

Streszczenie

W warunkach fizjologicznych jama opłucnowa, tj. przestrzeń między płucami a ścianą klatki piersiowej, ma praktycznie zerową objętość i zawiera około $0,26 \pm 0,1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ hipoonkotycznego płynu. Płyn ten podlega stałej wymianie, a utrzymanie jego objętości na zadanym poziomie uzależnione jest od równowagi pomiędzy jego wytwarzaniem i reabsorpcją. Jeśli równowaga zostanie zachwiana, kilka mililitrów może zamienić się w kilka litrów wysięku opłucnowego. Wysięk opłucnowy może objawiać się m.in bólem w klatce piersiowej, suchym kaszlem i dusznością, które znacznie pogarszają wydolność pacjenta. Objawy te związane są ze wzrostem ciśnienia w jamie opłucnowej (P_{pl}). Podstawowym celem terapeutycznej toracentezy (TT) jest usunięcie jak największej objętości wysięku opłucnowego w celu złagodzenia objawów lub ułatwienia późniejszych badań diagnostycznych. TT wiąże się również z ryzykiem powikłań: najczęstszymi, związanymi ze znacznym spadkiem P_{pl} , są: odma opłucnowa, duszność i porozprężeniowy obrzęk płuc.

U pacjentów poddawanych TT zaobserwowano znaczną różnorodność w przebiegu zmian P_{pl} , jednak przyczyny tej różnorodności nie są do końca znane. Zmiany P_{pl} wpływają na pracę układu oddechowego i sercowo-naczyniowego jednak ich skutki nie do końca poznane. Również mechanizmy odpowiadające za złagodzenie ww. objawów w następstwie TT są wieloczynnikowe i nie w pełni rozpoznane. Za pomocą złożonego systemu komputerowego zbudowanego w IBIB PAN, wykonywaliśmy nowoczesną i precyzyjną manometrię opłucnową wraz z jednoczesną rejestracją szeregu innych parametrów krążeniowo-oddechowych oraz analizę zarejestrowanych sygnałów. Ze względu na ograniczenia pomiarów *in vivo*, niektóre aspekty badano *in silico* za pomocą zmodyfikowanej wersji Wirtualnego Pacjenta opracowanego w IBIB PAN.

Przeanalizowałam wpływ podatności struktur w układzie oddechowego, tempa produkcji surfaktantu i działania przepony na zmiany P_{pl} w czasie TT. Wyniki uzyskane u realnych pacjentów potwierdziły również moje teoretyczne rozważania, że ewakuacja płynu opłucnowego wiąże się z istotnymi zmianami nie tylko w P_{pl} , ale także w jego amplitudzie w cyklu oddechowym (P_{pl_ampl}); jednak, w przeciwieństwie do spadku P_{pl} , P_{pl_ampl} w czasie zabiegu wzrasta stopniowo u większości pacjentów. Symulacje wykazały, że podatność klatki piersiowej i śródpiersia oraz stopień nieliniowej

zależności między ciśnieniem transpulmonarnym a objętością płuc są czynnikami najsilniej wpływającymi na przebieg P_{pl} podczas TT.

Wstępne badania moich kolegów sugerowały, że kaszel może zapobiegać nadmiernemu spadkowi P_{pl} , dlatego badanie tego zjawiska było kolejnym etapem mojej pracy. Na podstawie naszych wyników, uzyskanych u realnych pacjentów, wykazałam, że w okresach z kaszlem zmiany P_{pl} są nieco wyższe lub mniej ujemne niż w okresach bez kaszlu.

Na podstawie analizy zsynchronizowanych sygnałów spirometrycznych i manometrycznych zidentyfikowałam odwrócenie półprzepony (po stronie wysięku) i towarzyszące mu pendelluft u 3 pacjentów z masywnym wysiękiem (powyżej 4500 ml). Przeprowadziłam symulacje komputerowe skoncentrowane na zmianach parametrów wentylacji i P_{pl} . Eksperymenty wirtualne wykazały, że właściwości śródpiersia i przepony mają istotny wpływ na P_{pl} , przepływy gazu w oskrzelach a także na ciśnienia parcjalne O_2 i CO_2 w pęcherzykach płucnych. Okazało się, że odwrócenie półprzepony zależy nie tylko od objętości wysięku opłucnowego, ale przede wszystkim od właściwości mechanicznych śródpiersia i przepony pacjenta. Odwrócenie półprzepony i jej paradoksalne ruchy skutkujące pendelluft, wpływające negatywnie na ciśnienie parcjalne tlenu w pęcherzykach płucnych, są najprawdopodobniej przyczyną silnej duszności obserwowanej u tych pacjentów.

Opisałam również wpływ zmian P_{pl} , związanych z TT, na prężności gazów we krwi tętniczej, wskaźniki wentylacyjne płuc i duszność. Wyniki realnych pacjentów wykazały znaczny wzrost prężności tlenu we krwi tętniczej 1 godzinę po TT jedynie w grupie pacjentów z objętością ewakuowanego płynu w zakresie 1000-1999ml. Jednak analizując te dane dla całej grupy i podgrup, nie znalazłam istotnych, spójnych wzorców zmian prężności tlenu we krwi tętniczej. Ponadto, dane literaturowe również wykazały niespójne wyniki. Przeanalizowałam rejestrowane podczas zabiegu zmiany przezskórnego ciśnienia tlenu i dwutlenku węgla oraz zgłębiłam ten problem podczas symulacji na Wirtualnym Pacjencie. Na podstawie symulacji wykazałam, że wszystkie przebiegi zmian prężności gazów we krwi tętniczej towarzyszące TT opisywane w piśmiennictwie mogą być trafne, pomimo pozornych sprzeczności. Wazokonstrykcja spowodowana hipoksją (*ang. hypoxic pulmonary vasoconstriction*) i tempo rekrutacji zapadniętych obszarów płuc okazały się czynnikami o największym wpływie na

prężności gazów we krwi, ponieważ mają one najistotniejszy wpływ na wielkość przecieku płucnego. Wyjaśniłam też paradoksalny spadek prężności O₂ we krwi tętniczej związany ze wzrostem wentylacji minutowej obserwowany u niektórych pacjentów.

Wyniki obszernej analizy w kilku punktach czasowych przed, w trakcie i po TT wykazały jedynie niewielki wzrost wskaźników wentylacyjnych płuc po TT z maksymalnym efektem 24 godziny po zabiegu. Wzrost ten był związany zarówno z elastancją opłucnej, jak i objętością ewakuowanego płynu i osiągnął jedynie 1/5 do 1/3 ewakuowanej objętości. Pokazałam, że chociaż wzrosty objętości i pojemności płuc, np. całkowitej pojemności płuc, były skorelowane z objętością pobieranego płynu, to nie zależą one bezpośrednio od ewakuowanej objętości; zależą bezpośrednio od wzrostu liczby zrekrutowanych pęcherzyków płucnych będącego następstwem rozprężania się płuca.

Zaobserwowaliśmy również przejściowy, istotny wzrost częstości oddechów pod koniec TT. Następnie jego mediana stopniowo malała i po 24h była zbliżona do tej przed TT. Zasugerowałam, że wzrost ten był związany ze wspomnianym wcześniej spadkiem podatności płuc pod koniec TT, a zatem częstość oddechów wzrosła zgodnie z koncepcją energetycznie optymalnej częstotliwości oddychania wg Batesa i Milic-Emili. Stwierdziliśmy istotne zmniejszenie duszności tylko w grupie z objętością ewakuowanego wysięku opłucnowego powyżej 2000 ml. Wynika to z faktu, że spadek odczuwanej duszności nie jest związana wyłącznie z rozprężeniem płuc, ale z usprawnionym działaniem przepony związanym ze zmniejszeniem nacisku wywieranego przez płyn. Warto zaznaczyć, że we wspomnianej grupie znalazło się również trzech pacjentów z odwróconą półprzeponą.

Podsumowując, nie ma jednorodnej fizjologicznej odpowiedzi krążeniowo-oddechowej na TT, ponieważ zależy ona od indywidualnych cech pacjenta. Większości z tych obserwacji nie udałooby się wyjaśnić bez symulacji komputerowych, ponieważ podstawowe parametry nie są mierzalne *in vivo* podczas TT.

Słowa kluczowe: wysięk opłucnowy, terapeutyczna toracenteza, ciśnienie opłucnowe, kaszel, odwrócenie półprzepony, wskaźniki wentylacyjne płuc, badania czynnościowe płuc, gazometria krwi tętniczej, Virtualny Pacjent