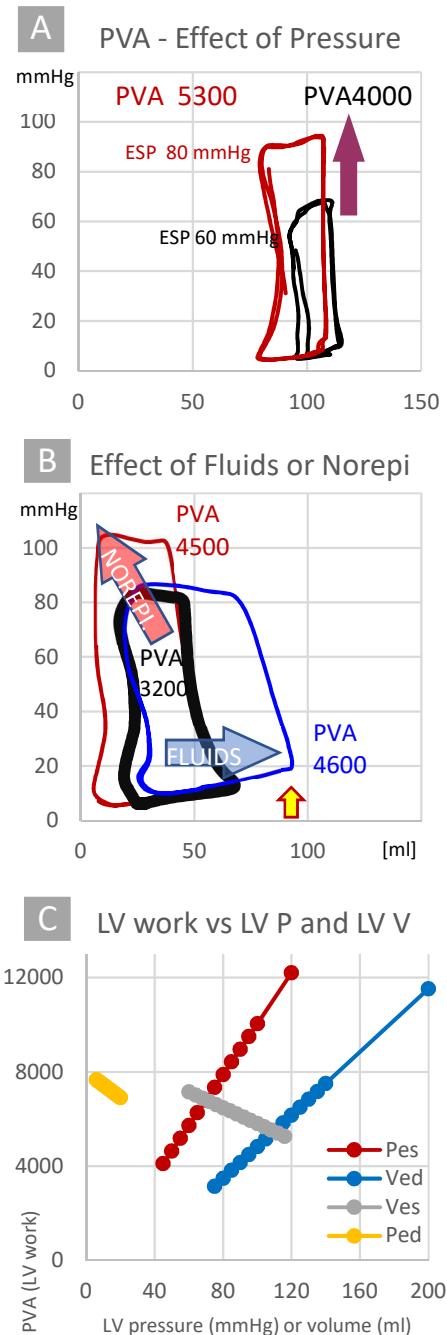
### Vliv tlaku a objemu na práci komory, spotřeba kyslíku myokardu ( $MVO_2$ ). Obr 9.4.

Obecně přijímaný koncept je, že spotřeba kyslíku komory je přímo úměrná práci a že práce je součinem objemu a tlaku<sup>85</sup>. Každé zvýšení objemu i tlaku tak znamená víceméně lineární nárůst práce a potřeby kyslíku (a naopak), alespoň v běžném rozsahu hodnot. Na příkladu obr. 9.4.A vidíme, že pokud vzroste end-systolický tlak ze 60 na 80 mmHg, tedy o 33%, práce (PVA) a nároky na  $O_2$  vzrostou analogicky o přibližně 33%.

Na dalším příkladu (9.4.B) srovnáváme vliv změny podání tekutin (zde +500 ml) vedoucí ke zvýšení plního objemu a noradrenalinu (zde +0.1 mcg/kg/min) s následkem zvýšení tlaku, kontraktility a tepového objemu.

V obou případech je nárůst práce téměř shodný, ale zcela jinými mechanismy. Noradrenalin zatěžuje srdce vyšším afterloadem a kontraktilitou ( $E_{ES}$ ), ale neroste enddiastolický tlak. Tekutiny zatěžují větším objemem, nemění kontraktilitu, ale zvyšují enddiastolický tlak. Přispívají tak k podmínkám rozvoje plicního edému (žlutá šipka v 9.4.B).

Rámcové porovnání vlivu jednotlivých komponent objemu a tlaku (Pes, Ped, Ves, Ved) vidíme na grafu v 9.4.C. Graf ukazuje změnu práce (PVA), pokud bychom menili vždy pouze jeden uvedený parametr a ostatní se neměnily. Jako výchozí stav bylo zvoleno: Pes 75 mmHg, Ped 14 mmHg, Ves 56 ml, Ved 136 ml. To je spíše hypotetická, ilustrační situace, nikoliv ale nereálná (viz příklady výše).



Obr 9.4. Porovnání vlivu afterload a preload na práci levé komory (PVA). Viz text.

Vidíme, že:

- Největší vliv na práci komory má end-systolický tlak a end-diastolický objem (*Pes*, *Ved*)
- Relativní vliv obou parametrů je srovnatelný: faktor nárůstu práce je u změny *Ved* cca 1.3 a u změny *Pes* je cca 1.15 (při výchozím end-systolickém objemu cca 55 ml).
- V klinicky relevantním rozsahu hodnot může každý parametr práci více než zdvojnásobit.
- Naopak, růst end-diastolického tlaku (*Ped*) a end-systolického objemu (*Ves*) vede k poklesu práce komory. Tento efekt je v klinicky relevantním rozsahu výrazně menší než u předchozích (desítky procent), ale také nezanedbatelný.

Reálná mechanika komory jistě není lineární a jednotlivé determinanty (preload, afterload, compliance, elastance, kontraktilita) se vzájemně podmiňují a typicky se mění současně a různými směry (viz například reakce na ECMO, kapitola 5.4.2). Hlavní determinanty práce, resp. výkonu srdce a možnosti jejich monitorování shrnujeme ve schématu na obr 9.5. Každý se uplatňuje různou měrou podle konkrétního patofyziologického stavu a zvolených terapeutických intervencí. Rozklíčování individuálních odpovědí u jednotlivých pacientů a identifikace kausálních řetězců jsou možné pouze s pomocí podrobného monitorování a realtime automatické analýzy měřených výsledků. S využitím počítačových modelů pak bude možná i predikce a titrace terapeutických intervencí<sup>96</sup>. Zde například titrace průtoku ECMO versus kardiotonika versus vasodilatace nebo vasokonstrikce a versus podávání (nebo snížení) tekutin.

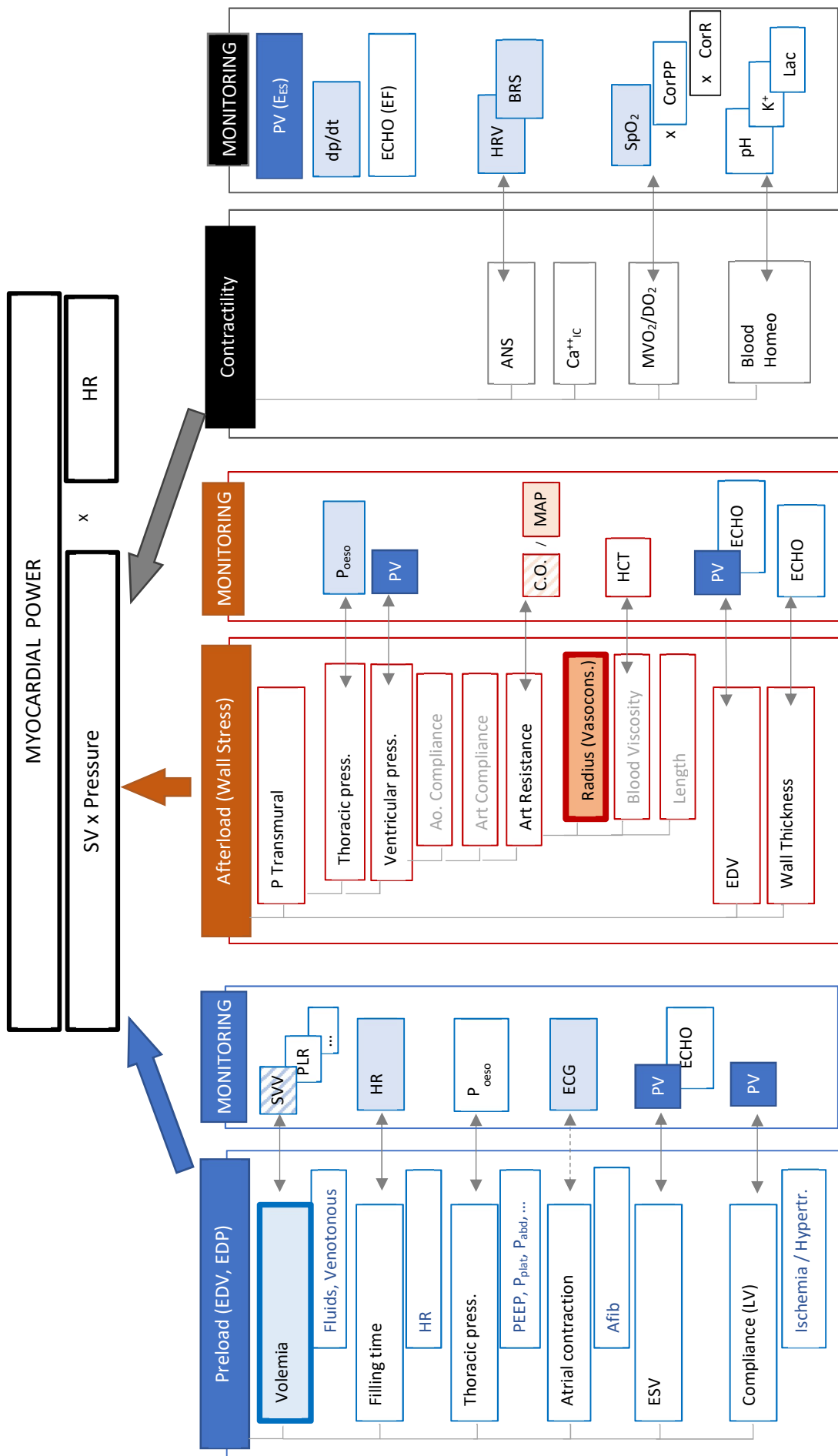
### **LV Unloading**

Na snižování zátěže komory, *LV unloading*, bychom měli hledět jako na nedílnou součást systematické strategie managementu selhávajícího srdce od začátku terapie, nikoliv pouze jako na intervenční metodou pro snížení výrazné dilatace komory nebo kardiálního plicního edému. Oba tyto stavy jsou velmi pozdní známkou. Pro unloading existuje mnoho recentních velmi dobrých doporučení<sup>23, 45, 97</sup>. Přesto konkrétní praktické řešení nemusí být jednoduché ani pro experty, a to pro značnou komplexitu<sup>98</sup>, dynamiku a individuální specifika, jak jsme opakovaně dokumentovali. Naše výsledky ukazují, že:

- Práci levé komory v podmínkách akutního srdečního selhání na ischemickém podkladu léčeného pomocí hemodynamické podpory VA-ECMO typicky nejvíce ovlivňuje afterload. Proto jedním z hlavních cílů efektivního snižování práce musí být pečlivá **kontrola krevního tlaku**.<sup>84, 97, 99, 100</sup>
- Z mechanických metod pro unloading jsou nejvýkonnější transaortální čerpadlo (Impella®), septostomie a plicnicová kanyla, které u akutního srdečního selhání dokáží snížit práci levé komory přetížené podporou VA ECMO průměrně o 35%, 22% a 10% (a v individuálních případech i plně, tedy 100%).

Pro podobnější diskusi jednotlivý unloading strategie odkazujeme na originální články.

*Obr. 9.5. (následující strana) Schéma determinant práce a výkonu komory a možnosti jejich monitorování*  
*Parametry monitorování s plnými plochami umožňují kontinuální záznam, tedy jsou vhodné pro real-time hodnocení a podporu rozhodování. Vysvětlení zkratk viz seznam zkratk.*



### *Opti VA-ECMO Management*

Na základě našich výsledků, zkušeností i recentních doporučení<sup>45</sup> se pokusíme rámcově shrnout přístup k managementu VA ECMO u kardiogenního šoku. Tento management je možné vidět jako *neustálé* hledání optima, resp. kompromisu mezi dvěma relativně antagonistickými požadavky:

- Adekvátní perfuse orgánů
  - Minimalizace práce srdce
- Specifickým případem je koronární řečiště, kde se perfuse a práce (tedy dodávka a spotřeba kyslíku) vzájemně bezprostředně podmiňují.

Další komplikací je stále hrozící rozvoji plicního edému, kdy přibývá problematika zajištění výměny plynů, resp. dodávky kyslíku do tkání zásobených nativním oběhem – především samotného srdce, a často i mozku.

Dále pak výrazná interindividuální variabilita a rychlá dynamika změn, jak jsme opakovaně ilustrovali výše.

Efektivní VA-ECMO Management by měl zahrnovat: i. Porozumění situaci (rozklíčování patofyziologie); ii. stanovení cílů léčby; iii. volbu adekvátních intervencí; iv. kontinuální re-evaluace (monitorování). Níže komentujeme jednotlivé kroky.

#### **i. Patofyziologie, Determinanty** (viz schéma 9.5.)

Níže stručně uvádíme souvislosti hlavních determinant práce srdce, příčiny a důsledky jejich změn. Další mechanismy zde nerozvádíme jsou analogické, jako je uvedeno u eCPR (obr. 4.9):

- a. **PRELOAD** (srdce i ECMO). Typicky volemie.  
*Změny:* vlivem capillary leaku, ztráty tekutin, změn venototnu nebo kontraktility srdce (anestésie,  $DO_2$ ), srdeční frekvence, rytmu, změn PEEP nebo průtoku ECMO.  
*Efekty:* NÍZKÝ preload = nízká práce, nízká kontraktilita, nízká pulsatilita -> riziko stázy LV  
VYSOKÝ preload -> často zlepšení výkonu srdce i ECMO, ale roste riziko objemového přetížení LV -> plicní edém
- b. **KONTRAKTILITA** (dp/dt, EF)  
*Změny:* kdykoliv a rychle vlivem změn  $DO_2$  (vč. koronární ischemie/tachykardie/plicní hypoxie); změn katecholaminů (endogenně, exogenně); změn vnitřního prostředí (ionty, pH), zotavení myokardu, poruch rytmu.  
*Efekty:* VYSOKÁ – prevence městnání, zlepšení C.O., ale zvýšení práce srdce a  $MVO_2$   
NÍZKÁ – Nízký C.O., riziko objemového přetížení LV, nepulsatilita -> plicní edém
- c. **AFTERLOAD**. Typicky systémový arteriální tlak (důsledek vasotonu, a průtok ECMO)  
*Změny:* pokles: vasoapralysa, vasodilatancia, systémová reakce. Vzestup typicky v důsledku terapeutických intervencí (vasopresory, ECMO), tedy „iatrogenní“  
*Efekty:* NÍZKÝ MAP – orgánová hypoperfuse  
VYSOKÝ MAP – přetížení LV, pokles pulsatility – riziko stasy v LV, plicní edém

#### **ii. Rámcové cíle:**

1. Udržení perfuse při dolní hranici normy (minimalizace práce komory), ale zachování  $DO_2$
2. Myokardiální zotavení: odstranění reversibilních příčin; postupný návrat výkonu (zátěže)
3. Zabránit (viz tab. 9.2.):
  - a. LV overload (výkonem ECMO nebo periferní resistance)
  - b. Non-pulsatilnímu toku/stáze (riziko vzniku trombů v komoře a kořeni aorty)
  - c. Rozvoji plicního edému



Nežádoucí stav a příčiny	Fluids/Preload	Contractility	Afterload
<b>LV overload (<math>\uparrow MVO_2</math>)</b>	↑	↓	↑
<b>Non-pulsatile flow</b>	↓	↓	↑
<b>Pulmonary oedema</b>	↑	↓	↑

Tab. 9.2. **Nežádoucí hemodynamické stavy při VA ECMO a jejich příčiny.** Obvykle stačí i jen jedna z příčin. Snížená kontraktilita nastává u kardiogenního šoku vždy z principu patofyziologie, ale její rozsah se může měnit. Zvýšený afterload spíše důsledkem léčby (vasopresory, ECMO). Změna volemie může mít řadu příčin, a i proto je nejobtížněji monitorovatelnou proměnou.

### Cílový tlak versus průtok

Obvyklým cílovým hemodynamickým parametrem je dostatečný perfusní tlak. Je velmi snadno měřitelný i ovlivnitelný (vasopresory). Pro tkáň je jistě důležitější adekvátní perfuse (a složení krve). Tlak je jen nepřímým ukazatelem perfuse (a už vůbec ne homeostázy krve) a jak jsme opakovaně ukázali, v kritických stavech se korelace tlaku a tkáňové perfuse ztrácí. A překvapivě – perfuse klíčových tkání může být zachována i u kriticky nízkých hodnot tlaku.

**Jako primární cíl pro řízení VA-ECMO preferujeme orgánovou perfusi, ideálně orgánové funkce,** nikoliv tlak. Monitorování orgánových funkcí a perfusí je v současnosti poměrně dobře možné (byť ne zcela rutinní), a to dokonce real-time, a jistě se bude dále zlepšovat. Lze například sledovat oximetrii mnoha řečišť pomocí NIRS (mozek, periferie, koronární sinus, ledviny,  $ScO_2$ ) a funkce řady orgánů (kontraktilita srdce, minutová diuresa a frakční exkrece, EEG, plicní difuze, mechanika, ventilačně-perfusní poměr, zkratky). S novými monitory a metodami se velmi významně se zlepšují možnosti monitorování hemodynamiky (globálně, regionálně, invazivně, neinvazivně). Problémem jsou spíše informační přetížení, interpretace a rozhodování, než sběr kvalitních dat.

Analogicky jako bylo uvedeno v předchozích kapitolách, vzhledem k tomuto rozsahu je pro praktické a klinické používání nezbytné rozvíjet metody pro podporu rozhodování na základě kontinuálního monitorování, automatického hodnocení a interpretaci dat<sup>27</sup>. Budou muset obsahovat prvky matematické biologie, modelování (například zmíněné systémy Harvi, Aplysia) a umělé inteligence. To bude vyžadovat výraznou změnu paradigmatu v léčbě – totiž přijetí těchto nástrojů.

### iii. Intervence

Intervencí k dosažení optimálního režimu VA-ECMO je řada a jejich volba musí odpovídat hodnocení stavu a cílům. V rámci této práce jen uvádíme jejich přehled ve vztahu k patofyziologii (tab. 9.3). Navrhujeme i orientační cílové hodnoty, ale podstatnější je individualizace cílů. Podrobnější diskuse souvislostí a konkrétních postupů je nad rámec této práce a budeme se jí věnovat v našem dalším výzkumu.

S ohledem na prezentované výsledky si neodpustíme dvě poznámky:

- Podáním vasopresorů se snadno dosáhne zvýšení arteriálního tlaku. Vždy za cenu nárůstu práce komory a často poruchy mikrocirkulace (odražená vzestupem laktátu). Výsledný efekt tak může být zcela kontraproduktivní.
- Podáním tekutin se snadno dosáhne vzestup průtoku (ECMO i nativní srdeční výdej), ale vždy za cenu nárůstu práce komory a rizika rozvoje plicního edému.

**iv. Kontinuální monitorování** efektu intervencí a vývoje stavu z hlediska perfuse a srdeční mechaniky navrhujeme minimálně:

- i. Systémová perfuse:  $rSO_2$  (NIRS),  $S_vO_2$
- a. Preload levé komory: EDP, PCWP, (EDV), SVV
- b. Kontraktilita, práce LV:  $dp/dt$ , SW (SV x (ESP-EDP)),
- c. Afterload: MAP, tloušťka stěny

<i>Region</i>	<i>Monitoring</i>	<i>Minimum targets</i>	<i>Intervention</i>
<b>Organs Perfusion: low normal <math>DO_2</math></b>			
	NIRS <sub>HEAD</sub>	>50%	Maintain Global Blood Flow. Prefer native C.O. (see below) over increasing ECMO. Keep SaO <sub>2</sub> (PEEP, recruit lungs, fix ECMO) Hb (consider transfusion to maintain DO <sub>2</sub> ) <i>tbd</i>
	NIRS <sub>BODY</sub>	>50 (40)%	
	$S_vO_2$	>50%	
	Lactate	not $\nearrow$	
	Diuresis	0.5 ml/kg/h	
<b>Heart: reduce load; keep <math>DO_2 &gt; MVO_2</math></b>			
Preload – low normal, avoid pulmonary oedema			
	Fluid response (SVV)	Avoid underfilling as tolerated	Titrate fluids to prevent both underfilling and overload Adjust pulmonary flow: PEEP to resolve pulmonary vasoconstriction Adjust contractility to prevent EDP $\nearrow$
	EDP (PCWP)	< 20 mmHg	
	HR	< 90 bpm	
Contractility – normal, avoid $DO_2/MVO_2$ mismatch			
	$dp/dt$ (EF) $E_{ES}$	>500	Check $DO_2$ ( $SO_2$ , CorPP, CorFlow) Check homeostasis (pH, ions) Consider inotropes
Afterload – low, but avoid hypoperfusion			
	MAP	50-65 mmHg	To reduce afterload: $\searrow$ SVR $\searrow$ ECMO flow $\nearrow$ PEEP
	Wall thickness		
<b>Lungs: avoid oedema, avoid collapse, avoid VILI</b>			
	PAP(M)	< 30 mmHg	Open lungs = reduce PVR Titrate PEEP ( $\searrow$ collapse; $\searrow$ oedema; $\searrow$ LV afterload) Protective ventilation ( $\Delta P < 15$ cmH <sub>2</sub> O) Titrate FiO <sub>2</sub> prevent hypoxic vasoconstriction prevent native C.O. hypoxia
	EDP (PCWP)	< 20 mmHg	
	$C_{stat}$ (p/F ratio)	>30 ml/cmH <sub>2</sub> O	
	EIT (LUS)		

Tab. 9.3. **Minimální cíle, intervence a kontinuální monitorování pro optimalizaci VA-ECMO.**



## 6. Shrnutí práce

### Shrnutí poznatků

Přehled výsledků jednotlivých studií je podán hned v úvodu. Zde shrnujeme vybrané poznatky podle funkcí, tedy napříč jednotlivými projekty.

### Mikrocirkulace vs. makrocirkulace, „MAP 40 mmHg“

V podmínkách mCPR, eCPR a VA-ECMO jsme opakovaně pozorovali velmi významnou hypotensi kolem 40 mmHg, ale **relativně dobře zachované známky mikrocirkulace klíčových řečišť**.

Konkrétně:

- mCPR 10' (studie CPR1 – PTP) MAP klesá z 50 na 30 mmHg, přitom mozková oximetrie je stále hraniční  $rSO_{2\text{HEAD}}$  40-50%, tj. cca 75% baseline.
- mCPR 20' (studie CPR3 – CaEpi) Parametry makrocirkulace klesly na 20-40%, zatímco parametry mikrocirkulace nad 60% baseline hodnot. Při MAP do 35 mmHg nastávalo:
  - o normální regionální oximetrie na hlavě ( $rSO_{2\text{HEAD}} > 55\%$ )
  - o mozkové microflow (LDF)  $>80\%$  baseline;
  - o fibrilační aktivita (AMSA) nad hranicí pro defibrilovatelnost ( $>40$  mV.Hz)
- po zástavě 20 min a následném eCPR s průtokem krve 4 l/min dosáhl MAP 40 mmHg, ale i tak nastala rychlá normalizace vnitřního prostředí během minut (pH,  $K^+$ ,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ ,  $rSO_2$ ) (studie eCPR1)
- parametry mikrocirkulace mají pomalejší dynamiku než MAP (pokles i obnovení). Změny tlaku jsou okamžité, zatímco  $rSO_2$  a AMSA mívají zpoždění minuty, což je velmi podstatné pro časování defibrilace.

V mezních stavech se zdá, že **nekorelují funkční parametry mozku a srdce**. Oba orgány mají rozdílné mechanismy autoregulace a tolerance k ischemii-hypperfusi:

- o Nekoreluje AMSA a  $rSO_{2\text{HEAD}}$  ( $R=-0.040$ ; Studie mCPR1 – PTP)
- o Nekoreluje AMSA a  $LDF_{\text{BRAIN}}$  ( $R=0.046$ ; studie mCPR3 – CAEpi)
- o Nekoreluje ROSC a obnovení EEG (studie eCPR1 – HD&Met)
- o Nekoreluje ROSC a  $rSO_{2\text{HEAD}}$  ( $R=-0.240$ ; studie mCPR3 – CAEpi)

### CPR, ROSC

- účinnost mCPR je pod 40% klidového srdečního výdeje
- účinnost časem klesá ke 20% (studie mCPR1-3), příčinou může být:
  - o hemokoncentrace, tedy pokles cirkulujících tekutin o cca 15% (mCPR3)
  - o **výrazný pokles preload levé komory** (na  $\sim 40\%$  v 5'; na  $\sim 20\%$  v 10-13')
- po 15 minutách zástavy i resuscitace
  - o rozvíjí hyperkalemie ( $>8$  mmol/l, studie eCPR1 – HD&Met a mCPR3 CaEpi)
  - o v cca 50% případů klesá  $paO_2 < 50$  mmHg

## eCPR

- **eCPR plným průtokem, ale nízkým tlakem (40 mmHg) dokáže rychle normalizovat** i výrazně abnormální vnitřní prostředí po zástavě 20 minut.
- **eCPR může velmi často způsobit tlakové a objemové přetížení** levé komory – *LV overload* (zvýšený komorový tlak, ev. dilatace) a bránit tak obnovení spontánního rytmu (ROSC). Incidence *LV overload* u eCPR v našich studiích se lišila podle trvání zástavy a eCPR:
  - 77% po refrakterní zástavě 26 minut, trvání eCPR >10 minut (eCPR3)
  - 50% při eCPR zahájené ihned po zástavě, trvání eCPR 50 minut (eCPR2)
  - 33% (předpoklad) u zástavy 20 minut, poté eCPR 60 minut (eCPR1)

## Neinvazivní monitorování mCPR a eCPR a predikce návratu spontánního rytmu (ROSC)

- $rSO_{2\text{ PERI}}$  – regionální oximetrie
  - koreluje se srdečním výdejem 0.939 (mCPR1)
  - hodnota >40% predikuje ROSC ve 100%, AUC 1.00 (20 mCPR3), ale ne u eCPR
- $rSO_{2\text{ HEAD}}$  – oximetrie hlava
  - je zachována i při kriticky nízkém tlaku
  - nekoreluje s MAP a ROSC
- elektrická fibrilační aktivita (AMSA)
  - po zahájení CPR AMSA roste a dosahuje maxima za 1-4 minuty, pravděpodobně podle délky ischemie a kvality CPR. To je zásadní pro časování defibrilace. (studie mCPR1, mCPR3, eCPR1)
  - AMSA mizí po cca 18 min zástavy (v závislosti na dalších okolnostech)
  - hodnoty  $AMSA_{RV}$  s predikcí úspěchu obnovení rytmu (>90%):
    - > 30 mV.Hz po 13' m CPR s HUT30 (studie mCPR1 – PTP)
    - > 25 mV.Hz po 10' mCPR s HUT60 (PTP)
    - > 30 mV.Hz po 20' mCPR (obr 4.4., studie CPR3 CAEpi)
    - > 30 mV.Hz u eCPR po refrakterní zátavě 26 min (eCPR3)
    - > 5 mV.Hz ( $AMSA_{ECG}$ ) u eCPR 50 min, (studie eCPR2)
  - $AMSA_{RV}$  nekoreluje se systérovým tlakem ( $R^2=0.203$  ve studii mCPR3;  $R^2=0.085$  ve studii eCPR2)
  - $AMSA_{RV}$  je nízká u známek přetížení levé komory a inverzně koreluje s počtem defibrilací potřebných pro obnovení rytmu ( $R=-0.8$ )
- obnovení spontánního rytmu **nenastávalo** u:
  - poklesu elektrické aktivity  $AMSA_{RV}$  (pod 30 mV.Hz, viz výše)
  - přetížení levé komory (studie eCPR 1-3, a viz dále)
  - hyperkalemie >8 mmol/l (studie mCPR3)

## Individuální variabilita, personalizovaná medicína, Opti-ECMO

Ve většině studií byla patrná výrazná variabilita v reakci na studované intervence a postupně se stala našim hlavním zájmem. Zejména jsme pozorovali různé reakce na:

- HUT – Head-up tilt u zdravých jedinců v anestezii  
Střední arteriální tlak (MAP) byl významně a uniformně snížený (~40 mmHg), jiné hemodynamické parametry se mezi jedinci lišily velmi výrazně, například CVP (2 - -12 cmH<sub>2</sub>O); HR (80-220/min); C.O. (2–6.8 l/min), karotický průtok (0-100 ml/min)

- mCPR – během 20 minut mechanické resuscitace vždy významně klesl tlak (pod 40 mmHg), ale u některých jedinců jsme zaznamenali normální hodnoty mikrocirkulace a vnitřního prostředí; u některých jedinců nastal rozvrat homeostázy (např.: tkáňová oximetrie  $rSO_2$  PERI T20 20-80%; NIRS<sub>HEAD</sub> 40-80% (oboje absolutně);  $K^+$ <sub>T20</sub> 3.6-10 mmol/l; Lac 4-11 mmol/l; AMSA<sub>T20</sub> 4-70 mV.Hz; mozková mikrocirkulace (LDF<sub>BRAIN T20</sub>) 40-100% baseline)
- eCPR
  - o LV overload nastává 33-77% případů
- VA-ECMO zvyšování průtoku (zdraví jedinci)
  - o práce levé komory: nárůst NEBO nezvýšení NEBO pokles
- Noradrenalin podaný u srdečního selhání
  - o práce levé komory roste (+25%) ANEBO se nezvyšuje
- LV unloading septostomií
  - o snížení práce o 5–50%, dominuje pokles tlaku, méně často objemu

### Limitace

Jedním z hlavních našich cílů je translační medicína. Všechna naše pozorování a zejména závěry, zejména při snaze o extrapolaci do klinické medicíny jsou omezena řadou limitací, které jsme podrobněji nediskutovali.

Především vycházíme z výsledků na velkých biomodelech (prase domácí), nadto mladých, vstupně většinou zcela zdravých se značnými autoregulačními kapacitami, zatímco pacienti se srdečním selháním jsou typicky polymorbidní.

Všechny naše modely indukovaných patologií replikují situaci v klinické medicíně jen omezeně, zejména pro absenci základního vyvolávajícího mechanismu, zde typicky progredující ischemická choroba srdeční. Proto i u našich navozených kritických stavů pozorujeme podstatně lepší zotavení a patrně i tolerance k hypotensi. Na druhé straně v experimentu chybí postupný ischemický preconditioning, čímž se nerovnováha poněkud upravuje.

Práce v laboratorních podmínkách obvykle oproti klinické praxi poskytuje více času, informací (např. řada invazivního monitorování) i personálu, což opět často znamená jiné rozhodování a poskytování péče a může komplikovat translaci.

I když se snažíme o systémový přístup, zaměřili jsme se zejména na výkon a práci srdce a v našich modelech a závěrech ignorujeme řadu patofyziologických souvislostí, které nedokážeme podrobněji sledovat. Například rozvoj systémové zánětlivé reakce,

Všechny zde uvedené experimenty měly trvání kratší než 24 hodin, tedy vůbec jsme nestudovali vliv dlouhodobých reparačních nebo naopak destabilizujících mechanismů

V některých analýzách jsme využívali počítačové modelování (model Aplysia). Přestože jde o velmi propracovaný model několika orgánových systémů a validovaný na řadě biologických dat<sup>27, 94, 96, 101</sup>, model zahrnuje jen část reality. To se ovšem týká i biomodelů i našeho porozumění a interpretací, tedy mentálních modelů. Porovnání výsledků výpočtů modelu, který reprezentuje naše jasně formalizované interpretace biologického systému, s experimentálními pozorováními názorně poukazuje na to, kde se naše porozumění kryje nebo rozchází s realitou.

## Reciproční translační výzkum

Tato práce je příkladem našeho translačního výzkumu. Původním impulzem bývá jasná klinická otázka, výsledkem ideálně nejen deskriptivní odpověď, ale i nové porozumění mechanismům a návrh nových praktických postupů.

### **Pozorování**

Pro odpovězení na primární otázky, zde například kvantitativní porovnání různých metod pro unloading; nebo jaká je účinnost eCPR u protražované neléčené zástavy; nebo sledování účinnosti resuscitace v poloze HUT (antitrendelenburg) často stačí přímá pozorování a popisná statistika.

### **Souvislosti, příčiny**

Podrobnější analýza výsledků pak vede k hlubšímu studiu patofyziologie, tedy hledání souvislostí, lépe příčin a ideálně jejich kauzálních řetězců. Například u studia mechanismu LV unloading jsme porovnávali relativní i absolutní příspěvek změn objemu a tlaku k přetížení a dokumentovali zásadní roli tlaku jako nástroje pro unloading. Přestože jak objem, tak tlak zvyšují práci relativně srovnatelně, změny tlaku a jeho manipulace jsou obvykle větší, rychlejší. Nadto cílení na „dostatečný“ perfusní tlak (místo na adekvátní průtok) může snadno vést k nechtěnému a nepotřebnému nárůstu práce (i na dvojnásobek). Na jiném příkladu – hledání souvislostí a příčin neúspěchu defibrilace v různých podmínkách (zástava, eCPR) jsme identifikovali několik prediktorů, případně jejich *kinetiku* (AMSA, rSO<sub>2</sub>, hladina kalia, aortální gradient) a popsali jsme roli přetížení komory mimotělním čerpadlem jako pravděpodobnou příčinu neúspěchu obnovy rytmu u eCPR. Jiným příkladem může být identifikace inotropického efektu noradrenalinu a různého poměru vasokonstričního a inotropického efektu u různých jedinců. To může v individuálních případech vést ke zcela jiné odpovědi, než je u vasopresoru očekáváno. Současně jsme ukázali metody pro real-time monitorování této individualizované odpovědi, což bude usnadňovat hodnocení efektu léčebných intervencí.

Pro tento typ analýz používáme korelační analýzy, hledání extrémů, prahových efektů, výpočty a modelování.

### **Systems Physiology**

Uvedené výsledky a analýzy pak generují další otázky po příčinách, generují hypotézy a nutí nás hledat odpovědi v širších souvislostech, typicky zohledněním dalších fyziologických parametrů, systémů, funkcí a jejich regulací. Zatímco experimentální výzkum se často zaměřuje spíše na zkoumání jednotlivých mechanismů v jasně definovaných podmínkách, pro praktickou, klinickou aplikaci získávaných znalostí je klíčové jejich zařazení do širšího kontextu. Například proto, že jen tak lze nalézat souvislosti, které by nový poznatek mohly výrazně modifikovat, a tím komplikovat jeho srozumitelnost a translaci do praxe.

Jako příklad systémového přístupu uveďme analýzy *determinant* elektrické aktivity srdce během komorové fibrilace a jejich kvantitativní vliv (viz schéma 4.9.). S tím souvisí hledání optimálních podmínek pro defibrilaci anebo podporu rozhodnutí o zavedení mechanické podpory (eCPR). Pro praktické použití je zde nezbytné vybrat metody pro real-time monitorování dostupných parametrů. A v případě nedostupnosti klíčových hodnot v real-time pak hledání náhradních nebo nových způsobů monitorování – zde například pro rovnováhu dodávky a spotřeby kyslíku myokardem (MVO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub>).

Analogickou systémovou úlohou je hledání nástrojů pro monitorování a optimalizaci vedení léčby (*Opti VA-ECMO*), typicky monitorování adekvátní perfuse a funkce orgánů versus přetížení

srdce v podmínkách mimotělní podpory VA-ECMO (viz obr 9.5. a 9.4.). To mj. zahrnuje i analýzu tolerance k hypotensi, resp. vztah tlaku a průtoku při průtoku zajištěném mechanickou podporou. Zde jsme za různých podmínek ukázali, že mikrocirkulace může (ale nemusí) být zachována u neobvykle nízkých hodnot středního tlaku. Sem patří i studium *LV unloading* včetně identifikace mechanismů vzniku přetížení komor v podmínkách eCPR (schéma 6.3.), resp. nalezení mechanismu bránícího přetížení fibrilující komory včetně metod pro unloading.

### **Heterogenita výsledků, Individualizovaná fyziologie**

Asi nejzajímavějším zdrojem pro hledání porozumění byla pozorovaná heterogenita reakcí jedinců. V některých skupinách byla překvapivá, ale s ohledem na skutečnost, že jsme studovali velmi hraniční situace (zástava a resuscitace, kardiogenní šok), je heterogenita pravděpodobně velmi relevantním odrazem reality.

Pozorování nás vedla k dalším, ještě podrobnějším analýzám individuálních změn řady jednotlivých parametrů hemodynamiky a vnitřního prostředí a zejména jejich vzájemných souvislostí v odpovědi konkrétních jedinců na loading a na terapeutické intervence (ECMO, noradrenalin a připravujeme tekutiny). Tím se otevřelo nové téma, a to rozvoj metodiky pro systematické hodnocení individuálních reakcí organismů. Pro to využíváme data z extenzivního monitorování a porovnáváme je s výsledky počítačového modelování.

V analýze inter-individuálních rozdílů vidíme několik zásadních výhod oproti hodnocení celoskupinových průměrů: i. dovoluje odhalit různé fenotypy odpovědi (viz například přetížení komory u 50% eCPR), resp. identifikovat různé schopnosti autoregulace a hranice jejího vyčerpání<sup>58</sup> (naříklad udržení tkáňové oxygenace při poklesu MAP, mCPR3); nebo ii. poukazuje na další mechanismy, které studovaný jev ovlivňují, ale nastávají jen v některých případech (např. demaskování hypovolemie u podpory VA-ECMO vzdor vstupně normální náplni oběhu); nebo iii. pomáhají identifikovat *příčiny* neočekávaných výsledků (nikoli pouze jejich výskyt): např. v důsledku chyb ve vedení protokolu vč. indukce modelu, nebo chyb měření, nebo inherentně variabilního efektu některých intervencí jako je resuscitace nebo nečekaného efektu některých léků (zde tekutiny, noradrenalin). iv. Pomáhají hledat algoritmy pro personalizovanu medicínu.

### **Kontinuální multimodální monitoring.**

V kritických stavech bývá dynamika a individuální variabilita velmi výrazná. Bez detailního, (semi) kontinuálního monitoringu by nebylo možné např. dynamické posouzení srdečního selhání; časná diagnostika overloadu komor; ověření efektu zvolené unloading strategie; časná identifikace změn stavu, resp. hlavních determinant oběhu. V současnosti je již dobře dostupné monitorování řady hemodynamických a metabolických parametrů včetně mikrocirkulace (viz schéma 9.5.), ale jiná chybí, např. spolehlivé kontinuální monitorování preloadu levé komory. Ještě větším úkolem bude nalézt způsoby, jak měřená data zpracovávat, validovat, interpretovat a prezentovat tak, aby byla prakticky dobře použitelná pro bedside management klinických případů.

**Cílem dalšího výzkumu** v této oblasti individuální analýzy zaměřené na praktickou aplikaci bude nalézt postupy a nástroje pro integraci klinických dat a pro podporu rozhodování ve složitých hemodynamických situacích srdečního selhání a hemodynamických podpor. To vyžaduje rozsáhlou interdisciplinární spolupráci zahrnující fyziologii, klinickou medicínu, biomedicínskou informatiku, biomedicínské technologie, teorie učení, uživatelské rozhraní.

Takováto mezinárodní konsorcia již vznikají a jsme rádi, že můžeme být jejich součástí.



## Závěr

V patofyziologii kritických stavů oběhu se může významně lišit stav *mikrocirkulace* od systémové hemodynamiky (*makrocirkulace*), zejména v klíčových orgánech a v podmínkách použití hemodynamických podpor.

Tyto situace zvyšují variabilitu reakci jednotlivých organismů, demaskují regulační limity a akcentují důležitost systémového pohledu. Zvládání těchto stavů vyžaduje individualizovanou léčbu s volbou *funkčních* cílů (např. perfuse ne perfusní tlak) a kontinuální reevaluací. Nikoliv aplikaci zjednodušených univerzálních postupů.

Aktuálně je i v klinice dostupné kvalitní, (semi)kontinuální monitorování řady klíčových parametrů i na úrovni mikrocirkulace a orgánových funkcí. Pro hlubší porozumění, ale tedy i pro *individualizované*, funkčně orientované vedení léčby je nutné rozvíjet nové metody pro automatické zpracování individuálních dat, interpretaci, a reevaluaci. Klíčovou metodou zde je matematická biologie a modelování.

# Použité zkratky

ACT	Activated Clotting Time	Lac	Lactate
AMSA	Amplitude Spectrum Area	LAD	Left Anterior Descending
ANS	Autonomic Nervous System	LDF	Laser-Doppler Flow
APV	Average Peak Velocity	MAP	Mean Arterial Pressure
ART	arterial	mCPR	mechanical CPR
AUC	Area Under (ROC) Curve	MVO <sub>2</sub>	Myocardial Oxygen consumption
BIS	Bispectral Index EEG	NIRS	Near Infrared Spectroscopy
BL	Baseline	PALVU	Studie „PALVU“ (CS-ECMO1)
CA	Cardiac Arrest	PAP	Pulmonary Artery Pressure
CA-Epi	Studie „CA-Epi“ (mCPR3)	PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
CAR	Carotid	PE	Potential Energy
CCO	Continuous Cardiac Output	PEA	Pulseless Electrical Activity
C.O.	Cardiac Output	PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
Cor.	Coronary	Pes, ESP	End-systolic Pressure
CorPP	Coronary Perfusion Pressure	Ped, EDP	End-diastolic Pressure
CorR	Coronary resistance	P <sub>oeso</sub>	Oesophageal Pressure
CPR	CardioPulmonary Resuscitation	PP	Pulse Pressure
		PTP	Studie „PTP“ (mCPR1)
CVP	Central Venous Pressure	PV	Pressure-Volume
DEFI	defibrillation	PVA	Pressure-Volume Area
DO <sub>2</sub>	Oxygen Delivery	PV-loop	Pressure-Volume loop
dp/dt <sub>max</sub>	Maximal pressure derivative	RAP	Right Atrial Pressure
ECMO	Extracorporeal Membranous Oxygenation	ROC	Receiver Operator Curve
eCPR	Extracorporeal CPR	ROSC	Return of Spontaneous Circulation
E <sub>A</sub>	Effective Arterial Elastance	rSO <sub>2</sub>	Regional Saturation by Oxygen
E <sub>ES</sub>	End-systolic Elastance	SpO <sub>2</sub>	Peripheral arterial saturation by O <sub>2</sub>
EGM	Electrocardiogram (intracardiac)	SUP	Supine
eROSC	electrical ROSC	SV	Stroke Volume
etCO <sub>2</sub>	End=tidal CO <sub>2</sub>	SvO <sub>2</sub>	(mixed) Venous Saturation by Oxygen
HCT	Haematocrit	SVV	Stroke Volume Variation
HR	Heart Rate	SW	Stroke Work
HRV	Heart Rate Variability	VA-ECMO	Veno-Arterial ECMO
HUT	Head-Up Tilt	Ves, ESV	End-systolic Volume
HUT30	Head-Up Tilt 30°	Ved, EDV	End-diastolic Volume
HUT60	Head-Up Tilt 60°	VF	Ventricular Fibrillation
ICP	Intracranial Pressure	V <sub>T</sub>	Tidal Volume

# Literatura

1. Lacko S, Mlcek M, Hala P, Popkova M, Janak D, Hrachovina M, Kudlicka J, Hrachovina V, Ostadal P and Kittnar O. Severe acute heart failure - experimental model with very low mortality. *Physiol Res*. 2018;67:555-562.
2. Broome M, Maksuti E, Bjallmark A, Frenckner B and Janerot-Sjoberg B. Closed-loop real-time simulation model of hemodynamics and oxygen transport in the cardiovascular system. *Biomedical engineering online*. 2013;12:69.
3. Rao P, Khalpey Z, Smith R, Burkhoff D and Kociol RD. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest. *Circulation Heart failure*. 2018;11:e004905.
4. ECLS Registry Report, International Summary. 2022.
5. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U and Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *European Heart Journal*. 2019;40:2671-2683.
6. Rob D and Belohlavek J. The mechanical support of cardiogenic shock. *Current opinion in critical care*. 2021;27:440-446.
7. Naidu SS, Baran DA, Jentzer JC, Hollenberg SM, van Diepen S, Basir MB, Grines CL, Diercks DB, Hall S, Kapur NK, Kent W, Rao SV, Samsky MD, Thiele H, Truesdell AG and Henry TD. SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:933-946.
8. Berg DD, Bohula EA and Morrow DA. Epidemiology and causes of cardiogenic shock. *Current opinion in critical care*. 2021;27:401-408.
9. Vahdatpour C, Collins D and Goldberg S. Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011991.
10. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennesdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K and Investigators I-SIT. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *The New England journal of medicine*. 2012;367:1287-96.
11. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U and Investigators C-S. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *The New England journal of medicine*. 2017;377:2419-2432.
12. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibellund A and Group ESCSD. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-3726.
13. Burkhoff D, Sayer G, Doshi D and Uriel N. Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2663-2674.
14. Suga H. Ventricular energetics. *Physiol Rev*. 1990;70:247-77.
15. Kawaguchi O, Goto Y, Futaki S, Ohgoshi Y, Yaku H and Suga H. The effects of dynamic cardiac compression on ventricular mechanics and energetics. Role of ventricular size and contractility. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1994;107:850-9.
16. Trof RJ, Beishuizen A, Cornet AD, de Wit RJ, Girbes AR and Groeneveld AB. Volume-limited versus pressure-limited hemodynamic management in septic and nonseptic shock. *Critical care medicine*. 2012;40:1177-85.
17. Busch DR, Baker WB, Mavroudis CD, Ko TS, Lynch JM, McCarthy AL, DuPont-Thibodeau G, Buckley EM, Jacobowitz M, Boorady TW, Mensah-Brown K, Connolly JT, Yodh AG, Kilbaugh TJ and Licht DJ. Noninvasive optical measurement of microvascular cerebral hemodynamics and autoregulation in the neonatal ECMO patient. *Pediatr Res*. 2020;88:925-933.
18. Joram N, Beqiri E, Pezzato S, Andrea M, Robba C, Liet JM, Chenouard A, Bourgoin P, Czosnyka M, Léger PL and Smielewski P. Continuous Monitoring of Cerebral Autoregulation in Children Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pilot Study. *Neurocritical care*. 2021;34:935-945.
19. Foreman B and Claassen J. Quantitative EEG for the detection of brain ischemia. *Crit Care*. 2012;16:216.
20. Pinsky MR, Cecconi M, Chew MS, De Backer D, Douglas I, Edwards M, Hamzaoui O, Hernandez G, Martin G, Monnet X, Saugel B, Scheeren TWL, Teboul JL and Vincent JL. Effective hemodynamic monitoring. *Crit Care*. 2022;26:294.
21. Hu RT, Lankadeva YR, Yanase F, Osawa EA, Evans RG and Bellomo R. Continuous bladder urinary oxygen tension as a new tool to monitor medullary oxygenation in the critically ill. *Crit Care*. 2022;26:389.

22. Zhang WR and Parikh CR. Biomarkers of Acute and Chronic Kidney Disease. *Annu Rev Physiol.* 2019;81:309-333.
23. Baldetti L, Gramegna M, Beneduce A, Melillo F, Moroni F, Calvo F, Melisurgo G, Ajello S, Fominskiy E, Pappalardo F and Scandroglio AM. Strategies of left ventricular unloading during VA-ECMO support: a network meta-analysis. *International journal of cardiology.* 2020;312:16-21.
24. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA and Emergency Medicine Shock Research Network I. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2010;303:739-46.
25. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF and Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care.* 2016;20:387.
26. Giacinto O, Satriano U, Nenna A, Spadaccio C, Lusini M, Mastroianni C, Nappi F and Chello M. Inflammatory Response and Endothelial Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiology and Pharmacological Targets. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13:158-173.
27. Broome M and Donker DW. Individualized real-time clinical decision support to monitor cardiac loading during venoarterial ECMO. *Journal of translational medicine.* 2016;14:4.
28. Raasveld SJ, Volleman C, Combes A, Broman LM, Taccone FS, Peters E, Ten Berg S, van den Brom CE, Thiele H, Lorusso R, Henriques JPS and Vlaar APJ. Knowledge gaps and research priorities in adult veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: a scoping review. *Intensive Care Med Exp.* 2022;10:50.
29. Ostadal P, Rokyta R, Karasek J, Kruger A, Vondrakova D, Janotka M, Naar J, Smalcova J, Hubatova M, Hromadka M, Volovar S, Seyfydova M, Jarkovsky J, Svoboda M, Linhart A, Belohlavek J and Investigators E-C. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Therapy of Cardiogenic Shock: Results of the ECMO-CS Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2023;147:454-464.
30. Ostadal P, Mlcek M, Kruger A, Hala P, Lacko S, Mates M, Vondrakova D, Svoboda T, Hrachovina M, Janotka M, Psotova H, Strunina S, Kittnar O and Neuzil P. Increasing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation flow negatively affects left ventricular performance in a porcine model of cardiogenic shock. *Journal of translational medicine.* 2015;13:266.
31. Lorusso R, Meani P, Raffa GM and Kowalewski M. Extracorporeal membrane oxygenation and left ventricular unloading: What is the evidence? *JTCVS Tech.* 2022;13:101-114.
32. Meani P, Mlcek M, Kowalewski M, Raffa GM, Popkova M, Pilato M, Arcadipane A, Belohlavek J and Lorusso R. Transaortic or Pulmonary Artery Drainage for Left Ventricular Unloading in Venoarterial Extracorporeal Life Support: A Porcine Cardiogenic Shock Model. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2020.
33. Sagawa K. The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modifications and clinical use. *Circulation.* 1981;63:1223-7.
34. Mlcek M, Meani P, Cotza M, Kowalewski M, Raffa GM, Kuriscak E, Popkova M, Pilato M, Arcadipane A, Ranucci M, Lorusso R and Belohlavek J. Atrial Septostomy for Left Ventricular Unloading During Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock: Animal Model. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:2698-2707.
35. Hatib F, Jian Z, Buddi S, Lee C, Settels J, Sibert K, Rinehart J and Cannesson M. Machine-learning Algorithm to Predict Hypotension Based on High-fidelity Arterial Pressure Waveform Analysis. *Anesthesiology.* 2018;129:663-674.
36. Saxena A, Garan AR, Kapur NK, O'Neill WW, Lindenfeld J, Pinney SP, Uriel N, Burkhoff D and Kern M. Value of Hemodynamic Monitoring in Patients With Cardiogenic Shock Undergoing Mechanical Circulatory Support. *Circulation.* 2020;141:1184-1197.
37. Kasner M, Sinning D, Lober J, Post H, Fraser AG, Pieske B, Burkhoff D and Tschope C. Heterogeneous responses of systolic and diastolic left ventricular function to exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2015;2:121-132.
38. Cavalcanti AB, Suzumura É A, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, Guimarães HP, Romano ER, Regenga MM, Taniguchi LNT, Teixeira C, Pinheiro de Oliveira R, Machado FR, Diaz-Quijano FA, Filho MSA, Maia IS, Caser EB, Filho WO, Borges MC, Martins PA, Matsui M, Ospina-Tascón GA, Giancursi TS, Giraldo-Ramirez ND, Vieira SRR, Assef M, Hasan MS, Szczeklik W, Rios F, Amato MBP, Berwanger O and Ribeiro de Carvalho CR. 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 : the journal of the American Medical Association.* 2017;318:1335-1345.
39. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guerville C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A, Eolia Trial Group R and Ecmomet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England journal of medicine.* 2018;378:1965-1975.
40. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stammer P, Wanscher M, Wise MP, Aneman A, Al-Subaie N, Boesgaard S, Bro-Jeppesen J, Brunetti I, Bugge JF, Hingston CD, Juffermans NP, Koopmans M, Kober L, Langorgen J, Lilja G, Moller JE, Rundgren M, Rylander C, Smid O, Werer C, Winkel P, Friberg H and Investigators TTMT. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *The New England journal of medicine.* 2013;369:2197-206.

41. Belohlavek J, Smalcova J, Rob D, Franek O, Smid O, Pokorna M, Horak J, Mrazek V, Kovarnik T, Zemanek D, Kral A, Havranek S, Kavalkova P, Kompelentova L, Tomkova H, Mejstrik A, Valasek J, Peran D, Pekara J, Rulisek J, Balik M, Huptych M, Jarkovsky J, Malik J, Valerianova A, Mlejnsky F, Kolouch P, Havrankova P, Romportl D, Komarek A, Linhart A and Prague OSG. Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2022;327:737-747.
42. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Levin H, Ullen S, Rylander C, Wise MP, Oddo M, Cariou A, Belohlavek J, Hovdenes J, Saxena M, Kirkegaard H, Young PJ, Pelosi P, Storm C, Taccone FS, Joannidis M, Callaway C, Eastwood GM, Morgan MPG, Nordberg P, Erlinge D, Nichol AD, Chew MS, Hollenberg J, Thomas M, Bewley J, Sweet K, Grejs AM, Christensen S, Haenggi M, Levis A, Lundin A, Daring J, Schmidbauer S, Keeble TR, Karamasis GV, Schrag C, Faessler E, Smid O, Otahal M, Maggiorini M, Wendel Garcia PD, Jaubert P, Cole JM, Solar M, Borgquist O, Leithner C, Abed-Maillard S, Navarra L, Annborn M, Unden J, Brunetti I, Awad A, McGuigan P, Bjorkholt Olsen R, Cassina T, Vignon P, Langeland H, Lange T, Friberg H, Nielsen N and Investigators TTMT. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *The New England journal of medicine*. 2021;384:2283-2294.
43. Zampieri FG, Costa EL, Iwashyna TJ, Carvalho CRR, Damiani LP, Taniguchi LU, Amato MBP, Cavalcanti AB and Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial I. Heterogeneous effects of alveolar recruitment in acute respiratory distress syndrome: a machine learning reanalysis of the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial. *British journal of anaesthesia*. 2019;123:88-95.
44. Doshi D and Burkhoff D. Cardiovascular Simulation of Heart Failure Pathophysiology and Therapeutics. *J Card Fail*. 2016;22:303-11.
45. Brogan TV, Elso, Lequier L, Lorusso R, MacLaren G, Peek GJ and Organization ELS. *Extracorporeal Life Support: The Red Book: the ELSO Red Book 5th Edition*: Extracorporeal Life Support Organization; 2017.
46. Grinstein J and Burkhoff D. Innovative devices for advanced heart failure: exploring the current state and future direction of device therapies. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30:267-76.
47. Meuwese CL, de Haan M, Zwetsloot PP, Braithwaite S, Ramjankhan F, van der Heijden J, Hermens J, Cremer O, Broomé M and Donker DW. The hemodynamic effect of different left ventricular unloading techniques during veno-arterial extracorporeal life support: a systematic review and meta-analysis. *Perfusion*. 2020;35:664-671.
48. Fresiello L, Meyns B, Di Molfetta A and Ferrari G. A Model of the Cardiorespiratory Response to Aerobic Exercise in Healthy and Heart Failure Conditions. *Frontiers in physiology*. 2016;7:189.
49. Sulemanji DS, Marchese A, Wysocki M and Kacmarek RM. Adaptive support ventilation with and without end-tidal CO2 closed loop control versus conventional ventilation. *Intensive care medicine*. 2013;39:703-10.
50. Hala P, Mlcek M, Ostadal P, Janak D, Popkova M, Boucek T, Lacko S, Kudlicka J, Neuzil P and Kittnar O. Tachycardia-Induced Cardiomyopathy As a Chronic Heart Failure Model in Swine. *J Vis Exp*. 2018.
51. Ostadal P, Mlcek M, Strunina S, Hrachovina M, Kruger A, Vondrakova D, Janotka M, Hala P, Kittnar O and Neuzil P. Novel porcine model of acute severe cardiogenic shock developed by upper-body hypoxia. *Physiol Res*. 2016;65:711-715.
52. Belohlavek J, Mlcek M, Huptych M, Svoboda T, Havranek S, Ost'adal P, Boucek T, Kovarnik T, Mlejnsky F, Mrazek V, Belohlavek M, Aschermann M, Linhart A and Kittnar O. Coronary versus carotid blood flow and coronary perfusion pressure in a pig model of prolonged cardiac arrest treated by different modes of venoarterial ECMO and intraaortic balloon counterpulsation. *Crit Care*. 2012;16:R50.
53. Mlcek M, Ostadal P, Belohlavek J, Havranek S, Hrachovina M, Huptych M, Hala P, Hrachovina V, Neuzil P and Kittnar O. Hemodynamic and metabolic parameters during prolonged cardiac arrest and reperfusion by extracorporeal circulation. *Physiol Res*. 2012;61 Suppl 2:S57-65.
54. Titus A and Sanghavi D. *Adaptive Support Ventilation StatPearls* Treasure Island (FL); 2023.
55. Ristagno G, Mauri T, Cesana G, Li Y, Finzi A, Fumagalli F, Rossi G, Grieco N, Migliori M, Andreassi A, Latini R, Fornari C, Pesenti A and Azienda Regionale Emergenza Urgenza Research G. Amplitude spectrum area to guide defibrillation: a validation on 1617 patients with ventricular fibrillation. *Circulation*. 2015;131:478-87.
56. Perkins GD, Graesner JT, Semeraro F, Olasveengen T, Soar J, Lott C, Van de Voorde P, Madar J, Zideman D, Mentzelopoulos S, Bossaert L, Greif R, Monsieurs K, Svavarsdottir H, Nolan JP and European Resuscitation Council Guideline C. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. *Resuscitation*. 2021;161:1-60.
57. Mlcek M, Belohlavek J, Huptych M, Boucek T, Belza T, Lacko S, Krupickova P, Hrachovina M, Popkova M, Neuzil P and Kittnar O. Head-up tilt rapidly compromises hemodynamics in healthy anesthetized swine. *Physiol Res*. 2015;64:S677-83.
58. Brady KM, Lee JK, Kibler KK, Smielewski P, Czosnyka M, Easley RB, Koehler RC and Shaffner DH. Continuous time-domain analysis of cerebrovascular autoregulation using near-infrared spectroscopy. *Stroke*. 2007;38:2818-25.
59. Janata A, Bayegan K, Sterz F, Weihs W, Holzer M, Sipos W, Springler G and Behringer W. Limits of conventional therapies after prolonged normovolemic cardiac arrest in swine. *Resuscitation*. 2008;79:133-8.

60. Lurie K, Voelckel W, Plaisance P, Zielinski T, McKnite S, Kor D, Sugiyama A and Sukhum P. Use of an inspiratory impedance threshold valve during cardiopulmonary resuscitation: a progress report. *Resuscitation*. 2000;44:219-30.
61. Debatty G, Metzger A, Rees J, McKnite S, Puertas L, Yannopoulos D and Lurie K. Enhanced Perfusion During Advanced Life Support Improves Survival With Favorable Neurologic Function in a Porcine Model of Refractory Cardiac Arrest. *Critical care medicine*. 2015;43:1087-1095.
62. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlar A, Wyllie J, Zideman DA and Group ERCGW. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2015;95:1-80.
63. Debatty G, Shin SD, Metzger A, Kim T, Ryu HH, Rees J, McKnite S, Matsuura T, Lick M, Yannopoulos D and Lurie K. Tilting for perfusion: head-up position during cardiopulmonary resuscitation improves brain flow in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015;87:38-43.
64. Bartos JA, Grunau B, Carlson C, Duval S, Ripeckyj A, Kalra R, Raveendran G, John R, Conterato M, Frascone RJ, Trembley A, Aufderheide TP and Yannopoulos D. Improved Survival With Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation Despite Progressive Metabolic Derangement Associated With Prolonged Resuscitation. *Circulation*. 2020;141:877-886.
65. Cournoyer A, Iseppon M, Chauny JM, Denault A, Cossette S and Notebaert É. Near-infrared Spectroscopy Monitoring During Cardiac Arrest: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2016;23:851-62.
66. Schnaubelt S, Sulzgruber P, Menger J, Skhirtladze-Dworschak K, Sterz F and Dworschak M. Regional cerebral oxygen saturation during cardiopulmonary resuscitation as a predictor of return of spontaneous circulation and favourable neurological outcome - A review of the current literature. *Resuscitation*. 2018;125:39-47.
67. Ristagno G, Li Y, Fumagalli F, Finzi A and Quan W. Amplitude spectrum area to guide resuscitation-a retrospective analysis during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation in 609 patients with ventricular fibrillation cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:1697-703.
68. Zuo F, Ding Y, Dai C, Wei L, Gong Y, Wang J, Shen Y and Li Y. Estimating the amplitude spectrum area of ventricular fibrillation during cardiopulmonary resuscitation using only ECG waveform. *Ann Transl Med*. 2021;9:619.
69. Wagner H, Gotberg M, Madsen Hardig B, Rundgren M, Carlson J, Gotberg M, Zughaft D, Erlinge D and Olivecrona GK. Repeated epinephrine doses during prolonged cardiopulmonary resuscitation have limited effects on myocardial blood flow: a randomized porcine study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:199.
70. Ives SJ, Andtbacka RH, Noyes RD, Morgan RG, Gifford JR, Park SY, Symons JD and Richardson RS.  $\alpha$ 1-Adrenergic responsiveness in human skeletal muscle feed arteries: the impact of reducing extracellular pH. *Exp Physiol*. 2013;98:256-67.
71. Levy B, Collin S, Sennoun N, Ducrocq N, Kimmoun A, Asfar P, Perez P and Meziani F. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive care medicine*. 2010;36:2019-29.
72. Niemann JT and Cairns CB. Hyperkalemia and ionized hypocalcemia during cardiac arrest and resuscitation: possible culprits for postcountershock arrhythmias? *Ann Emerg Med*. 1999;34:1-7.
73. Martin GB, Nowak RM, Cisek JE, Carden DL and Tomlanovich MC. Hyperkalemia during human cardiopulmonary resuscitation: incidence and ramifications. *J Emerg Med*. 1989;7:109-13.
74. Lin Y-R, Syue Y-J, Lee T-H, Chou C-C, Chang C-F and Li C-J. Impact of Different Serum Potassium Levels on Postresuscitation Heart Function and Hemodynamics in Patients with Nontraumatic Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Bioinorganic Chemistry and Applications*. 2018;2018:5825929.
75. Marsh JD, Margolis TI and Kim D. Mechanism of diminished contractile response to catecholamines during acidosis. *The American journal of physiology*. 1988;254:H20-7.
76. Schotola H, Toischer K, Popov AF, Renner A, Schmitto JD, Gummert J, Quintel M, Bauer M, Maier LS and Sossalla S. Mild metabolic acidosis impairs the  $\beta$ -adrenergic response in isolated human failing myocardium. *Crit Care*. 2012;16:R153.
77. Ostadal P, Mlcek M, Kruger A, Horakova S, Skabradova M, Holy F, Svoboda T, Belohlavek J, Hrachovina V, Taborsky L, Dudkova V, Psotova H, Kittnar O and Neuzil P. Mild therapeutic hypothermia is superior to controlled normothermia for the maintenance of blood pressure and cerebral oxygenation, prevention of organ damage and suppression of oxidative stress after cardiac arrest in a porcine model. *Journal of translational medicine*. 2013;11:124.
78. Ostadal P, Kruger A, Vondrakova D, Janotka M, Psotova H and Neuzil P. Noninvasive assessment of hemodynamic variables using near-infrared spectroscopy in patients experiencing cardiogenic shock and individuals undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of critical care*. 2014;29:690 e11-5.
79. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2006;20:81-99.
80. Johansen JW and Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology*. 2000;93:1336-44.
81. Otlewski MP, Geddes LA, Pargett M and Babbs CF. Methods for calculating coronary perfusion pressure during CPR. *Cardiovasc Eng*. 2009;9:98-103.

82. Kern KB, Ewy GA, Voorhees WD, Babbs CF and Tacker WA. Myocardial perfusion pressure: a predictor of 24-hour survival during prolonged cardiac arrest in dogs. *Resuscitation*. 1988;16:241-50.
83. Kim S, Jung WJ, Roh YI, Kim TY, Hwang SO and Cha KC. Comparison of Resuscitation Outcomes Between 2- or 3-Stacked Defibrillation Strategies With Minimally Interrupted Chest Compression and the Single Defibrillation Strategy: A Swine Cardiac Arrest Model. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e021250.
84. Rupprecht L, Florchinger B, Schopka S, Schmid C, Philipp A, Lunz D, Muller T and Camboni D. Cardiac decompression on extracorporeal life support: a review and discussion of the literature. *ASAIO journal*. 2013;59:547-53.
85. Suga H. Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *The American journal of physiology*. 1979;236:H498-505.
86. Hala P, Mlcek M, Ostadal P, Popkova M, Janak D, Boucek T, Lacko S, Kudlicka J, Neuzil P and Kittnar O. Increasing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation flow puts higher demands on left ventricular work in a porcine model of chronic heart failure. *Journal of translational medicine*. 2020;18:75.
87. Belohlavek J, Hunziker P and Donker DW. Left ventricular unloading and the role of ECPELLA. *Eur Heart J Suppl*. 2021;23:A27-A34.
88. Meani P, Gelsomino S, Natour E, Johnson DM, Rocca HB, Pappalardo F, Bidar E, Makhoul M, Raffa G, Heuts S, Lozekoot P, Kats S, Sluijpers N, Schreurs R, Delnoij T, Montalti A, Sels JW, van de Poll M, Roekaerts P, Poels T, Korver E, Babar Z, Maessen J and Lorusso R. Modalities and Effects of Left Ventricle Unloading on Extracorporeal Life support: a Review of the Current Literature. *European journal of heart failure*. 2017;19 Suppl 2:84-91.
89. Sunagawa G, Saku K, Arimura T, Nishikawa T, Mannoji H, Kamada K, Abe K, Kishi T, Tsutsui H and Sunagawa K. Mechano-chronotropic Unloading During the Acute Phase of Myocardial Infarction Markedly Reduces Infarct Size via the Suppression of Myocardial Oxygen Consumption. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019;12:124-134.
90. Aiyagari RM, Rocchini AP, Remenapp RT and Graziano JN. Decompression of the left atrium during extracorporeal membrane oxygenation using a transeptal cannula incorporated into the circuit. *Critical care medicine*. 2006;34:2603-6.
91. Alkhouli M, Narins CR, Lehoux J, Knight PA, Waits B and Ling FS. Percutaneous Decompression of the Left Ventricle in Cardiogenic Shock Patients on Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Card Surg*. 2016;31:177-82.
92. Lorusso R, Raffa GM, Heuts S, Lo Coco V, Meani P, Natour E, Bidar E, Delnoij T and Loforte A. Pulmonary artery cannulation to enhance extracorporeal membrane oxygenation management in acute cardiac failure. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2020;30:215-222.
93. Suga H, Yamada O and Goto Y. Energetics of ventricular contraction as traced in the pressure-volume diagram. *Fed Proc*. 1984;43:2411-3.
94. Broome M and Donker D. Atrial Septostomy for Left Ventricular Unloading. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:2708-2710.
95. Uriel N, Sayer G, Addetia K, Fedson S, Kim GH, Rodgers D, Kruse E, Collins K, Adatya S, Sarswat N, Jorde UP, Juricek C, Ota T, Jeevanandam V, Burkhoff D and Lang RM. Hemodynamic Ramp Tests in Patients With Left Ventricular Assist Devices. *JACC Heart Fail*. 2016;4:208-17.
96. Donker DW, Brodie D, Henriques JPS and Broome M. Left Ventricular Unloading During Venous-Arterial ECMO: A Simulation Study. *ASAIO journal*. 2019;65:11-20.
97. Camboni D and Schmid C. To vent or not on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, does it improve myocardial recovery and outcome? *Journal of Thoracic Disease*. 2017;9:4915-4918.
98. Schibilsky D, Delmas C, Bonello L and Hunziker P. Cardioprotective shock management: monitoring and supportive therapies. *Eur Heart J Suppl*. 2021;23:A3-A9.
99. Vedel AG, Holmgaard F, Rasmussen LS, Langkilde A, Paulson OB, Lange T, Thomsen C, Olsen PS, Ravn HB and Nilsson JC. High-Target Versus Low-Target Blood Pressure Management During Cardiopulmonary Bypass to Prevent Cerebral Injury in Cardiac Surgery Patients: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2018;137:1770-1780.
100. Tanaka D, Shimada S, Mullin M, Kreidler K, Cavarocchi N and Hirose H. What Is the Optimal Blood Pressure on Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation? Impact of Mean Arterial Pressure on Survival. *ASAIO journal*. 2019;65:336-341.
101. Donker DW, Sallisalmi M and Broome M. Right-Left Ventricular Interaction in Left-Sided Heart Failure With and Without Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support-A Simulation Study. *ASAIO journal*. 2021;67:297-305.

# Přílohy - Originální práce *LV Unloading*

1. Meani P, Mlcek M, Kowalewski M, Raffa GM, Popkova M, Pilato M, Arcadipane A, Belohlavek J and Lorusso R. Transaortic or Pulmonary Artery Drainage for Left Ventricular Unloading in Venoarterial Extracorporeal Life Support: A Porcine Cardiogenic Shock Model. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2020.
2. Mlcek M, Meani P, Cotza M, Kowalewski M, Raffa GM, Kuriscak E, Popkova M, Pilato M, Arcadipane A, Ranucci M, Lorusso R and Belohlavek J. Atrial Septostomy for Left Ventricular Unloading During Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock: Animal Model. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:2698-2707