**Szkoła Doktorska Technologii Informacyjnych**

 **i Biomedycznych** **Polskiej Akademii Nauk (TIB PAN)**

**TEMAT:** Opracowanie optymalnej wentylacji płuc minimalizującej ryzyko urazu płuc wywołanego respiratorem (VILI)

**PROMOTOR:** Prof. dr hab. Inż. Marek Darowski

**OPIS:** Projekt koncentruje się na badaniach dotyczących mechanizmów wpływu sztucznej wentylacji na niehomogeniczne, patologicznie zmienione płuca.

Celami projektu jest wyraźne poszerzenie wiedzy o obecnym stanie wiedzy na temat czynników ryzyka urazu płuc wywołanego przez respirator (Ventilatory Induced Lung Injury - VILI), spowodowanego przez: barotraumę, wysokie ciśnienie wyjściowe (tzw. napędowe) dostarczane z respiratora, volutraumę, biotraumę i ergotraumę. VILI jest najpoważniejszym efektem ubocznym sztucznej wentylacji płuc. Rezultaty naszych badań pokażą, jakie metody wentylacji lub nastawy respiratora (parametry wentylacji) mogą być najbardziej odpowiednie, aby uniknąć VILI, szczególnie u pacjentów z patologią płuc. Uwzględnione zostaną różne kryteria minimalizacji ryzyka VILI (maksymalne ciśnienie pęcherzykowe, praca oddechowa oraz moc oddechowa).

Od ponad 70 lat, sztuczna wentylacja płuc jest realizowana za pomocą respiratorów mechanicznych, w większości przypadków niewydolności układu oddechowego lub podczas operacji chirurgicznych. Respiratory działają automatycznie, wytwarzając periodycznie dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych, co skutkuje stale zmieniającym się dodatnim ciśnieniem w pęcherzykach płucnych. U pacjentów z patologią płuc lub/i w przypadku źle dobranych parametrów wentylacji, takich jak zbyt wysokie ciśnienie wdechowe lub objętość oddechowa, może dojść do tzw. urazu płuc wywołanego respiratorem (VILI), czyli poważnego, czasem śmiertelnego efektu ubocznego wentylacji. Płuca mają właściwości lepkosprężyste, więc stres i napięcie płucne powodujące VILI zależą od ciśnienia wdechowego i prędkości jego zmian, która jest proporcjonalna do przepływu wdechowego. Oznacza to, że moc mechaniczna jako iloczyn ciśnienia wdechowego i przepływu wdechowego dostarczana do płuc jest dobrym wskaźnikiem ryzyka wystąpienia VILI.

W projekcie przyjęto więc tezę, że optymalna metoda wentylacji to taka, która dostarcza żądaną objętość oddechową do płuc przy minimalnej mocy wdechowej. Tak więc celami badawczymi w projekcie są: opracowanie optymalnej metody wentylacji płuc minimalizującej ryzyko wystąpienia VILI oraz ocena skuteczności optymalnej wentylacji płuc na modelu zmienionych patologicznie płuc. Badania kliniczne są kosztowne, czasochłonne i wielu pacjentów jest potrzebnych do badań dla uzyskania statystycznie potwierdzonych wyników badań. Poza tym takie autorytety instytucjonalne jak Komisja Europejska czy Food and Drug Administration (USA) zachęcają badaczy do zmniejszania liczby eksperymentów na zwierzętach i zastępowania ich badaniami in silico, zwłaszcza w fazie przedklinicznej. W przeciwieństwie do badań klinicznych – modelowanie układu respirator-płuca i wykorzystanie symulacji do badania ich interakcji jest tanie, oszczędza czas i generalnie jest łatwe do wykonania dla doświadczonych badaczy wyposażonych w odpowiednie narzędzia eksperymentalne. Bardzo ważne jest również to, że badania na wirtualnych pacjentach, takich jak modele płuc, są pozbawione kwestii etycznych. Dla osiągnięcia celów projektu badania symulacyjne zostaną przeprowadzone na opracowanym w IBIB PAN hybrydowym (pneumatyczno-komputerowym) symulatorze układu oddechowego człowieka, który umożliwia połączenie pompy wentylatora mechanicznego z komputerowym modelem płuc umieszczonym w symulatorze, za pomocą transformatorów impedancji. Rezultatem projektu będzie znalezienie takich przebiegów ciśnienia wdechowego i przepływu, które zapewniają minimalizację mocy mechanicznej dostarczanej podczas wentylacji płuc i utrzymanie jej na stałym minimalnym poziomie podczas wdechu. Wyniki projektu dostarczą nowych informacji badaczom, lekarzom i inżynierom pracującym nad automatyzacją terapii wentylacyjnej, w celu poprawy jej wyników i przyśpieszenia badań naukowych w tej dziedzinie, poprzez promowanie wykorzystania symulacji in silico do optymalizacji strategii wentylacji.

Zaproponowana w projekcie metoda badań polega na wentylacji modelu płuc, który jest częścią hybrydowego symulatora oddychania, za pomocą pompy wentylacyjnej, generującej przerywane dodatnie ciśnienie o zmiennym wzorcu. W zakresie ryzyka wystąpienia VILI, nie jest do tej pory znany potencjalnie bezpieczny poziom zastosowanej mocy wentylacji dla pacjentów. Tak więc minimalna wartość mocy wentylacji będzie automatycznie śledzona w badaniu symulacyjnym za pomocą tzw. regulatora ekstremalnego. Dzięki unikalnym cechom systemu HRS-AVP przeprowadzona zostanie analiza możliwości wygenerowania testowej bazy danych w celu oceny przydatności AI do diagnostyki wentylacji płuc. Ogromne znaczenie miałoby użycie sztucznej inteligencji w przypadkach różnych patologii płuc oraz w warunkach ograniczonej dostępności danych pomiarowych.

**BIBLIOGRAFIA:**

1. Tehrani FT. The Origin of Adaptive Support Ventilation. The International Journal of Artificial Organs. 2005;28(10):1051-1052. doi:10.1177/039139880502801013
2. Belliato M, Palo A, Pasero D, Iotti GA, Mojoli F, Braschi A. Evaluation of adaptive support ventilation in paralysed patients and in a physical lung model. Int J Artif Organs. 2004 Aug;27(8):709-16. doi: 10.1177/039139880402700809.
3. Santos Raquel S., de A. Maia Ligia, Oliveira M.V, et al.. Biologic Impact of Mechanical Power at High and Low Tidal Volumes in Experimental Mild Acute Respiratory Distress Syndrome. Anesthesiology 2018;128:1193–1206 doi: https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002143
4. Dreyfuss D, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *The American review of respiratory disease* vol. 137,5 (1988): 1159-64. doi:10.1164/ajrccm/137.5.1159
5. Serpa Neto, A., Deliberato, R.O., Johnson, A.E.W. et al*.* Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med* 44,1914–1922 (2018).
6. Silva P.L., Ball, L., Rocco, P.R.M. et al. Power to mechanical power to minimize ventilator-induced lung injury? ICMx 7, 38 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0243-4>
7. Marini JJ, Rocco PRM. Which component of mechanical power is most important in causing VILI?. *Crit Care* **24,** 39 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2747-4>
8. Hong ., Chen L, Pan Q, et al. Individualized Mechanical power-based ventilation strategy for acute respiratory failure formalized by finite mixture modeling and dynamic treatment regimen, EClinicalMedicine 2021:36. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100898>.
9. Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, Gupta D. Adaptive support ventilation for complete ventilatory support in acute respiratory distress syndrome: a pilot, randomized controlled trial. Respirology 2013 Oct;18(7):1108-15; doi: 10.1111/resp.12126.
10. Tiller NB, Campbell IG, Romer LM. Mechanical-ventilatory responses to peak and ventilation-matched upper- versus lower-body exercise in normal subjects. Exp Physiol. 2019 Jun;104(6):920-931; doi: 10.1113/EP087648. Epub 2019 Apr 15.
11. Becher T., Adelmeier, A., Frerichs I. *et al.* Adaptive mechanical ventilation with automated minimization of mechanical power - a pilot randomized cross-over study. *Crit Care* **23,** 338 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2610-7>
12. Divo M.J., De Pietro M.R., Horton J.R., Maguire C.A., Celli B.R. Metabolic and cardiorespiratory effects of decreasing lung hyperinflation with budesonide/formoterol in COPD: a randomized, double-crossover, placebo-controlled, multicenter trial. *Respir Res* 2020 Jan 20;21(1):26. doi: 10.1186/s12931-020-1288-3.
13. Tsuboi N, Tsuboi K, Nosaka N,et al. The Ventilatory Strategy to Minimize Expiratory Flow Rate in Ventilated Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021;16:301-304. <https://doi.org/10.2147/COPD.S296343>.
14. Liaqat A, Mason M, Foster BJ, Kulkarni S, Barlas A, Farooq AM, Patak P., Liaqat H, Basso RG, Zaman MS, Pau D. Evidence-Based Mechanical Ventilatory Strategies in ARDS. *J Clin Med* 2022, 11, 319. <https://doi.org/10.3390/jcm11020319>.
15. Siegel MD, Hyzy RC. Ventilator management strategies for adults with acute respiratory distress syndrome. UpToDate 2022. <https://www.uptodate.com/contents/ventilator-management-strategies-for-adults-with-acute-respiratory-distress-syndrome>
16. Hernandez G, Pedrosa A, Ortiz R, et al. The effects of increasing effective airway diameter on weaning from mechanical ventilation in tracheostomized patients: a randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2013 Jun;39(6):1063-70. doi: 10.1007/s00134-013-2870-7.
17. Fernández J, Miguelena D, Mulett H, Godoy J, Martinón-Torres F. Adaptive support ventilation: State of the art review. Indian J Crit Care Med. 2013;17(1):16-22. doi:10.4103/0972-5229.112149
18. Laubscher TP, Heinrichs W, Weiler N, Hartmann G, Brunner JX. An adaptive lung ventilation controller. IEEE Trans Biomed Eng. 1994 Jan;41(1):51-9. doi: 10.1109/10.277271. PMID: 8200668.
19. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi Ch., et al. Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. Anesthesiology 2016; 124:1100–1108; doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001056>.
20. Huhle R, Pelosi P & de Abreu MG. Variable ventilation from bench to bedside. *Crit Care* 20**,** 62 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1216-6>
21. van der Staay M, Chatburn RL. Advanced modes of mechanical ventilation and optimal targeting schemes. *ICMx* 2018:**6:**30. <https://doi.org/10.1186/s40635-018-0195-0>
22. Gattinoni L, Gattarello S, Steinberg I, et al. COVID-19 pneumonia: pathophysiology and management European Respiratory Review 2021:30(162):210138. DOI: 10.1183/16000617.0138-2021
23. German Physician Explains His Alternative Ventilation Strategy for COVID-19 – Medscape – Apr 28, 2020. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/929609?src=soc_fb_200501_mscpedt_news_mdscp_ventilator&faf=1>
24. Titus A, Sanghavi D. Adaptive Support Ventilation. [Updated 2022 Apr 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560652/>
25. Depta F, Torok P, Reeves V, Gentile M. Programmed Multi-Level Ventilation: A Strategy for Ventilating Non-Homogenous Lungs. Med Devices (Auckl). 2021:21;14:277-285; doi: 10.2147/MDER.S329352.
26. Candik P, Kolesar A, Nosal M, et al. (2019) Use of Programmed Multilevel Ventilation as a Superior Method for Lung Recruitment in Heart Surgery. *Int J Crit Care Emerg Med* 2019;5:067; doi.org/10.23937/2474-3674/1510067.
27. Pelosi P, Gama de Abreu M, Rocco PR. New and conventional strategies for lung recruitment in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2010;14(2):210. <https://doi.org/10.1186/cc8851>.
28. Stankiewicz B, Pałko KJ, Darowski M, Zieliński K, Kozarski M. A new infant hybrid respiratory simulator: preliminary evaluation based on clinical data. *Med Biol Eng Comput* 2017:55(11):1937-1948. <https://doi.org/10.1007/s11517-017-1635-9>.
29. Stankiewicz B., Mierzewska-Schmidt M., Górczyńska K., Pałko K.J., Baranowski A., Kozarski M., Darowski M. Ventilation inhomogeneity in CDH infants – a new attitude within a simulation study, *Biocybern Biomed Eng* 2021:41(4):1378-1389.
30. Stankiewicz B., Palko K.J., Darowski M., Kozarski M. How to ventilate preterm infants with lung compliance close to circuit compliance: real-time simulations on an infant hybrid respiratory simulator. *Medical Biol Eng. Comput* 2020:58(2):

357-372. [https://dx.doi.org/10.1007%2Fs11517-019-02089-5](https://dx.doi.org/10.1007/s11517-019-02089-5).

1. Bellman R. Dynamic programming. Princeton University Press, New Jersey 1957.
2. Darowski M. Volume controlled with self-adapting inspiratory flow pattern – a new approach to mechanical ventilation of the lungs. Biocybern Biomed Eng1995;15:5-15.
3. Stankiewicz B., Mierzewska-Schmidt M., Pałko K.J., et al. A new method of ventilation inhomogeneity assessment based on a simulation study using clinical data on congenital diaphragmatic hernia cases. Sci Rep 2022,12:22635. https://doi.org/10.1038/s41598-022-27027-8.