

UNIVERSITE PARIS-EST

École doctorale Sciences de la Vie et de la Santé

THÈSE

Présentée en vue d'obtenir le

DOCTORAT EN PHYSIO-PATHOLOGIE

DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

Soutenue le 23 Novembre 2010

Par

ARNAUD W. THILLE

ASYNCHRONIES PATIENT-VENTILATEUR

AU COURS DE LA VENTILATION ASSISTÉE

Membres du Jury :

Pr Laurent BROCHARD	Université Paris-EST	Directeur
Pr Jordi MANCEBO	Université de Barcelone, Espagne	Président
Pr Frédéric LOFASO	Université Versailles-Saint Quentin	Rapporteur
Pr Alain MERCAT	Université d'Angers	Rapporteur
Pr Jean-Christophe M. RICHARD	Université de Rouen	Examinateur
Dr Didier TASSAUX	Université de Genève, Suisse	Examinateur

RÉSUMÉ

Des asynchronies patient-ventilateur sont fréquemment observées en ventilation assistée.

Objectif : Déterminer l'incidence et les facteurs favorisant des asynchronies, venant du patient, du ventilateur ou des réglages, et préciser le réglage optimal du ventilateur.

Méthodes : Nous avons évalué l'incidence des asynchronies avec une méthode simple et non invasive basée sur l'analyse des courbes du ventilateur. Chez les patients qui présentaient des efforts inefficaces, nous avons mesuré l'effort inspiratoire avec une sonde œsophagienne afin d'optimiser le réglage du ventilateur. Nous avons évalué l'impact du mode ventilatoire sur la qualité du sommeil avec une polysomnographie complète. Enfin, tous les ventilateurs de réanimation ont été testés sur banc afin de comparer les performances en termes de trigger et pressurisation. **Résultats :** Près d'un quart des patients présentaient des asynchronies fréquentes. La durée de ventilation de ces patients était plus longue et le sevrage plus difficile. Les efforts inefficaces, qui représentaient les asynchronies les plus fréquentes, étaient favorisés par une assistance ventilatoire excessive. La réduction du niveau d'aide inspiratoire (AI) permettait d'éliminer quasi-complètement les efforts inefficaces, sans augmenter l'effort inspiratoire et sans modifier la vraie fréquence respiratoire du patient. Le mode ventilatoire n'avait pas d'influence sur la qualité du sommeil et les asynchronies. Les efforts inefficaces survenaient aussi bien en AI qu'en ventilation assistée contrôlée. Avec un niveau d'AI adéquat, les apnées centrales étaient peu nombreuses et n'avaient pas d'influence sur la qualité du sommeil. Les performances insuffisantes observées avec certains ventilateurs peuvent également altérer la synchronisation. **Conclusion :** Les asynchronies patient-ventilateur sont fréquentes et associées à une durée de ventilation prolongée. Une « dose de ventilation » excessive favorise les efforts inefficaces, mais un réglage optimal du ventilateur permet de minimiser ces asynchronies. Cette thèse est un support pour déterminer dans une étude plus large si une synchronisation adéquate peut réduire la durée de ventilation.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

La ventilation dite assistée est largement utilisée en réanimation. Elle permet de synchroniser les cycles du ventilateur aux efforts du patient, et pourrait limiter les lésions diaphragmatiques induites par la ventilation. Maintenir les efforts inspiratoires du patient pourrait atténuer la fonte musculaire du diaphragme qui survient lors d'une ventilation strictement contrôlée. Dans ces conditions, les modes assistés pourraient être recommandés dès que possible pour favoriser la respiration spontanée. Cependant, le ventilateur doit se synchroniser au mieux avec les efforts du patient, afin d'améliorer le confort du patient et d'éviter tout travail respiratoire inutile. Des asynchronies patient-ventilateur, définies comme un décalage entre l'inspiration du patient et l'insufflation du ventilateur, sont fréquemment observées en pratique clinique. Bien que leur détection nécessite au mieux des mesures physiologiques (pression œsophagienne ou électromyogramme du diaphragme), certaines asynchronies majeures peuvent être facilement détectées à partir des courbes sur l'écran de surveillance du ventilateur. Les efforts inefficaces, c'est-à-dire générés par le patient mais non détectés par le ventilateur, sont des asynchronies fréquemment détectées. D'autres asynchronies sont plus facilement détectables, tels que les doubles déclenchements qui correspondent à deux cycles ventilateurs délivrés au cours d'un seul et même effort patient, ou les auto-déclenchements délivrés en plus des efforts du patient. Des asynchronies plus discrètes telles que les inspirations prolongées ou liées à un débit d'insufflation insuffisant peuvent être suspectées. Les asynchronies patient-ventilateur sont fréquentes chez les patients intubés et pourraient être associées à un sevrage ventilatoire plus difficile et à des altérations de la qualité du sommeil. Les efforts inefficaces pourraient être encore plus fréquents pendant le sommeil et s'associer à des apnées centrales responsables de nombreux éveils et micro-éveils. L'identification des facteurs favorisant ces asynchronies pourrait aider à l'optimisation des

réglages du ventilateur et améliorer les interactions patient-ventilateur. Les asynchronies peuvent être favorisées par la mécanique respiratoire du patient, par certains réglages ventilatoires mais aussi par les performances techniques du ventilateur qui peuvent s'avérer défaillants dans certaines conditions. Le délai pour détecter l'effort du patient et la capacité de pressurisation du ventilateur peuvent avoir un impact important sur le travail respiratoire et la synchronisation.

1- DYSFONCTION DIAPHRAGMATIQUE INDUITE PAR LA VENTILATION : INTÉRÊT DE LA VENTILATION ASSISTÉE

Les muscles respiratoires accessoires (scalènes, sterno-cléido-mastoïdiens et muscles intercostaux) sont des muscles striés qui se contractent de façon active et volontaire. Leur activité devient cliniquement visible lors d'un effort musculaire intense, comme dans une détresse respiratoire aiguë par exemple, mais leur activation semble plus fréquente qu'on l'a longtemps pensé. La contraction du principal muscle respiratoire, le diaphragme, est automatique et permanente. La mise au repos complète et prolongée du diaphragme est donc totalement non physiologique et peut induire une fonte musculaire qui altère sa force de contraction. Cette dysfonction diaphragmatique peut rapidement survenir sous ventilation mécanique, notamment lorsque la ventilation est totalement contrôlée et qu'il existe une suppression de l'activité diaphragmatique sous l'effet d'une forte sédation et/ou d'une curarisation. En effet, plusieurs études animales ont observé une atrophie diaphragmatique significative après de très courtes périodes d'inactivité [1-8]. Ces résultats étaient observés par différentes équipes avec différents modèles animaux, aussi bien sur des rats [2-5], que sur des lapins [6], des cochons [7], mais aussi des plus gros animaux proches de l'homme comme le babouin [8]. Une étude expérimentale chez le lapin a bien montré que l'utilisation d'une

ventilation assistée, autorisant les efforts inspiratoires spontanés, pouvait atténuer l'atrophie diaphragmatique induite par la ventilation [6]. Les auteurs ont comparé la taille et la force de contraction des fibres diaphragmatiques après une ventilation strictement contrôlée (mise au repos complète du diaphragme) ou une ventilation assistée (poursuite d'une contraction diaphragmatique). Pas rapport aux animaux non ventilés, la ventilation contrôlée provoquait une réduction importante de la taille et de la force de contraction du diaphragme, alors que ventilation assistée permettait de limiter ces anomalies [6]. Ces résultats ont été confirmés dans un autre modèle comparant des rats ventilés sur une période de 24h [5]. Ces travaux suggèrent que la ventilation assistée devrait être utilisée dès que possible, afin de minimiser les lésions et de limiter cette potentielle dysfonction du diaphragme [5, 6]. Après de nombreuses études expérimentales, une première étude clinique a récemment mis en évidence les effets délétères de la ventilation contrôlée sur la fonction diaphragmatique chez l'homme [9]. Les auteurs ont comparé des biopsies du diaphragme venant de sujets contrôles (patients soumis à une ventilation contrôlée de seulement 2 à 3 heures lors d'une chirurgie thoracique) avec des patients en état de mort cérébral, ventilés pour une durée plus longue (18 à 69 heures) avant le prélèvement d'organes [9]. Ils ont observés une atrophie majeure des fibres musculaires dans ce groupe de patients, témoignant d'une lyse musculaire liée à l'inactivité du diaphragme. Ces résultats viennent d'être confirmés par une autre étude clinique comparant des patients ventilés moins d'une heure ou plus de 5 jours [10]. Les conséquences cliniques de ces 2 études sont importantes. Lorsqu'un patient est intubé, un des objectifs de la réanimation est de réduire au maximum sa durée de ventilation mécanique afin d'éviter les complications. L'utilisation précoce de la ventilation assistée pourrait préserver la force diaphragmatique et éviter des sevrages prolongés.

De plus, la durée du sevrage ventilatoire peut être très influencée par la sédation administrée. La ventilation strictement contrôlée au moyen d'une curarisation peut être nécessaire à la

phase toute initiale du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Cette prise en charge peut améliorer l'oxygénation [11] mais surtout réduire la durée de ventilation et améliorer la survie [12], peut être en diminuant les lésions liées à la ventilation et au barotraumatisme. La suppression de l'activité des centres respiratoires n'est possible qu'avec de fortes doses de sédation, et l'activité résiduelle des muscles respiratoires nécessite souvent une curarisation associée. Cependant, une sédation moins forte et l'utilisation précoce d'une ventilation assistée pourraient accélérer le sevrage ventilatoire. Il est clairement montré qu'une réduction des doses de sédation est possible et permet de réduire la durée de ventilation [13]. Une étude récente a montré que si l'on associe un protocole de sédation (arrêt quotidien de la sédation) à un protocole de sevrage (réalisation systématique d'une épreuve de ventilation spontanée), il est possible de réduire encore la durée du sevrage de façon significative [14].

2- QUELS SONT LES PRINCIPAUX MODES DE VENTILATION ASSISTÉE ?

Les deux principaux modes de ventilation assistée sont la ventilation assistée contrôlée en volume (VAC) et l'aide inspiratoire en pression (AI) [15]. Bien que la VAC soit le mode ventilatoire le plus utilisé, l'AI se généralise tandis que la ventilation assistée contrôlée intermittente (VACI) disparaît progressivement [15]. Jusque dans les années 1990, la VACI était le principal mode utilisé pour le sevrage ventilatoire, bien qu'aucune étude n'ait montré de bénéfice sur la durée de ventilation. La VACI alterne des cycles de ventilation spontanée avec une ventilation contrôlée, et il est difficile d'évaluer précisément la progression du patient dans le sevrage. Au plan physiologique, la prise en charge de l'effort du patient n'est pas optimale puisque le travail respiratoire des cycles contrôlés est identique au travail des cycles spontanés [16]. Finalement, deux études majeures ont montré clairement que la VACI retardait le sevrage ventilatoire [17, 18], et ce mode ne devrait plus être utilisé. Malgré ces

données convaincantes, une récente enquête internationale observait que la VACI était encore utilisée dans plus de 15% des cas au cours du sevrage [15].

En cas de sevrage difficile, le sevrage ventilatoire peut être réalisé soit en VAC avec un test de ventilation spontanée chaque jour, soit en AI avec diminution progressive du niveau d'assistance. Ces deux méthodes ont montré des résultats équivalents en termes de durée de ventilation [17-19]. Cependant, la ventilation en AI est de plus en plus utilisée, et plus de la moitié des patients qui ont échoués un premier test de ventilation spontanée sont ventilés en AI [15]. La ventilation en AI peut être utilisée très tôt comme un mode de ventilation assistée alors que le patient n'est pas au stade de séparation du ventilateur [20]. Dans ce cas, le niveau d'AI initial peut être relativement élevé (environ 15 à 20 cmH₂O) et l'AI s'envisage comme un mode de ventilation assistée et non plus comme un mode de sevrage exclusif. Une étude a même évalué l'AI chez des patients ventilés pour une atteinte pulmonaire lésionnelle, dont certains présentaient encore les critères d'un SDRA [21]. Sur les 48 patients étudiés, la ventilation en AI était bien tolérée dans la majorité des cas au cours des 48 premières heures, alors que 10 patients (environ 20% des cas) nécessitaient d'être reventilés en VAC [21]. La VAC et l'AI sont les deux principaux modes de ventilation assistée. Aucune étude n'a comparé l'impact de ces deux modalités ventilatoires sur les lésions diaphragmatiques. Les réglages du ventilateur sont simples en AI et le niveau de pression délivré permet d'évaluer facilement le stade du sevrage. En AI, le ventilateur délivre un débit maximal au début de l'insufflation, et cette forme de débit plus physiologique pourrait faciliter les interactions patient-ventilateur.

3- PRINCIPES DE FONCTIONNEMENT DES VENTILATEURS

Les deux principaux systèmes de pressurisation utilisés pour générer un débit de gaz sont les gaz muraux et les turbines. C'est la présence d'une servovalve en aval de cette source de pression qui permet de contrôler le débit délivré. Une turbine fonctionne comme un compresseur. Elle génère une certaine pression qui dépend de sa vitesse de rotation. Ce système est particulièrement adapté pour les modes ventilatoires en pression puisqu'elle délivre une pression constante pour une vitesse donnée, mais aussi pour le transport des patients puisqu'elle ne dépend pas des gaz muraux. En effet, les ventilateurs à turbine n'ont pas de prise d'air : ils utilisent l'air ambiant et peuvent donc fonctionner en autonomie complète, avec une batterie et une bouteille d'oxygène pour enrichir la FiO_2 . De nombreux ventilateurs ont adopté ce mode de fonctionnement pour s'adapter aux conditions de transport. La plupart de ces ventilateurs utilisent maintenant des valves sophistiquées qui permettent de contrôler précisément le débit d'insufflation, et d'utiliser tous les modes ventilatoires. Par opposition aux valves « tout ou rien », les valves proportionnelles peuvent s'ouvrir plus ou moins et permettent un contrôle plus précis du débit. Les valves proportionnelles les plus utilisées actuellement sont des servo-valves électromagnétiques. Un élément métallique se déplace dans un champ magnétique d'intensité réglable qui permet le contrôle continu de l'ouverture de la valve et donc du débit d'insufflation. Ce type de valve est particulièrement fiable et précis, notamment grâce au développement des microprocesseurs.

Les modes ventilatoires

Les deux principaux modes de ventilation assistée s'opposent complètement sur le fonctionnement des valves: la VAC est un mode de régulation en débit alors que l'AI est un mode de régulation en pression.

La VAC est un mode de régulation en débit qui délivre un volume fixe (volume pré-réglé). C'est le degré d'ouverture de la valve qui contrôle le débit d'insufflation, et le ventilateur délivre un débit constant pendant toute la durée de l'insufflation (débit carré). Pour un débit d'insufflation de 60 L/min (1 L/s) et un temps d'insufflation de 0.5 s, il en résulte un volume courant de 500 ml. On règle un volume courant (volume contrôlé) et un débit d'insufflation. Sur certains ventilateurs, c'est le temps inspiratoire qui est réglable (indirectement par le biais de la fréquence respiratoire et du rapport Inspiration/Expiration) et il en résulte un certain débit mais ce réglage est moins logique puisque le fonctionnement de la valve correspond à une valeur de débit. Le volume courant est fixe donc la pression dans les voies aériennes dépend des caractéristiques respiratoires du patient (compliance et résistance).

L'AI est un mode de régulation en pression (pression pré-réglée). Dans ce cas, l'ouverture de la valve n'est pas constante. Le ventilateur mesure à chaque instant la pression dans le circuit et la pression de consigne. Plus la différence est importante, plus la valve proportionnelle est ouverte et le débit d'insufflation est élevé pour atteindre la pression de consigne. Inversement, plus la pression est proche de la valeur de consigne et moins la valve est ouverte donc le débit réduit. Le débit est maximal au début de l'effort (pour atteindre le plus rapidement possible la pression pré-réglée) et diminue progressivement jusqu'à la fin d'inspiration. Le débit d'insufflation initial est d'autant plus important que l'effort est important (dépression importante dans les voies aériennes) ou que le niveau de pression réglé est élevé. Au contraire, le débit sera d'autant plus faible que les résistances dans les voies aériennes sont élevées. La vitesse de décroissance dépend principalement de l'effort du patient et de la constante de temps du système respiratoire. Le débit chute rapidement si l'effort est terminé et si la compliance est faible. La fin de l'inspiration ou cyclage survient quand le débit chute en dessous d'une valeur seuil qui correspond à un certain pourcentage du débit maximal insufflé. Cette valeur est généralement réglée à 25% du débit maximal mais elle peut être ajustée sur la

plupart des nouveaux ventilateurs de réanimation, ce qui modifie le temps d'insufflation. Pour tous les modes en pression, le volume n'est pas contrôlé et dépend des caractéristiques mécaniques du patient. Les alarmes doivent se focaliser sur le volume minimal qui peut chuter brutalement en cas d'aggravation respiratoire.

Performances des ventilateurs en ventilation assistée

L'effort du patient provoque une dépression et une différence de débit dans le circuit qui doit être détectée le plus rapidement possible par le ventilateur. Deux types de déclenchements ou trigger sont disponibles: soit le trigger détecte une variation de pression soit il détecte une variation de débit. Un délai de déclenchement rapide et une faible dépression sont le témoin d'un trigger performant (très sensible). En pratique clinique, les triggers en débit sont plus sensibles que les triggers en pressions, et permettent de réduire l'effort du patient [22]. Cependant, le travail respiratoire lié au trigger inspiratoire ne représente pas plus de 10 à 15% de l'effort du patient [22]. La performance du trigger peut être évaluée de façon standardisée en mesurant le délai de réaction et la dépression générée dans le circuit avant que le patient ne reçoive le cycle assisté. La plupart des ventilateurs modernes sont capables de générer un débit positif et une pression supérieure à la pression de fin d'expiration en moins de 100 ms [23, 24]. Cependant, les résultats sont très hétérogènes et on peut retrouver des grandes différences d'un ventilateur à l'autre. Pour améliorer leurs performances, certains ventilateurs utilisent un trigger mixte (pression *et* débit) ou bien ajoutent une consigne de volume, afin d'optimiser la sensibilité et d'éviter les auto-déclenchements.

En AI, plusieurs études cliniques ont montré que le réglage de la pente de montée en pression (temps pour atteindre la pression réglée) influençait fortement l'effort du patient [25-29]. Pour un même réglage, plus le ventilateur atteint rapidement sa pression de consigne (capacité de pressurisation) et plus l'effort du patient est réduit. Une seule étude clinique a comparé

l'effort inspiratoire chez des patients ventilés avec trois ventilateurs différents. Malgré le même réglage du niveau d'AI, l'effort inspiratoire était très différent selon la performance du ventilateur allant du simple au double en termes de travail respiratoire [25].

4- DÉTECTION DES ASYNCHRONIES EN VENTILATION ASSISTÉE

En ventilation assistée, le ventilateur doit détecter l'effort du patient le plus rapidement possible, et lui délivrer une assistance ventilatoire suffisante et synchronisée pendant le temps inspiratoire neural (temps inspiratoire véritable du patient). A l'heure actuelle, une synchronisation parfaite entre le patient et le ventilateur n'existe pas, et on observe toujours un délai entre l'inspiration du patient et l'insufflation du ventilateur [30-32]. Ces « micro asynchronies » ne peuvent être détectées sans une mesure fiable de l'activité neurale, et le clinicien ne peut les dépister facilement malgré l'examen attentif des courbes du ventilateur. Les méthodes de référence pour déterminer précisément le début et la fin de l'inspiration reposent sur des explorations physiologiques, comme la mesure de la pression œsophagienne ou l'activité électrique du diaphragme (EAdi) basée sur l'électromyogramme [30-32]. Beck et al. ont mesuré le temps inspiratoire neural en AI avec la mesure de l'EAdi [30]. Ils ont observé que l'insufflation du ventilateur débutait avec retard par rapport à l'effort du patient, mais surtout qu'elle se prolongeait pendant la phase de relaxation du diaphragme qui correspond au début de l'expiration [30]. En augmentant l'AI, le délai à l'inspiration était plus court mais le retard à l'expiration s'allongeait nettement, et la période de synchronisation représentait alors moins de 50% du temps inspiratoire neural du patient [30]. Ainsi, l'insufflation survient avec retard puis elle est passive et se prolonge au delà du temps inspiratoire neural du patient, pendant l'expiration [30-32]. En pratique clinique, le temps inspiratoire est basé sur l'analyse du débit d'insufflation qui est positif à l'inspiration et

négatif à l'expiration. Il est difficile de déterminer précisément le début et la fin de l'inspiration du patient à partir du changement de débit, et il existe un décalage significatif quand on compare cette méthode avec la mesure de l'EAdi [31]. L'autre mesure physiologique est basée sur l'enregistrement du signal de pression œsophagienne (enregistré avec une sonde à ballonnet), qui reflète la dépression pleurale générée lors de l'effort inspiratoire. La mesure de l'EAdi est la méthode de référence pour déterminer le temps inspiratoire mais la mesure de la pression œsophagienne est assez précise, et donne des résultats très proches de l'activité électrique du diaphragme [31].

Une étude physiologique a évalué l'impact d'une gêne à l'expiration en plaçant une résistance de Starling chez des sujets sains ventilés sans intubation [32]. Pour vaincre cette résistance, les sujets débutaient l'expiration bien avant la fin de l'insufflation du ventilateur et produisaient une expiration active facilement détectable par une brusque augmentation de pression des voies aériennes. L'insufflation du ventilateur se prolongeait pendant la phase expiratoire neurale du patient, et favorisait la survenue d'efforts inefficaces qui étaient d'autant plus fréquents que le niveau d'AI était plus élevé [32]. Une insufflation prolongée du ventilateur réduit le temps expiratoire et favorise le développement d'une pression expiratoire positive (PEP) intrinsèque, notamment chez des patients qui ont des résistances élevées. L'expiration peut être incomplète et il existe un volume non expiré (donc une pression) au moment de l'inspiration suivante, c'est ce que l'on appelle la PEP intrinsèque ou auto-PEP. Cette pression restante ne permet pas au système respiratoire de revenir à son équilibre, c'est-à-dire à la capacité résiduelle fonctionnelle du poumon. Il existe une hyperinflation dynamique qui génère une force de rétraction élastique et qui augmente l'effort nécessaire à l'inspiration [33, 34]. Si l'effort inspiratoire est trop précoce ou trop faible pour vaincre l'auto-PEP alors aucune dépression n'est détectée dans le circuit (pas de trigger) et le ventilateur ne délivre pas d'assistance. C'est ce que l'on appelle un effort inefficace que nous

allons détailler dans le chapitre suivant. Au contraire d'un simple retard à l'inspiration ou à l'expiration qui représente une « micro-asynchronie », les efforts inefficaces sont des « macro-asynchronies » qui intéressent l'ensemble du cycle respiratoire, et qui peuvent être facilement détectés grâce l'analyse des courbes du ventilateur [35-37]. Deux études ont montré que l'utilisation d'une méthode non invasive, basée uniquement sur l'analyse du débit et de la pression des voies aériennes, permettait de détecter précisément les efforts inefficaces, avec une très bonne corrélation comparée à la méthode de référence utilisant la mesure de pression œsophagienne [35, 36]. Notre travail de thèse se consacre principalement sur ces macro-asynchronies, dont la majorité peuvent être détectées visuellement par le clinicien à partir des signaux du ventilateur [38].

5- PRINCIPALES ASYNCHRONIES EN VENTILATION ASSISTÉE

5.1. Efforts inefficaces (Figures 1-2-3)

Les efforts inefficaces sont des efforts générés par le patient mais non détectés par le ventilateur qui ne délivre pas d'assistance. L'intensité de l'effort est insuffisante pour surmonter la charge inspiratoire liée à l'auto-PEP, qui augmente l'effort nécessaire pour déclencher le ventilateur [32-34]. Les efforts inefficaces surviennent lorsque l'intensité de l'effort est plus faible, ce qui signifie que la commande centrale est plus faible [32]. Au contraire, l'intensité du cycle qui précède l'effort inefficace est généralement plus élevée avec un temps d'insufflation plus long et un volume courant plus grand, ce qui favorise la survenue d'une PEP intrinsèque plus élevée [32]. L'association entre réduction de l'intensité de l'effort inspiratoire et augmentation de l'effort nécessaire pour vaincre une PEP intrinsèque plus élevée conduit à la survenue des efforts inefficaces. L'intensité de l'effort peut être réduite soit parce que la commande centrale est inhibée (sédation, alcalose, hyperventilation) soit

parce qu'il existe une faiblesse musculaire diaphragmatique (paralysie diaphragmatique, myopathie de réanimation). Un seuil de trigger trop élevé (peu sensible) pourrait aussi favoriser les efforts inefficaces en augmentant le travail respiratoire. Plusieurs études ont montré que les efforts inefficaces survenaient préférentiellement chez des patients atteints d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Les patients obstructifs ont des résistances et une compliance élevées, ce qui allonge le temps nécessaire à l'expiration et favorise le développement d'une PEP intrinsèque. Cependant, les efforts inefficaces peuvent aussi survenir chez des patients qui n'ont pas de maladie respiratoire obstructive sous-jacente [37, 39]. L'effort inefficace peut être détecté sur l'écran du ventilateur par une dépression avec augmentation simultanée du débit sans cycle délivré par le ventilateur (Figure 1). Ces efforts inefficaces peuvent survenir avec tous les modes ventilatoires. La fréquence augmente quand le niveau d'assistance ventilatoire augmente, du fait d'un plus grand volume courant (qui favorise la PEP intrinsèque) et d'une inhibition de la commande ventilatoire centrale (qui diminue l'intensité de l'effort) [32, 33]. En AI, l'augmentation du niveau d'assistance augmente le volume courant et le temps d'insufflation, ce qui réduit le temps expiratoire et favorise la survenue d'une PEP intrinsèque si l'expiration est incomplète. L'augmentation du volume courant favorise également l'hyperventilation et l'alcalose respiratoire, ce qui inhibe la commande respiratoire centrale et réduit l'intensité de l'effort inspiratoire du patient. Dans ce cas, les efforts inefficaces peuvent survenir sans que la PEP intrinsèque soit nécessairement très élevée, notamment lorsque les muscles respiratoires sont affaiblis par des durées de ventilation prolongées (Figure 2). Il est à noter que le patient ne semble pas « inconfortable » en ventilation assistée dans ces conditions, il ne lutte pas contre le ventilateur et se laisse au contraire ventiler passivement.

Mesure de la PEP intrinsèque

La PEP intrinsèque est impossible à quantifier en pratique clinique. La PEP intrinsèque dynamique est variable d'un cycle à l'autre et sa mesure nécessite une mesure de pression œsophagienne (Figure 3) [32, 33]. On peut faire une approximation de la PEP intrinsèque lors d'une occlusion télé-expiratoire (PEP statique), mais cette manœuvre n'est pas interprétable si le patient fait des efforts pendant l'occlusion [40]. Cette mesure n'est donc pas possible chez les patients en ventilation assistée et qui déclenchent tous les cycles du ventilateur. L'analyse des courbes du ventilateur permet cependant de déterminer si la PEP intrinsèque existe ou non. Si la courbe du débit ne revient pas au zéro et reste négative au moment du cycle suivant alors il existe une PEP intrinsèque. Le signal de débit montre que l'insufflation suivante survient avant l'expiration complète. Cette mesure est qualitative et ne permet pas de quantifier la PEP intrinsèque. L'examen clinique peut aussi diagnostiquer la présence d'une PEP intrinsèque [41]. L'auscultation montre que l'expiration n'est pas terminée (sibilants persistants) lorsque survient l'insufflation suivante, et la palpation montre une contraction abdominale (expiration active) à la fin de l'insufflation. Les patients qui font une expiration active pour lutter contre une insufflation trop longue ont souvent une hyperinflation dynamique et une auto-PEP. Dans ces conditions, la PEP intrinsèque est en grande partie liée aux muscles respiratoires.

Figure 1 : Illustration des efforts inefficaces

Signaux de débit et de pression des voies aériennes montrant des efforts inefficaces fréquents (flèches). Les efforts inefficaces peuvent survenir avec tous les modes assistés.

En haut [A] : patient ventilé en aide inspiratoire (AI).

En bas [B] : patient ventilé en ventilation assistée contrôlée (VAC).

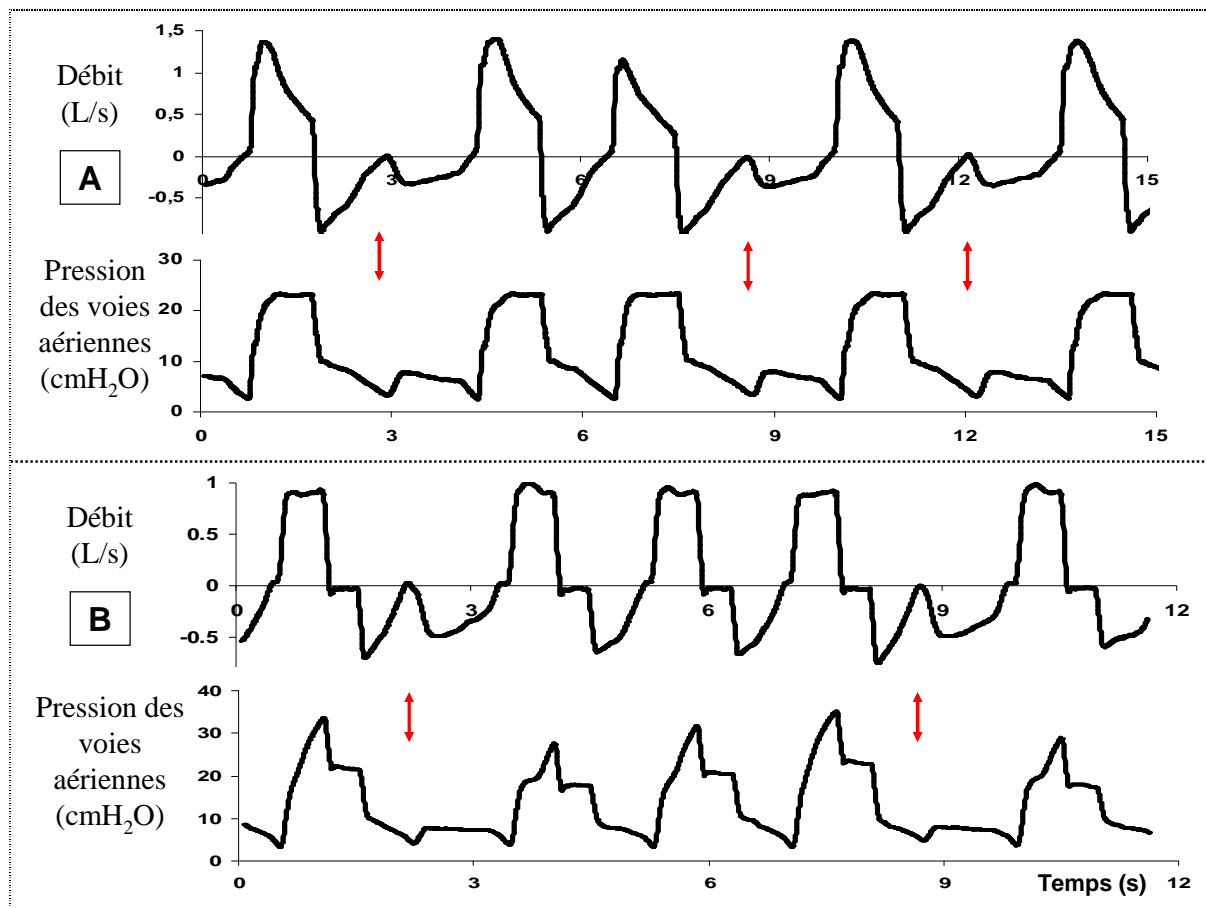


Figure 2 : Illustration des efforts inefficaces

Signaux de débit, de pression des voies aériennes et de pression œsophagienne montrant des efforts inefficaces qui surviennent lorsque les efforts sont de faible intensité (dépression œsophagienne plus faible lors des efforts inefficaces que lors des autres efforts). L'effort est inefficace lorsque sa force est insuffisante pour surmonter la charge liée à la PEP intrinsèque. Des efforts inefficaces peuvent survenir sans que la PEP intrinsèque soit nécessairement très élevée, notamment si les efforts sont faibles en raison d'une diminution de la commande centrale ou d'une faiblesse diaphragmatique.

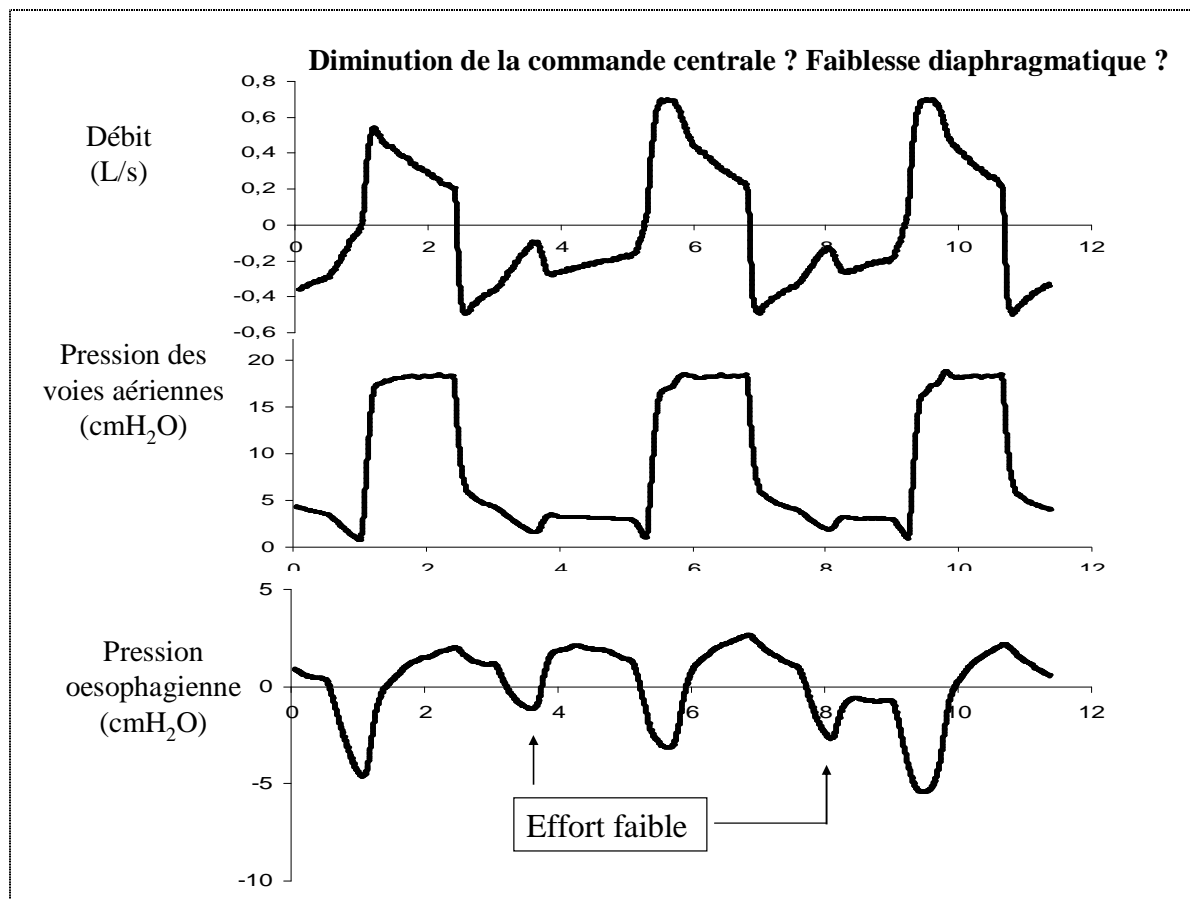
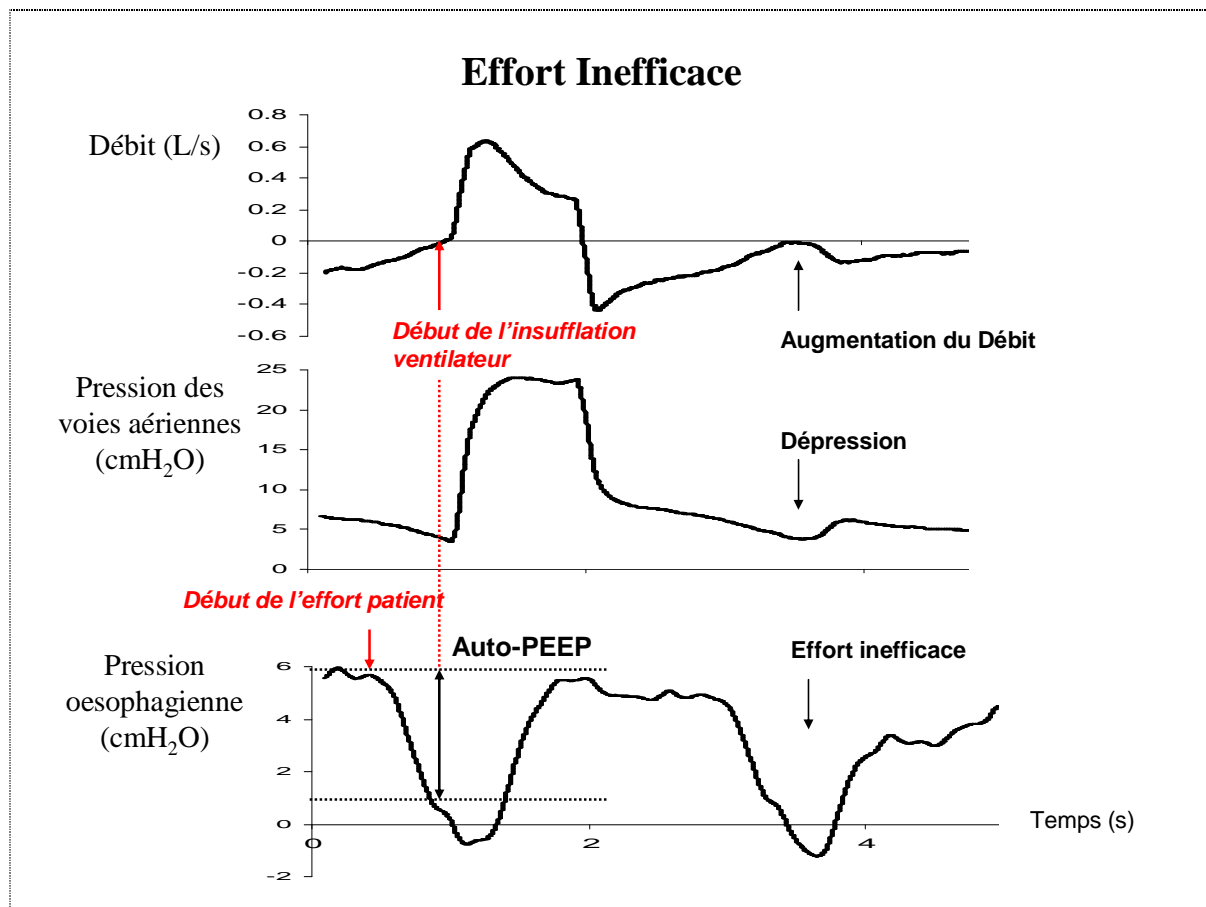


Figure 3: Effort inefficace et PEP intrinsèque

Signal de débit, de pression des voies aériennes et de pression œsophagienne permettant de mesurer la pression expiratoire positive intrinsèque: c'est la différence de pression œsophagienne entre le début de l'effort (début de la déflexion œsophagienne) et le début du cycle machine (quand le débit devient positif). En cas d'effort inefficace, la PEP intrinsèque est au moins supérieure à la dépression œsophagienne.



5.2. Double-déclenchements (Figures 4 et 5)

Les double-déclenchements correspondent à deux cycles inspiratoires successifs séparés par un temps expiratoire inexistant ou très court. Ils surviennent quand la demande ventilatoire du patient est importante et que le temps d'insufflation du ventilateur est trop court [42]. L'effort du patient n'est pas terminé à la fin du premier cycle et il déclenche donc un deuxième cycle ventilateur.

Figure 4 : Illustrations des double-déclenchements

Double-déclenchements qui correspondent à 2 cycles successifs déclenchés par un seul et même effort du patient. Ils surviennent principalement en ventilation assistée contrôlée chez des patients qui font des efforts importants.

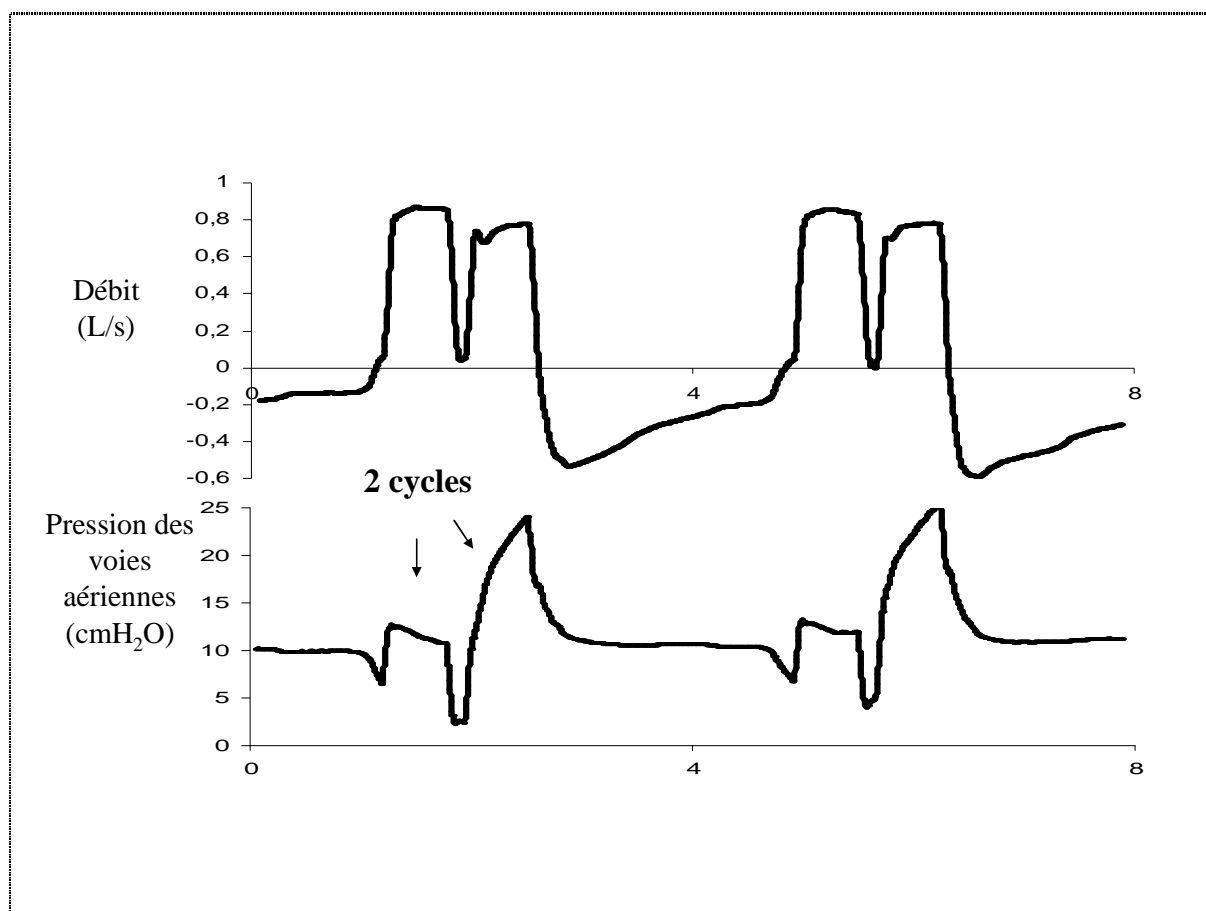
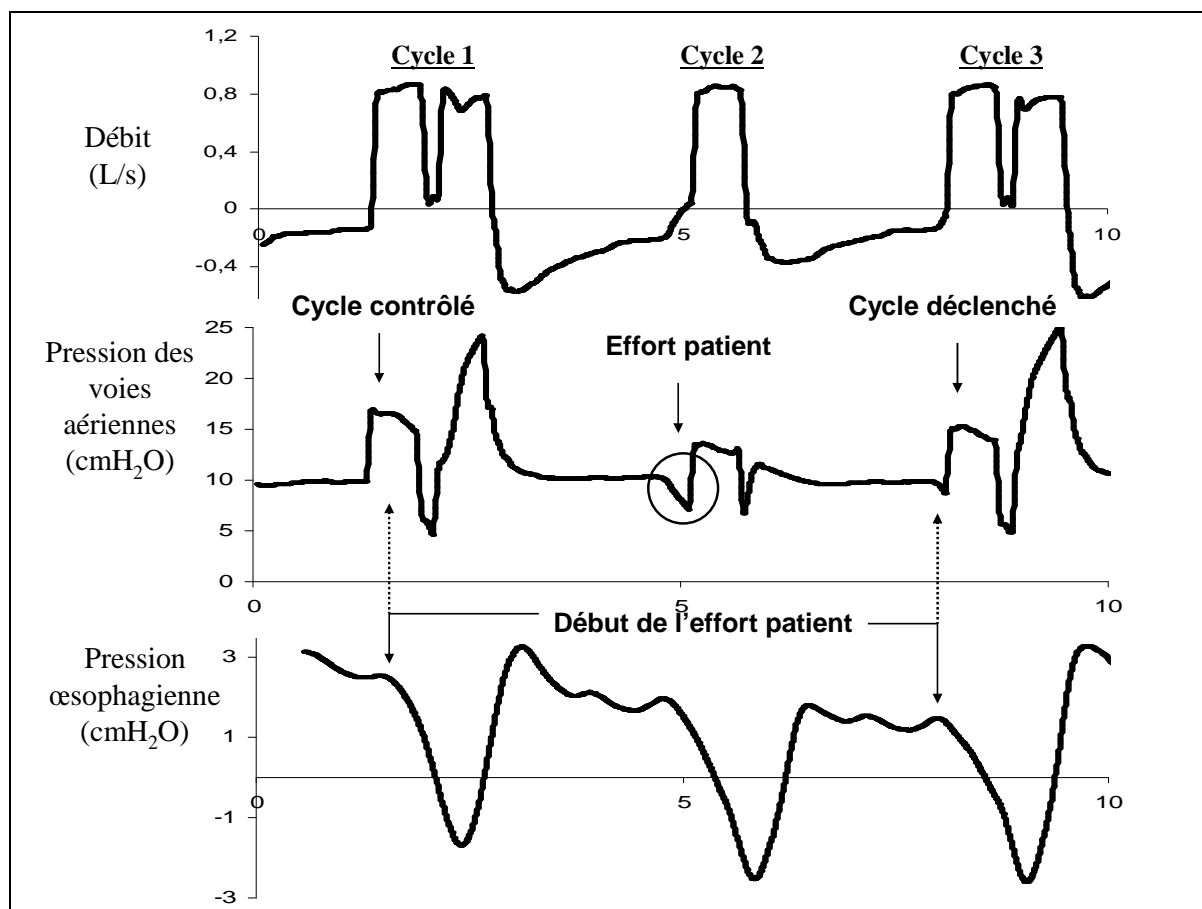


Figure 5 : Double-déclenchement : cycle spontané, contrôlé ou auto-déclenché ?

Signaux de débit, de pression des voies aériennes et de pression œsophagienne montrant des double-déclenchements définis par 2 cycles ventilateur séparés par un temps expiratoire très court ou inexistant.

Le cycle 1 est composé d'un 1^{er} cycle contrôlé suivi d'un 2^{ème} cycle assisté. L'effort du patient survient pendant le 1^{er} cycle contrôlé mais se prolonge ensuite et déclenche un 2^{ème} cycle. La pression de pic du 2^{ème} cycle augmente à la fin de l'effort inspiratoire mais également parce que les deux volumes courants sont délivrés sans expiration. Le cycle 3 est un double-déclenchement composé de 2 cycles déclenchés par un seul et même effort du patient. La dépression à l'initiation du premier cycle est faible en raison d'un trigger très sensible.



5.3. Auto-déclenchements (Figures 6 et 7)

Les auto-déclenchements sont des cycles délivrés par le ventilateur en l'absence d'effort du patient. Ils sont déclenchés par les oscillations cardiaques, une fuite ou la présence d'eau dans le circuit. Les auto-déclenchements surviennent généralement quand le trigger inspiratoire est trop sensible. Imanaka et al. ont observé de nombreux auto-déclenchements déclenchés par les battements hyperdynamiques du cœur après chirurgie cardiaque [43]. Comme ils surviennent sans effort, ils peuvent provoquer un inconfort et une résistance du patient face au ventilateur. Quelque soit le mode ventilatoire, il n'y a pas de dépression à l'initiation du cycle. Cependant, les triggers sont de plus en plus sensibles et la dépression peut être difficile à distinguer malgré un effort réel : cet élément a donc une faible valeur diagnostique. Selon le mode ventilatoire, on peut observer soit une augmentation brutale de la pression des voies aériennes en VAC, soit un cycle court avec un faible débit en AI. Le débit d'insufflation est normalement d'autant plus élevé que l'effort est important en AI ; puisqu'il n'y a pas d'effort, le débit est alors plus faible que lors des autres cycles déclenchés. Chez le patient paralysé ou lourdement sédaté en ventilation contrôlée, la fréquence ventilatoire devient supérieure à celle réglée sur le ventilateur, provoquant une hyperventilation et une alcalose respiratoire.

Figure 6 : Illustration des auto-déclenchements

Signaux de débit, de pression des voies aériennes et de pression œsophagienne montrant un auto-déclenchement survenant en ventilation assistée contrôlée (VAC).

Il n'y a pas de dépression des voies aériennes à l'initiation du cycle puisqu'il n'y a pas d'effort déclenchant et la fréquence respiratoire augmente de façon soudaine et persistante puisque les cycles auto-déclenchés s'ajoutent aux cycles assistés.

En VAC, il existe une augmentation de la pression des voies aériennes lors des auto-déclenchements. Sur la figure, les efforts sont intenses et provoquent une dépression des voies aériennes soutenue lors des cycles déclenchés alors que la pression des voies aériennes n'augmente brutalement que lors des auto-déclenchements.

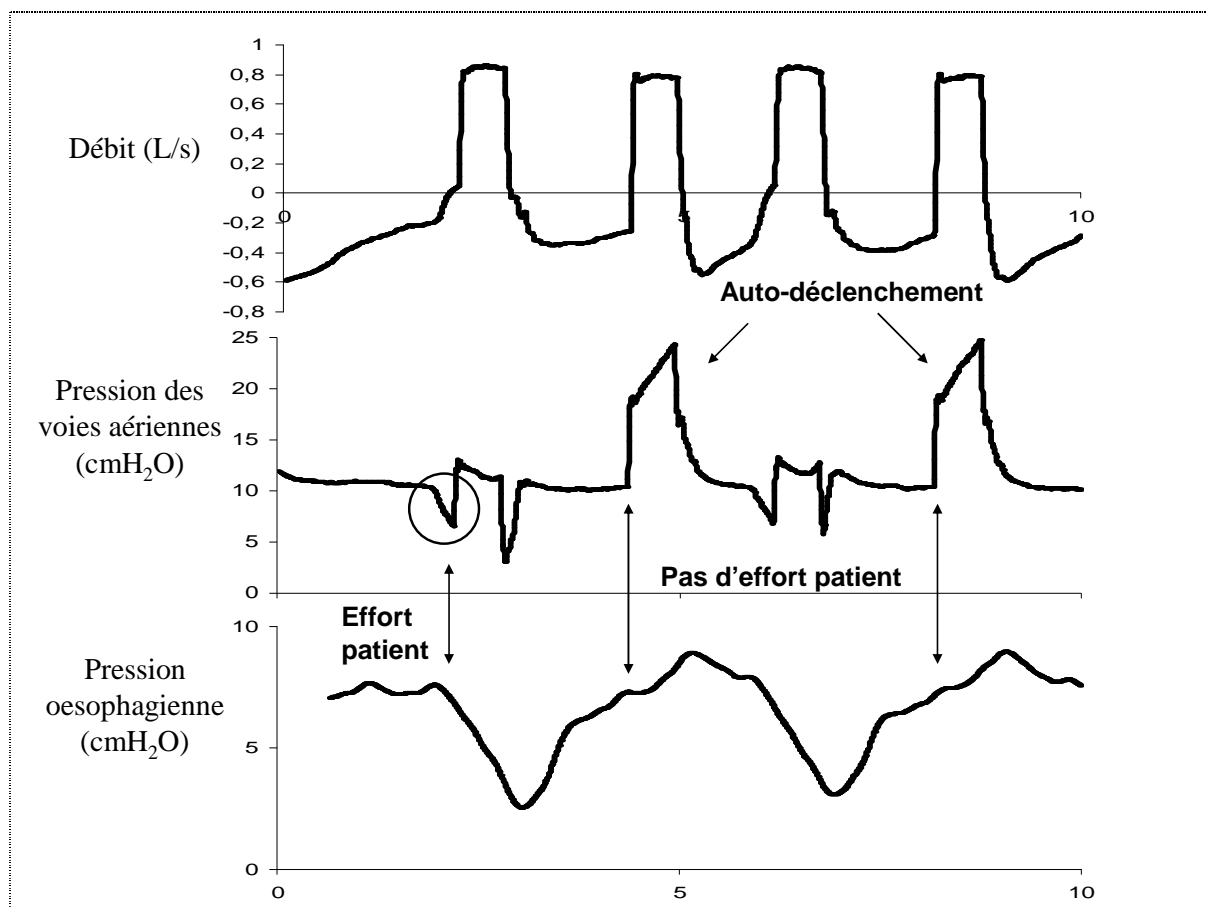
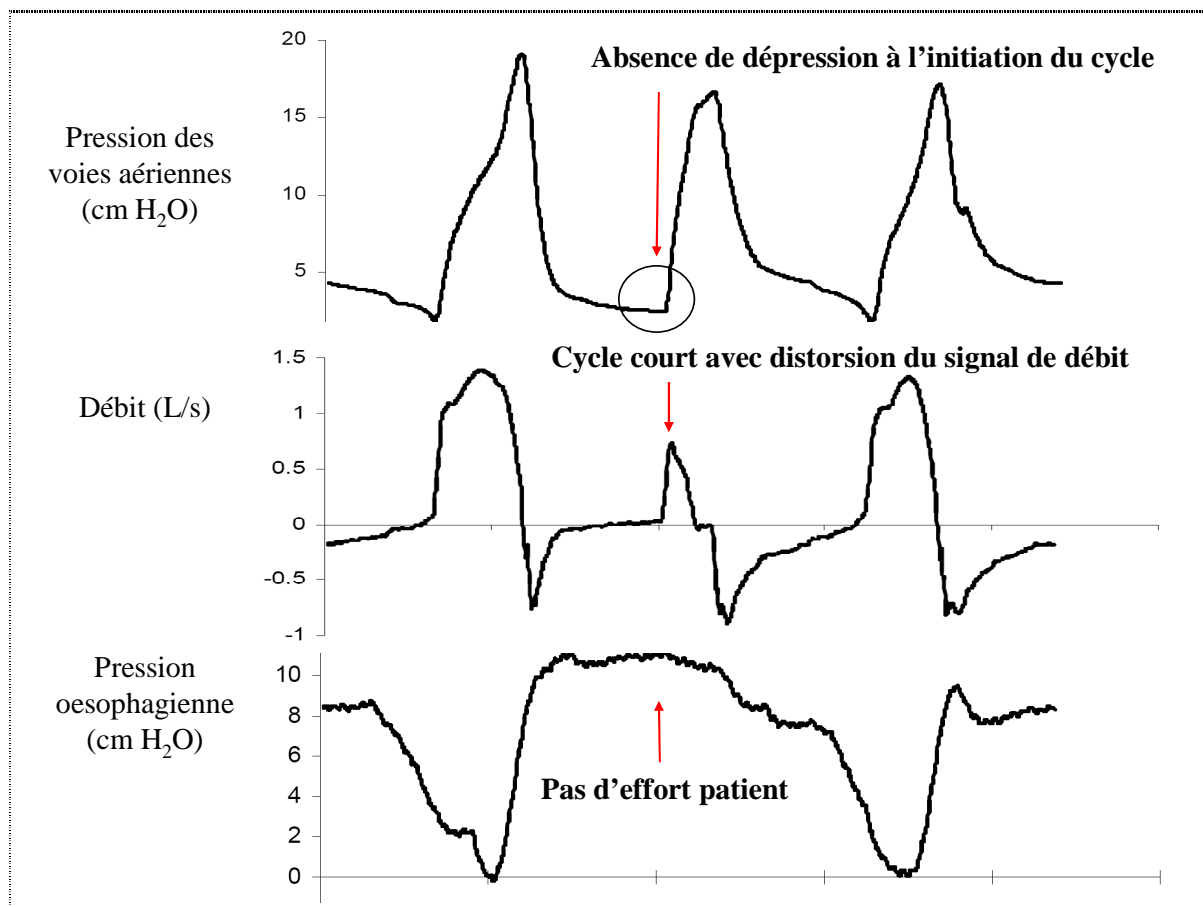


Figure 7 : Comment suspecter des auto-déclenchements en ventilation assistée

Signaux de débit, de pression des voies aériennes et de pression œsophagienne montrant un auto-déclenchement survenant en aide inspiratoire (AI).

Il n'y a pas de dépression des voies aériennes à l'initiation du cycle puisqu'il n'y a pas d'effort déclenchant. Il existe une soudaine et persistante augmentation de la fréquence respiratoire puisque les cycles auto-déclenchés s'ajoutent aux cycles assistés.

En AI, un auto-déclenchement est souvent un cycle court avec un débit maximal plus faible. Le débit maximal dépendant de l'intensité de l'effort, il est nettement réduit puisqu'il n'y a pas d'effort.



5.4. Cycles courts et Insufflations prolongées

Il n'existe pas de consensus pour définir une asynchronie en termes de décalage entre le temps inspiratoire du patient et le temps d'insufflation du ventilateur. De façon arbitraire et pour nous focaliser essentiellement sur les macro-asynchronies facilement visibles sur l'écran du ventilateur, nous avons défini une insufflation prolongée par une durée d'insufflation supérieure à 2 fois le temps d'insufflation moyen, et un cycle court par un temps d'insufflation inférieur à la moitié du temps d'insufflation moyen.

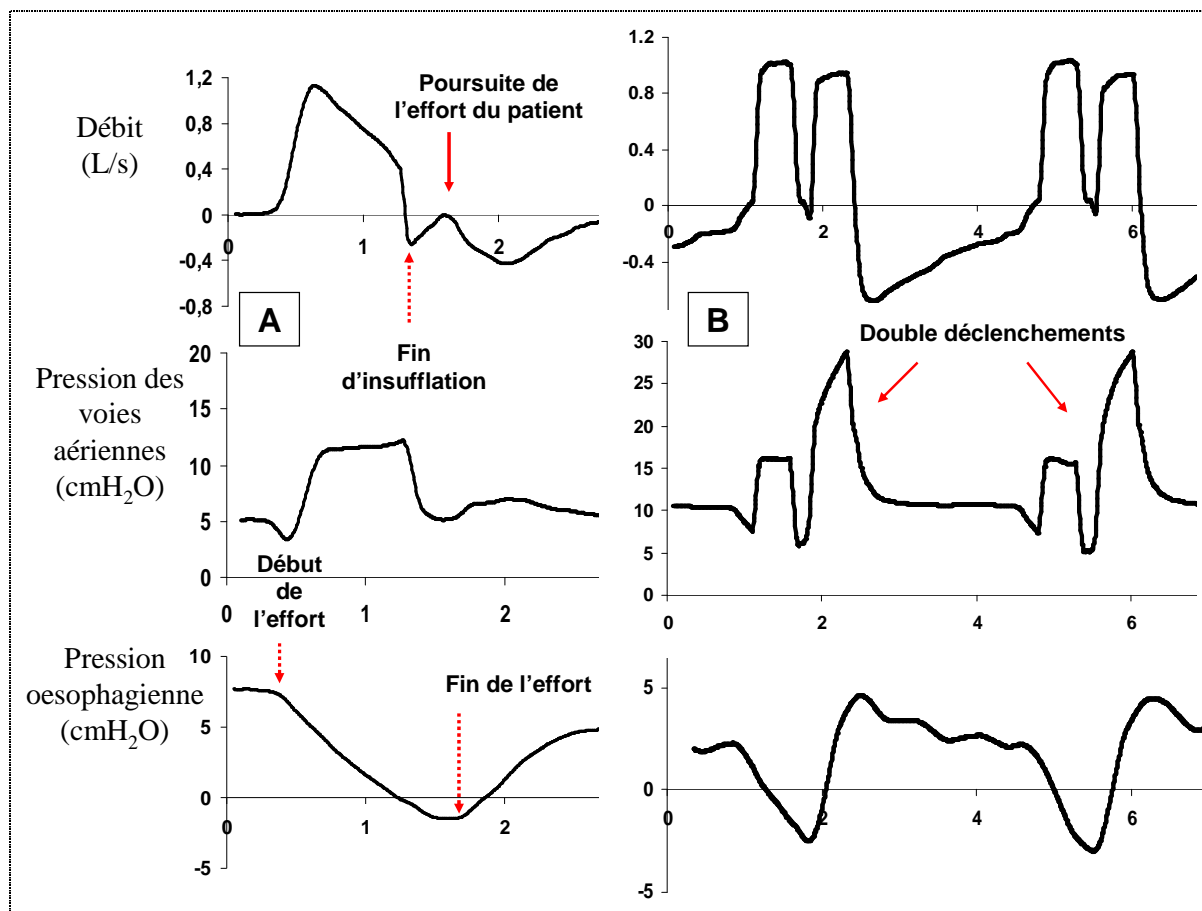
5.4.1. Cycles courts (Figure 8)

L'insufflation peut être insuffisante en volume et temps par rapport à l'inspiration neurale, et le ventilateur ouvre alors sa valve expiratoire alors que le patient continue son inspiration. Cette asynchronie produit un aspect caractéristique (Figure 9) qui peut survenir avec tous les modes ventilatoires, principalement chez des patients qui ont une demande ventilatoire élevée (dans les suites d'un SDRA par exemple). En AI, le débit initial peut être très élevé en raison de l'effort important. Le SDRA est caractérisé par une compliance très basse et une résistance souvent normale ou peu élevée. Dans ces conditions mécaniques, un faible débit permet de maintenir la pression de consigne en AI et le débit chute rapidement jusqu'au seuil de trigger expiratoire (Figure 11). Si ce seuil est trop élevé (soit en % soit en valeur absolue), l'expiration peut survenir avant la fin de l'inspiration complète. Le temps inspiratoire est réglable en VAC mais peut être relativement court notamment avec l'utilisation de petits volumes courants et de débits élevés. Si le temps inspiratoire physiologique du patient se prolonge encore, il peut même déclencher un double-déclenchement (Figure 8). En AI, un cycle court peut être un auto-déclenchement. En effet, le débit maximal est plus faible que les cycles normalement assistés puisqu'il n'y a pas d'effort déclenchant et l'inspiration n'est pas maintenue par le patient ce qui met rapidement fin à l'insufflation du ventilateur.

Figure 8 : Cycle court et doubles déclenchements

A gauche [A] : Signaux d'un patient ventilé en aide inspiratoire. L'effort inspiratoire du patient se prolonge au delà de l'insufflation et peut être détecté par une réascension caractéristique du débit à la phase initiale de l'expiration avec incurvation négative de la pression.

A droite [B] : Double-déclenchements qui correspondent à 2 cycles ventilateurs successifs déclenchés par un seul et même effort qui se prolonge au delà de l'insufflation.



5.4.2. Insufflations prolongées

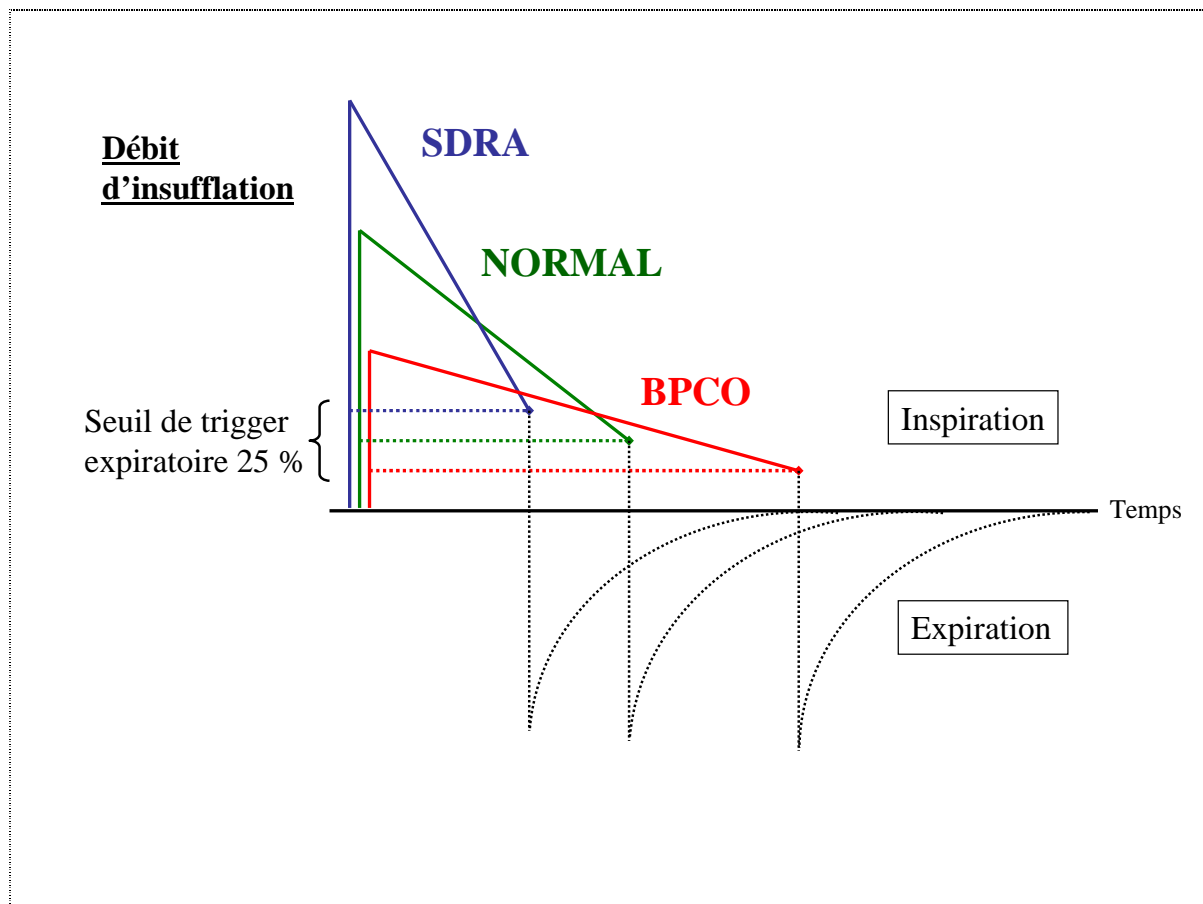
En AI, l'insufflation du ventilateur tend à se prolonger au delà du temps inspiratoire neural du patient [30]. Ce retard à l'expiration est encore plus marqué quand on utilise un niveau d'AI élevé, ou un seuil de trigger expiratoire trop bas, en particulier s'il est réglé en % du débit de pointe et que le débit est faible [42]. Ces insufflations prolongées peuvent induire de l'auto-PEP, notamment chez les patients BPCO, et peuvent s'associer à des efforts inefficaces [32]. L'insufflation se prolonge pendant le temps expiratoire neural du patient et peut être passive chez un patient qui fait de faibles efforts, ou bien le patient lutte contre le ventilateur et il débute une expiration active bien avant l'ouverture de la valve expiratoire du ventilateur. Ce phénomène peut être détecté par une brusque augmentation de pression en fin d'insufflation et correspond à une expiration active (le patient force contre le ventilateur qui bloque l'expiration) [38]. Cependant, un pic de pression en fin d'insufflation peut aussi survenir chez des patients qui font simplement de grands efforts inspiratoires comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

Figure 9: Durée de l'insufflation en AI

Figure illustrant le débit d'insufflation en aide inspiratoire (AI) dans trois conditions de mécanique respiratoire différentes: normal (en vert), syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA en bleu) et broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Pour un niveau d'AI donné, le débit de pointe est d'autant plus élevé que l'effort est important et que les résistances sont faibles. En cas de SDRA, l'effort est intense et les résistances sont normales donc le débit de pointe est élevé. En cas de BPCO, l'effort peut être intense mais les résistances sont élevées et le débit de pointe est réduit sauf si l'effort est très intense.

La pente de décroissance du débit dépend de la mécanique respiratoire. La chute est rapide si la compliance est basse (SDRA) alors qu'elle est plus lente si la compliance est élevée (BPCO). De plus, l'insufflation se termine quand le débit chute en dessous d'un certain % du débit de pointe. Pour un trigger expiratoire à 25 %, la valeur absolue (en L/min) est donc plus faible en cas de BPCO, ce qui explique que le temps d'insufflation soit bien plus long.



5.5. Pic de pression en fin d'insufflation

Un pic de pression en fin d'insufflation peut survenir lors d'une expiration active lorsque l'insufflation est prolongée ou simplement lors de la relaxation des muscles respiratoires lors d'un effort important [44]. Si l'effort est important alors la dépression alvéolaire est importante et le débit d'insufflation du ventilateur doit être élevé pour maintenir le niveau de pression réglé. Quand l'effort cesse brutalement, le ventilateur continue de délivrer un débit élevé et dépasse son objectif de pression [45]. Dans les deux cas (expiration active ou relaxation musculaire), le pic de pression permet de déterminer précisément la fin de l'inspiration du patient. Le pic de pression provoqué par une expiration active reflète une inspiration prolongée et pourrait être le témoin d'un niveau d'AI excessif qui prolonge l'insufflation. Au contraire, le pic de pression provoqué par la relaxation musculaire survient chez des patients qui font des grands efforts et pourrait être le témoin d'un niveau d'AI insuffisant. Dans ce cas, il n'y a pas véritablement d'insufflation prolongée et d'asynchronie de temps.

La pression dans les voies aériennes (P_{VA}) dépend de la pression alvéolaire (P_{ALV}) et des pressions résistives, qui dépendent elles-mêmes des résistances et du débit d'insufflation.

$P_{VA} = P_{ALV} + (Débit \times R_{RS})$ avec P_{VA} : Pression dans les voies aériennes ; P_{ALV} : Pression alvéolaire ; R_{RS} : Résistance du système respiratoire ; et $Débit = (P_{VA} - P_{ALV}) / R_{RS}$

En AI, le débit d'insufflation du ventilateur dépend de la différence entre la pression des voies aériennes et la pression alvéolaire. Le débit est donc maximal au début de l'insufflation puis il diminue lorsque la pression alvéolaire augmente. En cas d'efforts spontanés, la pression musculaire inspiratoire ($P_{MUS\ Inspi}$) réduit la pression alvéolaire en dessous de la pression de rétraction élastique. $P_{ALV} = P_{EL} - P_{MUS\ Inspi}$ ou $+ P_{MUS\ Expi}$ avec P_{EL} : Pression de rétraction élastique du système respiratoire ; P_{MUS} : Pression musculaire inspiratoire ou expiratoire.

Lors de l'inspiration, la pression musculaire inspiratoire abaisse la pression alvéolaire, et cette chute de pression alvéolaire est d'autant plus importante que l'effort est important. Le débit d'insufflation est élevé et le volume insufflé augmente progressivement la pression élastique donc la pression alvéolaire. Lorsque l'effort est faible (faible dépression musculaire inspiratoire) et le niveau d'AI élevé alors la pression la pression alvéolaire augmente rapidement après le trigger. Lorsque l'effort est important (forte dépression musculaire inspiratoire) et le niveau d'AI insuffisant alors la pression alvéolaire augmente peu et le débit d'insufflation reste élevé. A la fin de l'inspiration neurale, la pression musculaire chute brutalement ce qui augmente brutalement la pression alvéolaire et la pression dans les voies aériennes. Pour éviter le pic de pression dans les voies aériennes, le ventilateur devrait réduire instantanément son débit d'insufflation mais cette adaptation immédiate est souvent prise en défaut, surtout si les résistances sont faibles. Pour un volume donné, la pression alvéolaire augmente brutalement si la pression musculaire expiratoire augmente ou si la pression musculaire inspiratoire diminue brutalement.

Un pic de pression qui survient en fin d'insufflation peut donc être lié soit à une expiration active (augmentation de $P_{MUS\ Expi}$) soit à la relaxation musculaire lors d'un effort important (diminution de $P_{MUS\ Inspi}$). Dans le premier cas, il reflète une insufflation prolongée et correspond à une asynchronie de temps et un retard de cyclage qui survient principalement chez les patients obstructifs [46]. Dans le deuxième cas, il ne reflète pas un retard à l'expiration mais plutôt un effort important et une assistance ventilatoire insuffisante.

5.6. Asynchronies et « dose de ventilation » : surassistance / sous assistance

Parmi les asynchronies que nous venons de décrire, certaines sont favorisées par une assistance ventilatoire excessive (temps d'insufflation trop long ou volume courant excessif) alors que d'autres sont favorisées par une assistance ventilatoire insuffisante (temps d'insufflation trop court ou débit/volume insuffisant).

5.6.1. Surassistance ventilatoire: efforts inefficaces et pic de pression en fin d'insufflation (expiration active)

Quand l'assistance ventilatoire augmente en AI, le volume augmente et l'insufflation se prolonge dans le temps expiratoire favorisant la survenue d'efforts inefficaces qui sont d'autant plus fréquents que le niveau d'AI est élevé et que le volume courant augmente [33]. Les efforts inefficaces peuvent être observés avec tous les modes assistés (AI, VAC, VACI) quand l'assistance ventilatoire augmente au dessus d'un certain seuil [33]. L'insufflation prolongée est une asynchronie de temps qui résulte aussi d'une assistance ventilatoire excessive et qui peut être à l'origine d'une expiration active. L'augmentation du trigger expiratoire réduit le temps d'insufflation sans modifier le niveau d'AI mais réduit aussi le volume courant [47], et les insufflations prolongées sont des asynchronies de temps qui reflètent généralement une assistance ventilatoire excessive en volume et/ou en temps.

5.6.2. Sous assistance ventilatoire : cycle court, double-déclenchement, inadéquation de débit et pic de pression en fin d'insufflation (relaxation musculaire)

En AI, un cycle court peut être le témoin d'une assistance ventilatoire insuffisante. Il survient principalement chez des patients hypoxémiques qui ont une demande ventilatoire élevée. Si l'effort du patient est important, alors le débit d'insufflation maximal est élevé. Dans ce cas, le débit de fin d'insufflation aussi est élevé (trigger expiratoire en % du débit de pointe), et le

ventilateur risque d'ouvrir sa valve expiratoire avant la fin de l'inspiration du patient. Nous avons vu qu'un pic de pression en fin d'insufflation pouvait être soit le témoin d'une assistance ventilatoire excessive (expiration active), soit le témoin d'une assistance ventilatoire insuffisante et correspond simplement à la relaxation musculaire d'un effort important. L'évaluation de l'effort inspiratoire peut permettre de différencier les deux mécanismes.

En VAC, le temps inspiratoire est réglable et peut être très court avec l'utilisation de petits volumes courants. Les patients qui font des efforts importants peuvent alors provoquer des double-déclenchements si la demande ventilatoire est élevée, avec des efforts nettement plus longs que le temps d'insufflation du ventilateur. De plus, l'aspect concave de la pression lié à une dépressurisation du circuit, peut s'observer chez ces patients si le réglage de débit est insuffisant. Le débit d'insufflation est un réglage fondamental en VAC, qui influence le confort et la synchronisation patient-ventilateur. Un débit insuffisant augmente de façon significative le travail respiratoire, surtout chez les patients qui ont une demande ventilatoire élevée [48, 49]. Ce phénomène peut être dépisté grâce au signal de pression des voies aériennes qui montre une incurvation concave au début du cycle. Le débit est insuffisant par rapport à la demande et ne pressurise pas le circuit, du fait de la dépression pleurale importante du patient. Il ne s'agit pas à proprement parler d'une asynchronie de temps mais plutôt d'une inadéquation entre la demande et l'assistance.

5.6.3. Evaluation de l'effort inspiratoire en AI

L'examen clinique permet de mettre en évidence la contraction muscles respiratoires dits accessoires (notamment les sterno-cléido-mastoïdiens) qui s'activent cliniquement lorsque la charge inspiratoire augmente. La mesure de la pression d'occlusion ou $P_{0.1}$ est disponible sur la majorité des ventilateurs de réanimation. Le ventilateur mesure la dépression dans le circuit

lors d'une occlusion pendant les 100 premières millisecondes de l'inspiration. Il a été montré que cette dépression était bien corrélée au travail respiratoire généré par le patient [50, 51]. Chez des patients ventilés pour une détresse respiratoire avec une AI insuffisante, les valeurs peuvent dépasser 6 à 10 cm H₂O alors que l'augmentation du niveau d'AI réduit la P_{0,1} à des valeurs inférieure à 4 cm H₂O [52]. La P_{0,1} des patients capables de respirer spontanément au cours du sevrage est d'environ 2-3 cm H₂O avec un faible niveau d'AI [53]. Cette mesure reflète l'intensité de l'effort inspiratoire et peut permettre d'évaluer si l'assistance ventilatoire est suffisante. Une autre méthode pour évaluer le travail respiratoire en AI est la réalisation d'une occlusion en fin d'insufflation [54]. Plus la pression des voies aériennes augmente lors de l'occlusion et plus l'effort précédent était important. Comme le pic de pression observé en fin d'insufflation lors de la relaxation musculaire, cette augmentation de pression est proportionnelle à la force de contraction. En cas d'assistance ventilatoire excessive et de ventilation passive, aucune augmentation de pression ne survient lors d'une telle occlusion. Cette méthode pourrait permettre de différencier un pic de pression de fin d'insufflation lié à un effort important ou à une expiration active en cas de surassistance mais nécessite d'obtenir une réelle relaxation du patient.

Figure 10: Effort inspiratoire, PEP intrinsèque et pic de pression en fin d'insufflation

A gauche : L'insufflation du ventilateur (moment où le débit devient positif) survient très tardivement après le début de l'effort du patient (début de la dépression œsophagienne). Le patient doit vaincre une pression expiratoire positive (PEP) intrinsèque importante (ici, environ 8 cmH₂O) avant de pouvoir déclencher un cycle ventilateur. La fin de l'effort du patient survient très tôt après le déclenchement du cycle et l'insufflation du ventilateur est passive pendant le temps expiratoire neural du patient.

A droite : le pic de pression qui survient pendant l'insufflation du ventilateur correspond à la fin de l'effort du patient (relaxation musculaire).

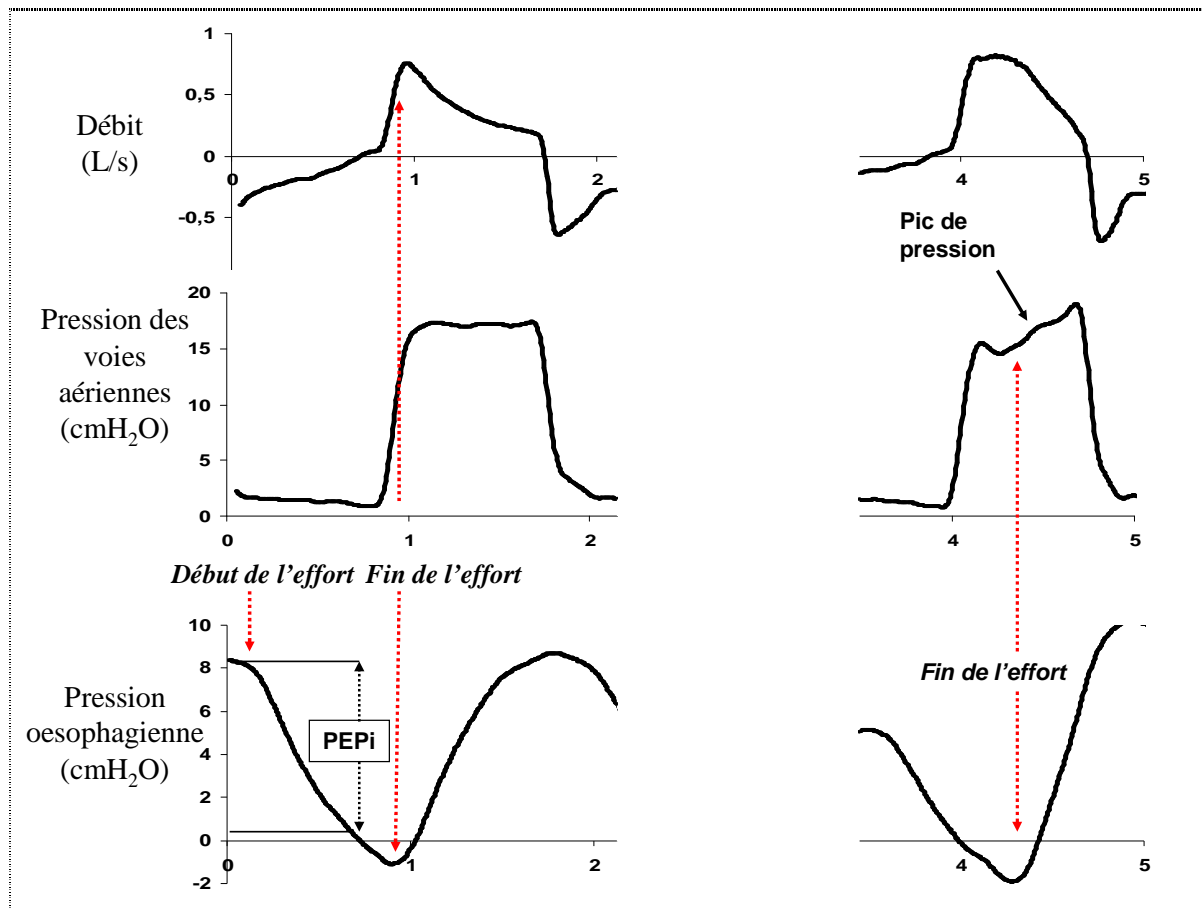
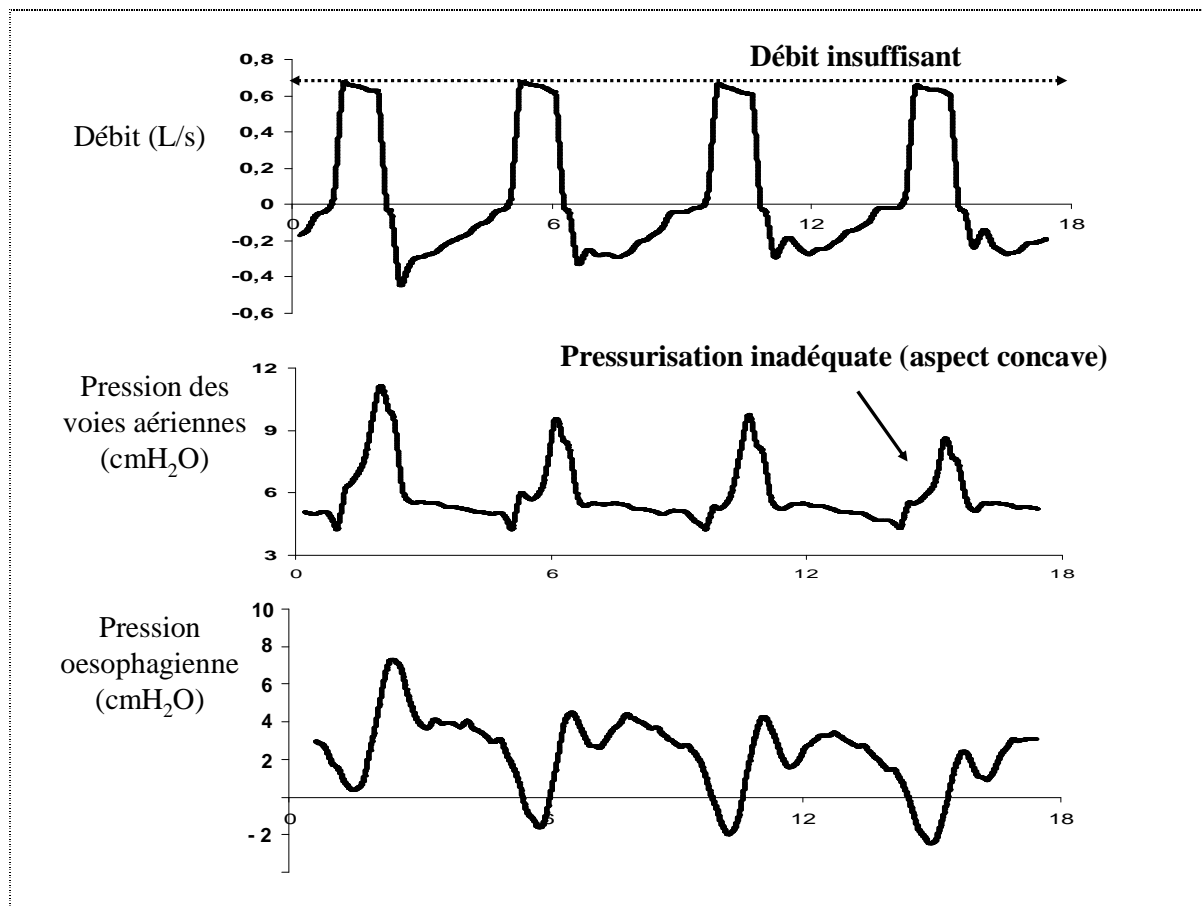


Figure 11: Illustration d'une inadéquation du débit par rapport à la demande en VAC

Le signal de pression des voies aériennes (au centre) montre une distorsion du signal caractérisée par un aspect concave. Le débit inspiratoire réglé sur le ventilateur est insuffisant ce qui provoque cette pressurisation insuffisante quand le patient génère des efforts importants.



6- INFLUENCE DE LA VENTILATION MÉCANIQUE ET DES ASYNCHRONIES SUR LE SOMMEIL

Jusqu'à ces dernières années, le sommeil a été très peu exploré en réanimation, en partie parce que les médicaments hypnotiques utilisés pour la sédation compliquent l'analyse précise des étapes du sommeil. Le sommeil physiologique est un état d'inconscience rapidement réversible. Au contraire, la sédation induit un sommeil non physiologique, qui va d'un état de sommeil superficiel jusqu'au coma pharmacologique, mais qui ne permet pas d'atteindre les phases réparatrices du sommeil physiologique. La différence entre sommeil et sédation constitue une limite majeure dans l'évaluation du sommeil en réanimation. En effet, certaines études enregistrent le sommeil des patients sous sédation, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats [55-58]. L'autre limitation vient du fait que l'analyse précise et objective du sommeil nécessite l'enregistrement de l'électroencéphalogramme (EEG) au cours d'une polysomnographie. Quand on compare le sommeil objectif (polysomnographie) ou subjectif (évalué par les infirmières), la quantité de sommeil évaluée par les infirmières est très supérieure à la polysomnographie [59, 60]. Les patients de réanimation semblent parfois dormir profondément alors que la polysomnographie ne montre que du sommeil superficiel non réparateur.

6.1. Sommeil physiologique

Le sommeil physiologique est réparti en plusieurs stades. Le sommeil léger (stade 1 et 2) qui représente plus de 50 % du sommeil total ; le sommeil lent profond (stade 3 et 4) qui représente 20 % du sommeil total ; et le sommeil REM (Rapid Eye Movement) ou sommeil paradoxal qui représente 25 % du sommeil total. Le sommeil profond et le sommeil paradoxal représentent les véritables phases réparatrices du sommeil. Le sommeil profond est réparateur

sur le plan physique et survient principalement pendant la première partie de la nuit. Le sommeil paradoxal est réparateur sur le plan psychique et survient principalement pendant la deuxième partie de la nuit. Une nuit comporte 4 à 5 cycles de sommeil d'environ 90 minutes. Chaque cycle de sommeil comporte tous les différents stades et se termine par une phase de sommeil paradoxal qui s'allonge au fur et à mesure des cycles. C'est pendant les phases de sommeil paradoxal qu'apparaissent les rêves. Cette phase est aussi caractérisée par des variations physiologiques importantes comme une respiration irrégulière, une variabilité du rythme cardiaque, de la pression artérielle, du tonus vagal et sympathique, et des altérations de la thermorégulation. Le sommeil peut être fragmenté par des épisodes d'éveils ou de micro-éveils (variations brutales de la fréquence à l'EEG d'une durée supérieure à trois secondes). L'horloge biologique qui régule le cycle veille-sommeil (rythme circadien) est sous la dépendance du noyau supra-chiasmatique de la glande pinéale qui sécrète la mélatonine. La lumière est le plus puissant régulateur de la mélatonine.

Les quatre éléments qui caractérisent le sommeil sont d'une part la quantité et d'autre part la qualité caractérisée par sa distribution (répartition du sommeil nocturne ou diurne), son architecture (% de chaque stade du sommeil et quantité de sommeil réparateur), et son niveau de fragmentation (nombre d'éveils et de micro-éveils par heure de sommeil).

6.2. Altérations du sommeil en réanimation

Peu d'études ont évalué le sommeil des patients ventilés en réanimation avec une polysomnographie. La quantité de sommeil peut être quasi normale [55, 61] mais la qualité du sommeil est toujours très altérée [55, 57, 61]. La distribution est très anormale avec une inversion du rythme nyctéméral, et près de la moitié du temps total de sommeil survient pendant la journée. Le sommeil est fragmenté par nombreux éveils ou micro-éveils et comprend très peu de sommeil profond réparateur ou de sommeil paradoxal, qui peut être

même inexistant. Les causes de perturbation du sommeil en réanimation ne sont pas bien connues. Le bruit et les soins pourraient être responsable de 25 à 30% des éveils et micro-éveils [57, 61] mais la cause reste inconnue dans plus de 70% des cas. D'autres facteurs comme la sédation [62], la ventilation mécanique et les asynchronies [56], la maladie sous-jacente [55, 63] ou la gravité [57] pourraient modifier la qualité du sommeil.

6.3. Influence de la ventilation mécanique sur le sommeil

L'impact de la ventilation mécanique sur le sommeil est cependant difficile à étudier en réanimation car les patients ventilés sont souvent sédatisés, et les hypnotiques provoquent un sommeil artificiel différent du sommeil physiologique [62, 64]. Chez ces patients, le sommeil peut être très pathologique et l'architecture du sommeil difficile à classifier compte tenu des ondes lentes fréquentes [55, 61]. Cependant, il est facile de détecter les éveils et micro-éveils et une étude a montré que le mode ventilatoire pouvait influencer la fragmentation du sommeil [56].

6.3.1. Apnées centrales

Il a été montré qu'une augmentation du niveau d'AI pouvait provoquer des micro-éveils secondaires à des apnées centrales [65]. Au cours du sommeil, la PCO_2 reste le principal stimulus de la ventilation, et une diminution de PCO_2 en dessous d'un certain seuil peut inhiber les centres respiratoires et provoquer des apnées centrales. Malgré une ventilation alvéolaire identique, la PCO_2 peut diminuer en raison d'une diminution des besoins métaboliques et ventilatoires au cours du sommeil physiologique. Avec les mêmes réglages ventilatoires, la PCO_2 peut chuter en dessous de la valeur seuil et provoquer des apnées centrales liées à l'hyperventilation. Le niveau d'assistance ventilatoire déterminé pendant la veille peut devenir excessif pendant le sommeil. Cette hyperventilation favorise les apnées

centrales et provoque de nombreux éveils et micro-éveils qui fragmentent et altèrent la qualité du sommeil. Parthasarathy et al. ont comparé l'effet des modes ventilatoires sur la fragmentation du sommeil chez 11 patients ventilés [56]. Ils ont observé que le sommeil était plus fragmenté en AI qu'en VAC. En effet, les apnées ne peuvent survenir en VAC si la fréquence minimale est suffisante, alors qu'elles étaient très fréquentes en AI, et directement responsables d'une augmentation du nombre d'éveils et de micro-éveils. L'addition d'un espace mort sur le circuit, ce qui correspond à une réduction de l'efficacité ventilatoire de l'AI, réduisait les apnées et la fragmentation du sommeil à la même valeur qu'en VAC. Ces résultats renforcent l'idée qu'un niveau d'AI excessif favorise les apnées liées à l'hyperventilation, et altère la qualité du sommeil. Même chez les patients qui présentent une bonne synchronisation patient-ventilateur pendant le sommeil, l'augmentation du niveau d'AI provoque une respiration périodique de type Cheyne-Stokes dans bon nombre de cas, et favorise aussi la fragmentation du sommeil [66]. Les apnées centrales ou la ventilation périodique de type Cheyne-Stokes surviennent préférentiellement chez les patients qui ont une insuffisance cardiaque sous-jacente [56, 67]. Une assistance ventilatoire excessive pendant le sommeil sera plus prône à favoriser des apnées centrales chez les patients insuffisants cardiaques [56] et des efforts inefficaces chez les patients BPCO [68].

6.3.2. Efforts inefficaces

Fanfulla et al. ont comparé l'effet de deux réglages ventilatoires en AI chez 9 patients ventilés en chronique pour une maladie neuromusculaire [69]. Le premier réglage était celui réglé par le clinicien tandis que le second réglage était ajusté avec la mesure de la pression œsophagienne (réglage physiologique basé sur l'effort), afin d'optimiser l'effort du patient. Le niveau d'AI et le niveau de PEP étaient globalement diminués, ce qui réduisait la PEP intrinsèque. Ce réglage physiologique diminuait les apnées mais surtout le nombre d'efforts

inefficaces, et améliorerait nettement aussi bien la quantité que la qualité du sommeil [69]. Avec le réglage physiologique, la durée du sommeil paradoxal était plus longue et le sommeil moins fragmenté. L'augmentation du sommeil paradoxal était directement corrélée à la réduction des efforts inefficaces, et montre l'impact des asynchronies sur la qualité du sommeil [69]. Dans une autre étude évaluant des patients obstructifs et ventilés au domicile, les mêmes auteurs montraient que le sommeil était un facteur favorisant les asynchronies, et que les efforts inefficaces étaient plus fréquents pendant le sommeil que pendant la veille [68].

7- INCIDENCE ET CONSÉQUENCES DES ASYNCHRONIES

Au contraire d'un simple retard à l'inspiration ou à l'expiration, les efforts inefficaces, double-déclenchements et auto-déclenchements sont des « macro-asynchronies » qui peuvent être facilement détectées par le clinicien en analysant les courbes du ventilateur. L'incidence des ces macro-asynchronies au cours de la ventilation assistée n'était pas du tout connue jusqu'à récemment. Une seule étude a évalué la fréquence des efforts inefficaces chez des patients admis pour un sevrage ventilatoire difficile dans une unité spécialisée [70]. Sur environ 200 patients analysés, plus de 10% présentaient des efforts inefficaces cliniquement détectables. La durée de ventilation de ces patients était plus longue et la réussite du sevrage moins fréquente [70]. En effet, seulement 3 patients sur 19 (16%) qui présentaient des efforts inefficaces étaient sevrés du ventilateur comparés aux 88 sur 155 (57%) dans le groupe sans asynchronies. Ces résultats montrent que des asynchronies fréquentes sont associées à un pronostic péjoratif. Soit elles sont le témoin d'une atteinte respiratoire plus sévère, soit elles sont favorisées par des réglages ventilatoires inadéquats. Cette question est fondamentale car dans le premier cas, les asynchronies reflètent simplement la gravité, alors que dans le second

cas, l'optimisation des réglages du ventilateur pourrait réduire l'incidence des asynchronies, et peut être faciliter le sevrage de la ventilation mécanique. Il est clair qu'une assistance ventilatoire insuffisante peut induire une suractivité des muscles respiratoires voire un épuisement même si ce ne sont pas de véritables asynchronies de temps inspiratoire (AI insuffisante et pic de pression ou inadéquation du débit en VAC). Les double-déclenchements peuvent aggraver le barotraumatisme, notamment s'ils surviennent chez un patient atteint de SDRA. La réduction du volume courant de 12 à 6 ml/kg réduit la mortalité au cours du SDRA [71]. Pour un volume courant de 6 ml/kg, le patient reçoit un volume double d'environ 12 ml/kg lors d'un double déclenchement, et aggrave les lésions pulmonaires induites par la ventilation. Lors d'une assistance ventilatoire insuffisante ou lorsque surviennent des double-déclenchements, le clinicien est souvent alerté par le patient qui semble inconfortable ou lutte contre le ventilateur. Cette situation est différente des efforts inefficaces qui peuvent survenir dans un contexte d'hyperventilation, et sans signes particuliers d'inconfort. En dehors des situations où la PEP intrinsèque est extrêmement élevée avec des efforts majeurs ou même des signes de détresse respiratoire, les efforts inefficaces surviennent le plus souvent dans une situation de baisse de la commande centrale et de ventilation « passive » en raison d'une « dose de ventilation » excessive.

Plusieurs mécanismes pourraient cependant expliquer l'influence des efforts inefficaces sur l'échec du sevrage de la ventilation. Les efforts inefficaces sont une dépense énergétique perdue par le diaphragme qui représente 10% à 50% de l'effort inspiratoire total [33, 39, 72], et qui pourrait malgré de faibles efforts avoir des effets négatifs sur les muscles respiratoires. Les contractions inefficaces des fibres musculaires du diaphragme sont des contractions non physiologiques (sans raccourcissement ou pliométriques) qui pourraient provoquer par elle-même des lésions du diaphragme [73, 74]. Les efforts inefficaces provoquent également des erreurs quant à l'évaluation du sevrage puisque la fréquence ventilatoire indiquée par le

ventilateur n'est pas la véritable fréquence respiratoire du patient [75]. Enfin les asynchronies sont associées à des altérations du sommeil [69, 76], et il existe une corrélation directe entre le nombre d'efforts inefficaces et le temps de sommeil paradoxal, qui est une des phases les plus réparatrices du sommeil [69]. Cependant, l'optimisation des réglages du ventilateur peut réduire l'incidence des asynchronies et améliorer la qualité du sommeil [69]. Une étape clinique importante consiste donc à déterminer si un réglage optimal du ventilateur peut réduire, voire éliminer les asynchronies, afin d'en évaluer l'impact sur la durée de ventilation et la réussite du sevrage.

DÉMARCHE SCIENTIFIQUE ET CONDUITE DE LA THÈSE

La thèse repose sur quatre études publiées entre 2006 et 2009.

Le 1^{er} travail (2006) a mis en évidence la fréquence des asynchronies patient-ventilateur au cours de la ventilation assistée. La durée de ventilation était plus longue et le sevrage plus difficile chez les patients qui présentaient des asynchronies fréquentes. Les efforts inefficaces étaient les asynchronies les plus fréquentes et nous avons précisé les facteurs favorisant, notamment les réglages ventilatoires et les facteurs liés au patient.

Le 2^{ème} travail (2008) avait pour but d'évaluer l'impact des réglages du ventilateur sur la fréquence des efforts inefficaces. Une assistance ventilatoire excessive était clairement un facteur favorisant. La réduction du niveau d'AI, afin d'obtenir un volume courant d'environ 6 ml/kg, était le réglage le plus efficace pour éliminer quasi-complètement les efforts inefficaces chez la majorité des patients.

Le 3^{ème} travail (2008) avait pour but de comparer les modes ventilatoires sur la qualité du sommeil et les asynchronies. Une des questions était de déterminer si un niveau d'AI réglé pendant la veille pouvait devenir excessif pendant le sommeil, et favoriser des efforts inefficaces et des apnées centrales. Aucune différence n'était trouvée suggérant que le plus important n'est pas le mode ventilatoire mais le réglage du ventilateur qui doit éviter les périodes de surassistance.

Le 4^{ème} travail (2009) a comparé les performances de tous les ventilateurs disponibles en réanimation. Le délai entre l'inspiration du patient et l'insufflation du ventilateur dépend de la performance du trigger et de la capacité de pressurisation en AI. Un plateau technologique a probablement été atteint et les meilleurs ventilateurs ne progressent plus. Cependant, certains présentaient des défaillances techniques qui peuvent altérer de façon significative les interactions patient-ventilateur.

MÉTHODES

Tous nos travaux ont été réalisés au sein du groupe de recherche en réanimation respiratoire (GRRR) dirigé par le Pr. Laurent Brochard, attaché à l'unité INSERM U955 (équipe 13) et à l'université Paris EST de Créteil. L'unité de recherche est située dans le service de réanimation médicale de l'hôpital Henri Mondor à Créteil, et tous les patients inclus dans les études cliniques étaient hospitalisés dans ce service.

L'unité est constituée de 2 ingénieurs qui soutiennent également un doctorat de science en 2010 (Aissam Lyazidi et Fabrice Galia) et d'au moins 2 médecins dont 1 MASTER et 1 « FELLOW » international. A partir de la fin 2004, l'unité a développé une collaboration avec le Dr Xavier Drouot (Neurologue, MCU-PH à la faculté de Médecine de Créteil) et le Pr Marie-Pia d'Ortho, responsables des explorations du sommeil, ce qui nous a permis de développer cette thématique et de mener plusieurs études sur le sommeil des patients de réanimation.

1- DÉTECTION DES ASYNCHRONIES PATIENT-VENTILATEUR

Pour évaluer l'incidence des asynchronies patient-ventilateur au cours de la ventilation assistée (**Article N°1**), nous avons utilisé une méthode simple permettant d'étudier un grand nombre de patients. Les asynchronies étaient détectées de façon non invasive à partir du signal de débit et de pression des voies aériennes, enregistrés sur une période de 30 min. La pression des voies aériennes était mesurée au niveau de la sonde d'intubation par un capteur de pression (Validyne MP45, ± 100 cmH₂O ; Northridge, Californie, États-Unis). Le débit était mesuré par un pneumotachographe (Fleisch No.2, Lausanne, Suisse) et un capteur de pression différentielle (Validyne MP45, ± 2.5 cmH₂O). Tous les signaux étaient enregistrés en

temps réel avec une fréquence d'acquisition de 200 Hertz par un système d'acquisition convertisseur digital-analogique (MP100, Biopac systems, Goleta, Californie, États-Unis) puis analysés avec un logiciel spécialisé (Acqknowledge software, Biopac systems).

Nous avons sélectionnés les principales asynchronies qui sont facilement détectées par le clinicien sur l'écran du ventilateur. **Les efforts inefficaces** (Figure 1) étaient définis par une chute de pression (≥ 0.5 cmH₂O) avec une diminution simultanée du débit (en valeur absolue) sans déclenchement d'un cycle machine. **Les double-déclenchements** (Figures 4) étaient définis par 2 cycles séparés par un temps expiratoire très court (inférieur à la moitié du temps inspiratoire). **Les auto-déclenchements** (Figures 6 et 7) étaient définis par un cycle délivré par le ventilateur sans dépression à l'initiation du cycle. Un cycle court était défini par un temps d'insufflation inférieur à la moitié du temps inspiratoire moyen. Un cycle long était défini par un temps d'insufflation supérieur à 2 fois le temps inspiratoire moyen. Le temps inspiratoire était défini par le temps pendant lequel le débit est positif et le temps inspiratoire moyen était calculé sur 30 cycles.

2- MESURE DE L'EFFORT INSPIRATOIRE

Lors de l'optimisation des paramètres ventilatoires, nous avons mesuré l'effort inspiratoire des patients afin d'évaluer la dépense énergétique perdue par les efforts inefficaces et la dépense énergétique totale avec un réglage optimal (**Article N°2**).

La pression des voies aériennes était mesurée au niveau de la sonde d'intubation par un capteur de pression (Validyne MP45, ± 100 cmH₂O, Northridge, Californie, États-Unis). Le débit était mesuré par un pneumotachographe (Fleisch No.2, Lausanne, Suisse) et un capteur de pression différentielle (Validyne MP45, $\pm 2,5$ cmH₂O). Les pressions gastriques et œsophagiennes étaient mesurées par un cathéter à double lumière équipé de 2 ballonnets

(Marquat, Boissy Saint-Léger, France). Chaque ballonnet était gonflé avec 1 ml d'air et relié à un capteur de pression différentielle (Validyne MP45, ± 100 cmH₂O). Un test d'occlusion permettait de vérifier la bonne position du ballon œsophagien [77]. Tous les signaux étaient enregistrés en temps réel avec une fréquence d'acquisition de 200 Hertz par un système d'acquisition convertisseur digital-analogique (MP100, Biopac Systems, Goleta, Californie, États-Unis) puis analysés avec un logiciel spécialisé (Acqknowledge software, Biopac Systems).

Le mode respiratoire et la ventilation minute étaient calculés par l'intégration des signaux de débit et l'effort inspiratoire avec le produit pression-temps du signal de pression œsophagienne (PTP œsophagien). Le PTP correspond à la surface de la dépression œsophagienne entre le début de l'effort inspiratoire et la fin de l'inspiration, corrigée par la courbe de compliance du système respiratoire [78]. La PEP intrinsèque était évaluée par la dépression entre le début de la déflexion œsophagienne et le point de retour au zéro du débit après correction de la pression abdominale [40]. La PEP intrinsèque était extrapolée pendant les efforts inefficaces malgré l'absence de cycle, en mesurant la dépression œsophagienne maximale comme étant la PEP intrinsèque minimale. Nous avons mesuré le PTP par cycle et par minute, pour les efforts efficaces et les efforts inefficaces. Les efforts inefficaces étaient déterminés à partir du signal de pression œsophagienne. La fréquence des efforts inefficaces était exprimée par l'index d'asynchronie calculé comme le nombre d'efforts inefficaces divisé par la fréquence respiratoire totale incluant les cycles du ventilateur et les efforts inefficaces [70].

3- POLYSOMNOGRAPHIE ET SOMMEIL

La polysomnographie est la méthode de référence pour évaluer le sommeil. Nous avons réalisé une polysomnographie complète chez nos patients de réanimation afin d'évaluer l'impact de la ventilation sur la qualité de sommeil.

Deux bandes de pléthysmographie d'inductance (thorax et abdomen) étaient mise en place pour monitorer les efforts respiratoires du patient et la pression des voies aériennes était mesurée à la pièce en Y du ventilateur. Ces 2 signaux étaient enregistrés via le système d'acquisition de la polysomnographie (N7000 EMBLA polysomnography system Embla ResMed, Denver, Colorado, États-Unis). Le placement des électrodes pour l'enregistrement de l'électro-encéphalogramme (EEG) était réalisé selon les recommandations internationales [79]. Deux électro-oculogrammes (EOG) et 2 électromyogrammes (EMG) étaient utilisés pour déterminer les périodes de sommeil paradoxal (REM). L'EEG, EOG et EMG étaient amplifiés et enregistrés via un système d'acquisition. (N7000 EMBLA polysomnography system et le Somnologica 3 software, Embla ResMed, Denver, Colorado, États-Unis).

La lecture des enregistrements du sommeil était réalisée visuellement et manuellement par un neurologue spécialiste des explorations du sommeil non informé des conditions de l'étude (Dr Xavier Drouot). La classification des stades du sommeil était faite selon les critères de Rechtschaffen et Kales, et les critères de l'association américaine du sommeil [79-81]. Le diagnostic des apnées centrales était basé sur les recommandations internationales [81]. Les éveils et micro-éveils étaient considérés comme secondaires à une apnée s'ils survenaient dans les 3 cycles et/ou 15 secondes après l'évènement respiratoire [82, 83] (Figure 12). Les efforts inefficaces étaient définis par un effort inspiratoire détecté par les bandes de pléthysmographie avec une dépression simultanée sur le signal de pression des voies aériennes sans le déclenchement d'un cycle machine (Figure 13). Les éveils et micro-éveils

étaient considérés comme secondaires à des efforts inefficaces s'ils survenaient dans les 15 secondes après cette asynchronie. Le bruit était mesuré avec un décibel-mètre portable placé près des oreilles du patient (Quest. Technologies, Oconomowoc, Wisconsin, États-Unis). Les éveils et micro-éveils étaient considérés comme associés au bruit s'ils survenaient dans les 3 secondes après une augmentation brutale d'au moins 10 décibels [57, 61].

Figure 12 : Eveils et micro-éveils secondaires à des apnées centrales

De haut en bas : signaux EEG, pression des voies aériennes, pléthysmographie abdominale et thoracique. Deux apnées sont visibles sur le tracé de pression des voies aériennes et sont immédiatement suivies par un éveil ou un micro-éveil secondaire aux évènements respiratoires.

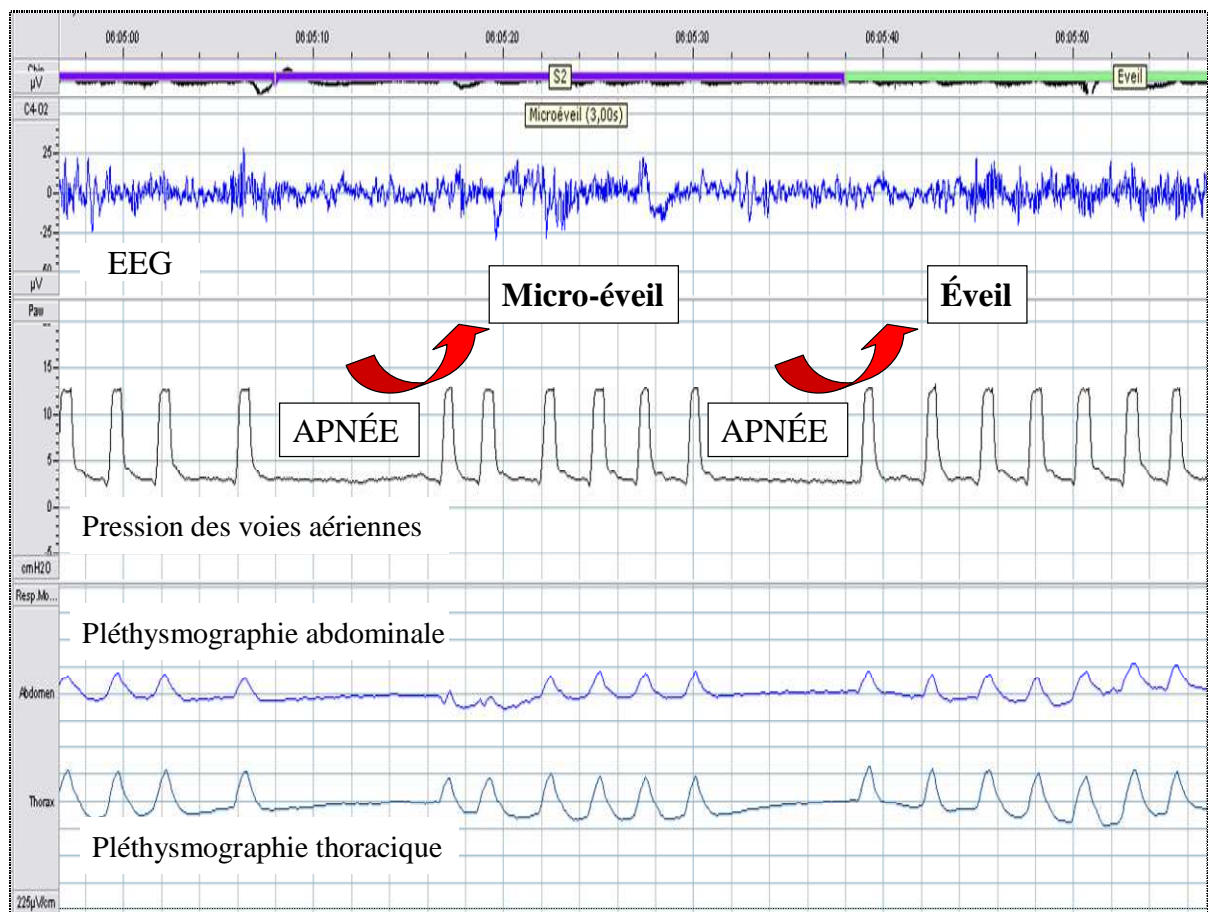
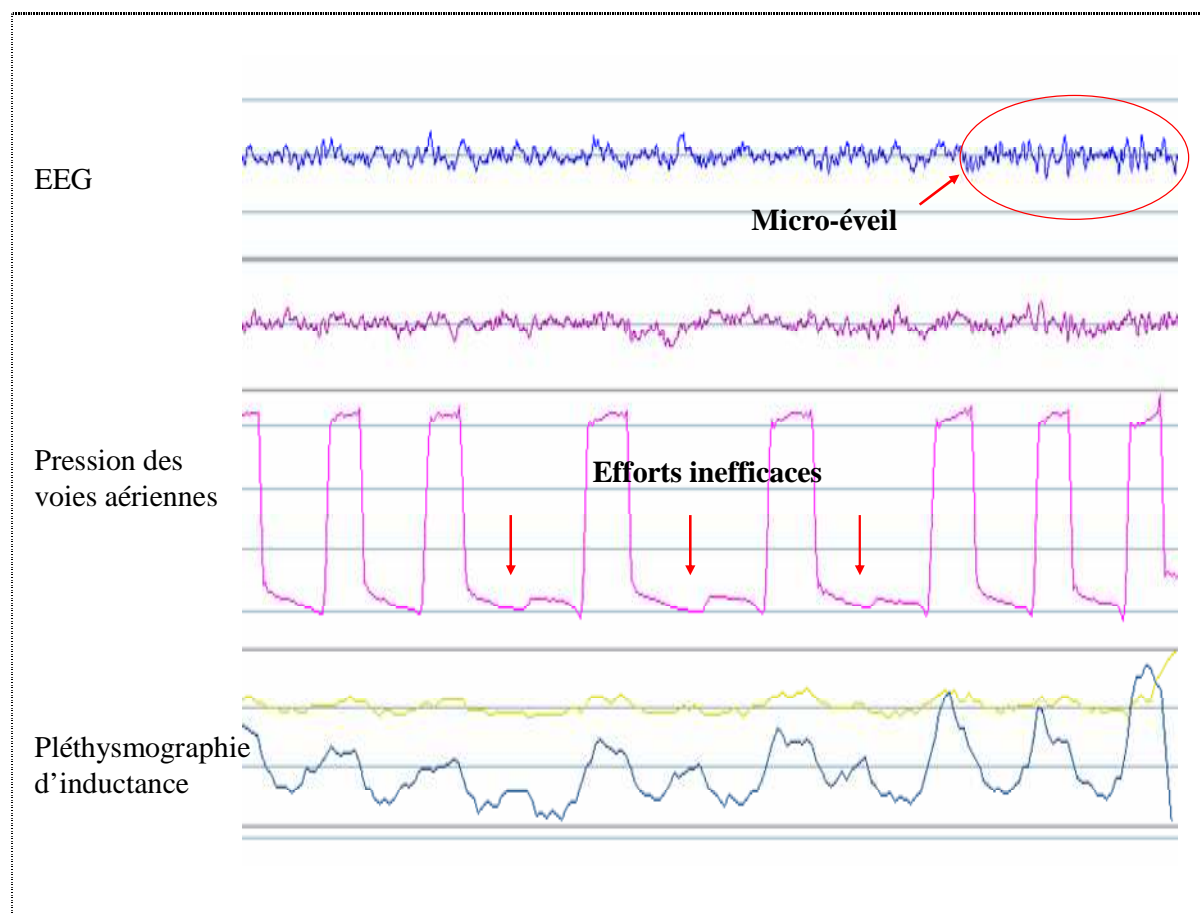


Figure 13 : Micro-éveil secondaire à des efforts inefficaces

De haut en bas : signal d'EEG, pression des voies aériennes et pléthysmographie d'inductance. Plusieurs efforts inefficaces peuvent être détectés par une dépression des voies aériennes et des mouvements respiratoires sur la bande de pléthysmographie thoracique sans cycle déclenché par le ventilateur. Ces efforts inefficaces sont immédiatement suivis par un micro-éveil (détecté sur le signal EEG) secondaire à ces asynchronies patient-ventilateur.



4- COMPARAISON DES VENTILATEURS SUR BANC D'ESSAI

Description du poumon test (Figure 14)

Tous les ventilateurs ont été testés sur un poumon test à 2 compartiments (ou soufflets) qui permet de simuler les efforts inspiratoires du patient (Training Test Lung: Michigan Instruments, Grand Rapids, Michigan, États-Unis). Le poumon test comporte 2 soufflets reliés par une petite pièce métallique rigide. Le premier soufflet (compartiment moteur) est connecté à un ventilateur moteur (PB 7200, Puritan-Bennett, Carlsbad, Californie, États-Unis), et le deuxième soufflet (compartiment test) est connecté au ventilateur en test. La pression positive insufflée par le ventilateur moteur dans le premier soufflet (compartiment moteur) entraîne le deuxième soufflet et provoque une pression négative. Cette pression négative générée dans le compartiment test patient est détectée comme un effort inspiratoire par le ventilateur en test. Ce sont les réglages du ventilateur moteur qui provoquent la dépression et déterminent la fréquence, l'intensité et la durée des efforts inspiratoires simulés. Un pneumotachographe (Fleisch No. 2) et un capteur de pression étaient placés entre le poumon et le ventilateur testé afin de mesurer les réponses aux différentes simulations. Le débit d'insufflation et le volume délivré par le ventilateur testé étaient mesurés via le pneumotachographe par un capteur de pression différentielle (Validyne MP45, ± 2.5 cmH₂O, Northridge, Californie, USA). La pression des voies aériennes était mesurée au plus près du ventilateur testé avec un autre capteur de pression (Validyne MP45, ± 80 cmH₂O). Tous les signaux étaient enregistrés en temps réel avec une fréquence d'acquisition de 200 Hertz puis convertis en signaux digitaux par un transformateur analogique (MP100; Biopac systems, Goleta, Californie, États-Unis). Tous les signaux étaient stockés dans un PC puis analysés avec un logiciel adapté (Acqknowledge software, Biopac systems).

Evaluation de la performance du trigger inspiratoire (Figure 15)

Nous avons utilisé 2 critères pour évaluer la performance du trigger :

1. Le délai de trigger (DT) en ms, défini par le temps entre le début de l'effort simulé du patient et le début de la pressurisation du ventilateur. Plus le délai est court et plus le ventilateur est performant. En réalité, la véritable réponse du ventilateur survient quelques ms avant la dépression maximale mais ce point est plus facile à déterminer et permet de comparer équitablement les différents ventilateurs.
2. Le délai inspiratoire (DI) en ms, défini par le temps pendant lequel la pression reste négative (ou en dessous de la pression initiale quand la PEP est utilisée). Le délai inspiratoire correspond au délai de trigger plus le délai de pressurisation (DP) entre la dépression maximale (ΔP) et le retour à la pression initiale. Le délai inspiratoire dépend donc de la performance du trigger et de la pressurisation.

Au début de l'effort inspiratoire, la pression des voies aériennes devient négative ou chute en dessous de la PEP jusqu'à la détection du trigger. Ensuite, la pression augmente progressivement et redevient positive ou supérieure à la PEP quand le débit délivré par le ventilateur devient supérieur au débit lié à l'effort inspiratoire. La phase initiale pendant laquelle la pression reste négative correspond à une charge inspiratoire alors que la phase pendant laquelle la pression devient positive correspond au début de prise en charge du travail respiratoire du patient.

Evaluation de la qualité de pressurisation en AI (Figure 16)

Pour évaluer la qualité de pressurisation, nous avons mesuré le produit pression-temps (PTP, $\text{cm H}_2\text{O}\cdot\text{s}$) qui correspond à la surface sous la courbe de pression (en dessous et au dessus de la PEP) pendant les premières 0.3 s après le début de l'effort simulé (Figure 3). Le PTP représente la quantité d'assistance ventilatoire reçue par le patient pendant la phase initiale de

l'effort et reflète la performance de la pressurisation initiale y compris la performance du trigger [23]. Plus le PTP est élevé et plus la pressurisation est performante. Le PTP est un bon index de pressurisation car l'effort, souvent débuté avant le déclenchement du cycle, est maximal dans la partie précoce du cycle [49] et la phase de trigger représente un faible pourcentage de l'effort inspiratoire (environ 10 à 15%) dans la période toute initiale du cycle (50 à 80 ms alors que la pressurisation est mesurée après 300 ms) [22].

La précision de la pression délivrée par le ventilateur était évaluée en mesurant la véritable pression délivrée aux différents niveaux d'AI réglés (5, 10, 15 et 20 cmH₂O).

Résistance expiratoire

Pour évaluer la résistance générée par la valve expiratoire, nous avons mesuré le volume expiré à différents temps expiratoires après la fin de l'insufflation d'un volume courant réglé. Les ventilateurs étaient testés en volume contrôlé avec un volume courant de 500 ml, un débit de 30 L/min et un temps d'insufflation de 1 s. Les ventilateurs étaient connectés à un ballon test 190 (Maquet, Solna, Suède) caractérisé par une résistance de 20 cmH₂O/(L·s⁻¹). La résistance expiratoire était évaluée par la mesure du volume trappé (non expiré) à 0,7 et 1,4 s après la fin de l'insufflation. Plus la résistance est faible (faible volume trappé) et plus le ventilateur est performant sur cet indice.

Figure 14 : Description du poumon test

Poumon test à 2 compartiments. Le ventilateur moteur (réglé en VAC) insuffle une pression positive dans le 1^{er} compartiment qui entraîne et génère une pression négative dans le 2^{ème} compartiment relié au ventilateur en test (réglé en AI). La pression négative dans le compartiment test simule un effort et on enregistre la réponse et les performances du ventilateur testé. Les réglages du ventilateur moteur permettent de modifier l'intensité de l'effort simulé.

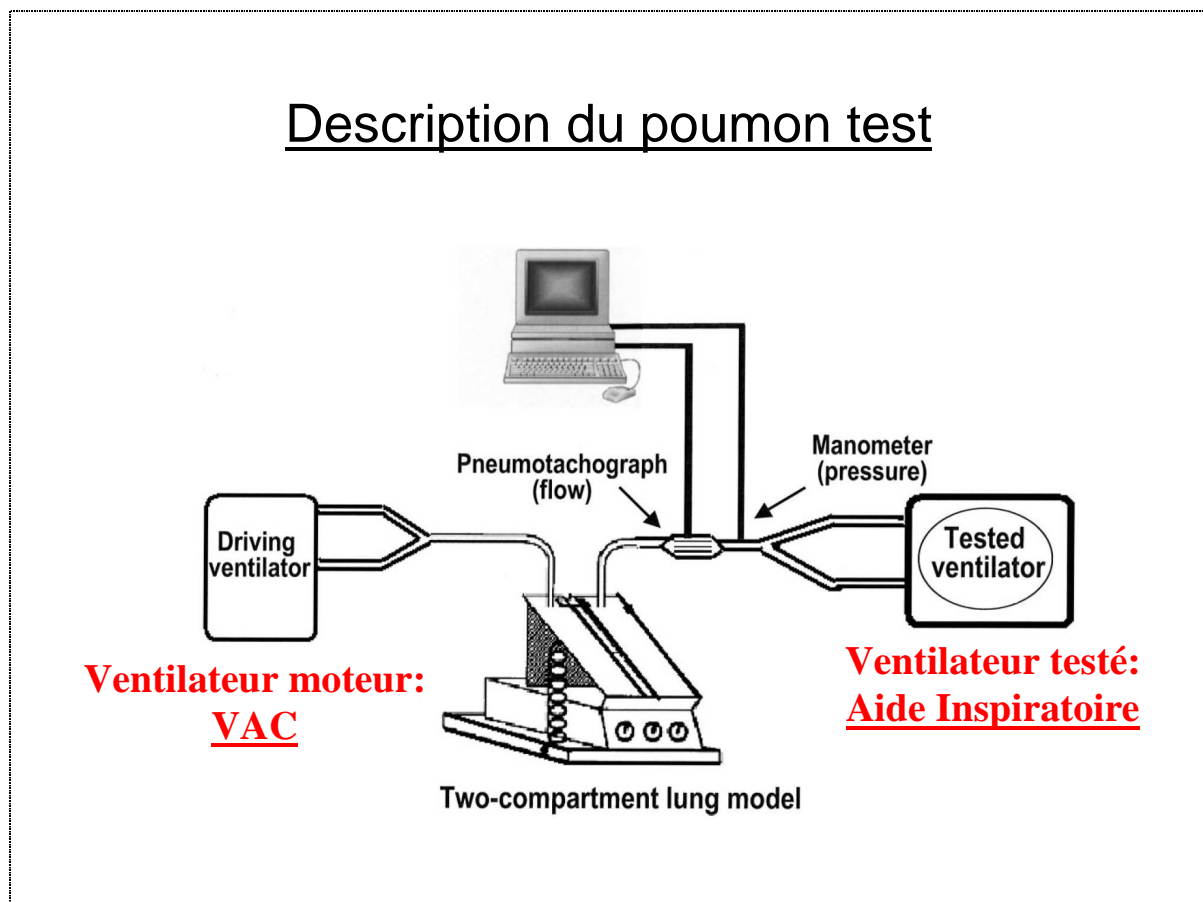


Figure 15 : Evaluation du trigger inspiratoire

Signal de pression qui montre le temps de réponse du ventilateur lors d'un cycle assisté en AI. Il existe un délai de trigger (DT) entre le début de l'effort et la dépression maximale (ΔP), puis un délai pour que la pression devienne positive (DP). Le temps de réponse représente le temps pendant lequel la pression reste négative (DI). Le trigger est d'autant plus performant (sensible) que le delta Trigger est court et que le delta P est faible.

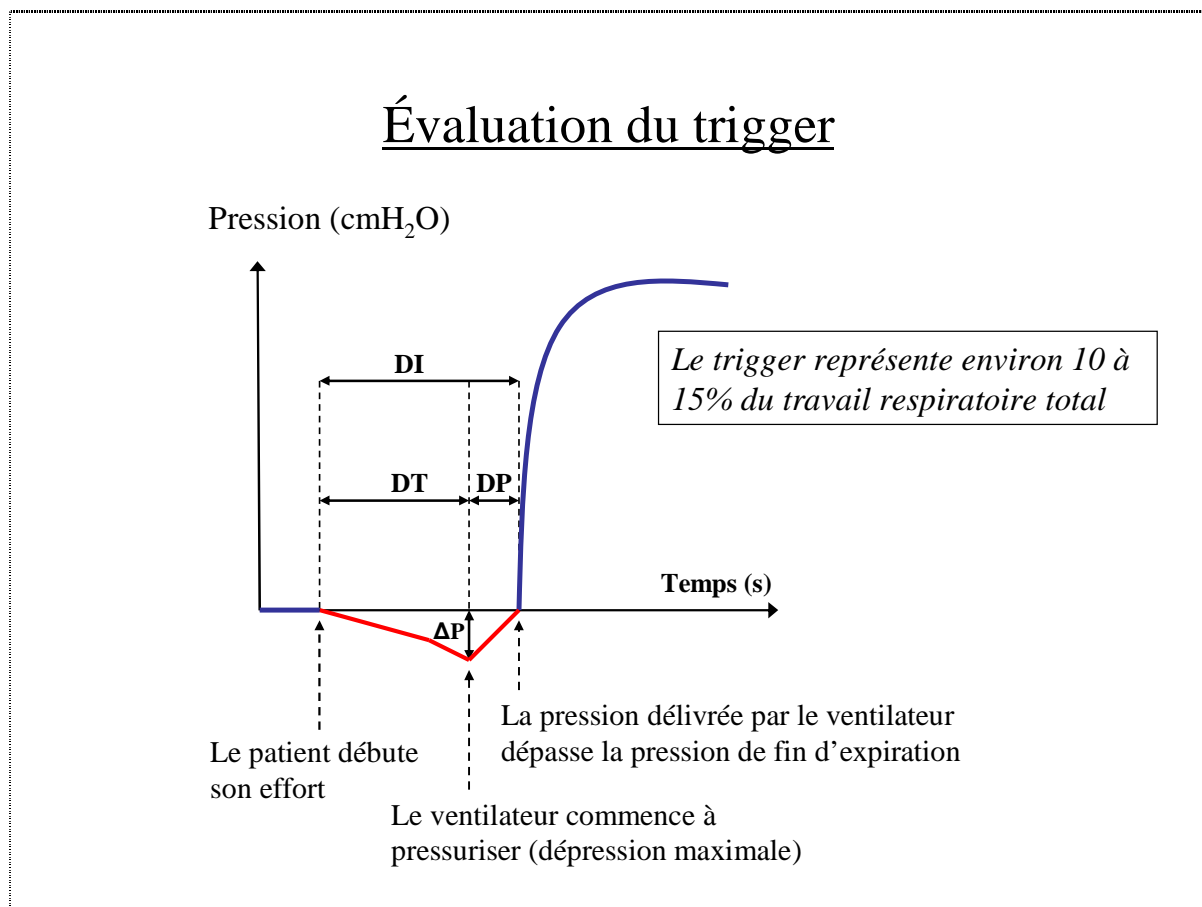
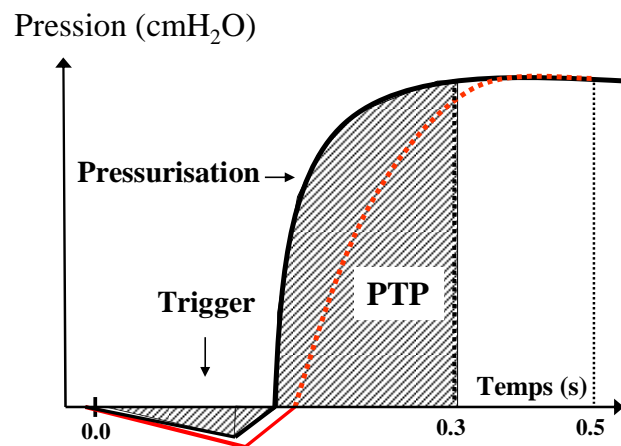


Figure 16 : Evaluation de la pressurisation en AI

Signal de pression en fonction du temps. Le calcul de l'intégrale du signal de pression en fonction du temps (PTP) représente la quantité d'assistance reçue par le patient (partie hachurée), et donc la qualité de la pressurisation. Plus la valeur est élevée, et plus la pressurisation du ventilateur est performante. Le signal de pression en rouge représente un ventilateur moins performant qui délivre une assistance insuffisante.

Évaluation de la Pressurisation



RÉSULTATS ET DISCUSSION DES ÉTUDES

ARTICLE N°1: Intensive Care Medicine 2006; 32:1515-1522

INCIDENCE DES ASYNCHRONIES PATIENT-VENTILATEUR AU COURS DE LA VENTILATION ASSISTÉE

L'incidence de ces asynchronies patient-ventilateur au cours de la ventilation assistée est inconnue. Une seule étude a évalué l'incidence des efforts inefficaces au cours du sevrage de la ventilation mécanique. Les auteurs ont trouvé que plus de 10% des patients admis dans un centre de sevrage présentaient des efforts inefficaces en ventilation assistée [70]. Chez ces patients, le sevrage était plus difficile, la réussite du sevrage était moins fréquente et plus de patients n'étaient jamais déventilés. L'identification des facteurs associés aux asynchronies pourrait permettre de mieux régler les paramètres ventilatoires et d'améliorer la synchronisation patient-ventilateur. Le but de notre étude était de déterminer de façon prospective l'incidence des asynchronies qui surviennent au cours de la ventilation assistée, et d'identifier les caractéristiques du patient et les paramètres ventilatoires associés aux asynchronies fréquentes. Nous avons utilisé une méthode simple et non invasive pour détecter les asynchronies, basée sur l'analyse du signal de débit et de pression des voies aériennes. Nous nous sommes focalisés uniquement sur les macro-asynchronies (efforts inefficaces, double-déclenchements et auto-déclenchements) qui peuvent être facilement détectées avec les courbes affichées sur l'écran du ventilateur. Les patients étaient étudiés sur une période de 30 minutes dès qu'ils déclenchaient tous les cycles du ventilateur (en AI ou en VAC). Plus de 60 patients consécutifs ont été étudiés et nous avons observé que près d'un quart d'entre eux

présentaient des asynchronies fréquentes. Les efforts inefficaces (asynchronies les plus fréquentes) survenaient aussi bien en AI qu'en VAC mais préférentiellement chez les patient atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

MÉTHODES

Patients étudiés

Tous les patients ventilés plus de 24 h étaient suivis et inclus dès qu'ils déclenchaient tous les cycles du ventilateur en VAC ou en AI. Les critères de non inclusion étaient le choc ou l'agitation au moment de la période d'inclusion. Dans notre unité de réanimation, les patients ventilés en VAC sont passés en AI aussitôt qu'ils sont réveillés et capables de déclencher le ventilateur. Seuls les patients les plus sévères avec une $FiO_2 > 70\%$ ou en coma persistant sont gardés en VAC. En AI, le niveau d'assistance est ajusté pour obtenir un volume courant d'environ 6-8 ml/kg et une fréquence respiratoire $< 30/\text{min}$. En VAC, le volume courant est réglé pour un volume courant de 6-8 ml/kg avec un débit constant de 60 L/min, sans pause inspiratoire, ce qui donne un temps d'insufflation relativement courts. Au moment de l'étude, les patients étaient ventilés avec plusieurs types de ventilateurs: Evita 2, Evita 4 (Dräger, Allemagne); Puritan Bennett 840 (Tyco, Etat unis d'Amérique); Vela, T. Bird, Bird 8400 (Viasys, Etat unis d'Amérique).

Détection des asynchronies patient-ventilateur

La détection des asynchronies était uniquement basée sur l'analyse des signaux de débit et de pression (voir le chapitre méthodes). Nous avons d'abord évalué la validité de cette méthode en utilisant les signaux de pression œsophagienne enregistrés dans une autre étude [84]. Nous avons comparé en aveugle le nombre d'asynchronies détectées uniquement avec le débit et la

pression des voies aériennes versus le signal de pression œsophagienne. Puis nous avons évalué la reproductibilité de la méthode en comparant en aveugle l'analyse de tous les enregistrements par deux observateurs indépendants.

Pour compter tous les événements, nous avons utilisé un index d'asynchronie déjà utilisé dans une autre étude [70]. Cet index est défini par le nombre d'asynchronies divisé par la fréquence respiratoire totale incluant le nombre de cycles délivrés par le ventilateur (déclenchés ou non) et le nombre d'efforts inefficaces.

RÉSULTATS

Validation de la méthode de détection des asynchronies

A partir de 11 enregistrements avec un signal de pression œsophagienne (4 avec un index d'asynchronies $\geq 10\%$), le nombre d'asynchronies détectées avec ce signal était parfaitement corrélé aux nombre d'asynchronies détectées uniquement avec le débit et la pression des voies aériennes ($n=11$, $Rho=0.99$, $p<0.01$). A partir des 62 enregistrements de notre étude, le nombre d'asynchronies était parfaitement corrélé entre les deux observateurs indépendants ($n=62$, $Rho=0.94$, $p<0.01$), ce qui indique une bonne reproductibilité de la méthode. Le test de kappa qui compare la capacité des deux observateurs à détecter les patients avec un index d'asynchronies supérieur à 10% montrait une très bonne corrélation avec une valeur de kappa de 0.96 ($p<0.01$). Il avait déjà été suggéré qu'il était possible de détecter les efforts inefficaces uniquement à partir du débit et de la pression des voies aériennes [35]. Nos résultats confirment la validité et la reproductibilité de cette méthode.

Population étudiée

Sur une période de 21 semaines, 143 patients étaient sous ventilation mécanique invasive dans

notre unité. Parmi eux, 22 étaient ventilés moins de 24 heures et 53 n'étaient jamais en ventilation assistée (décès ou transfert). Seulement 6 patients sur les 68 restants n'ont pas pu être enregistrés. Les caractéristiques des 62 patients étudiés sont résumées dans le tableau 1 de l'article (page 63). Au moment de l'étude, 11 patients étaient ventilés en VAC (18%) et 51 en AI (82%). Le temps d'insufflation (médiane) était plus court en VAC qu'en AI (0.60 [0.55-0.78] secondes versus 0.90 [0.70-1.10], $p < 0.01$). Les patients en VAC avaient une fréquence respiratoire plus élevée (32 [29-37] cycles/min versus 23 [17-30], $p < 0.01$), un score de Ramsay plus élevé (6 [3.5-6] versus 3 [2-4], $p < 0.01$), une durée de ventilation plus longue (20 [14-33] jours versus 8 jours [4-24], $p = 0.03$), et une mortalité plus élevée (91% versus 24%, $p < 0.01$).

Incidence des asynchronies

L'index d'asynchronies (en médiane) était de 2,1% [0.7-8.6]. Quinze patients (24%) avaient un index d'asynchronies $\geq 10\%$, avec une médiane 26% [18-37]. Les efforts inefficaces et les double-déclenchements représentaient plus de 98% des asynchronies (85% pour les efforts inefficaces et 13% pour les double-déclenchements). Parmi les efforts inefficaces, 78% survenaient pendant l'expiration et 7% pendant l'inspiration. Les auto-déclenchements, cycles courts et cycles prolongés comptaient chacun pour moins de 1% des événements respiratoires. Les asynchronies survenaient aussi bien en VAC qu'en AI. Les double-déclenchements étaient plus fréquents en VAC alors que la fréquence des efforts inefficaces n'était pas différente avec les deux modes (Tableau 2, page 65).

Facteurs associés aux asynchronies

Sur les 15 patients avec des asynchronies fréquentes (index d'asynchronies $\geq 10\%$), 11 avaient des efforts inefficaces fréquents ($\geq 10\%$ des efforts inspiratoires) et 4 avaient des double-

déclenchements fréquents (>1 par minute). Un autre patient avec un index d'asynchronies <10% présentait des double-déclenchements fréquents (Tableau 3, page 65).

Les facteurs associés avec des double-déclenchements fréquents étaient une hypoxémie plus sévère, le mode VAC, un temps inspiratoire plus court, une pression maximale plus élevée et un niveau de PEP plus élevé.

Les patients avec des efforts inefficaces fréquents étaient plus souvent des hommes, présentaient plus souvent une BPCO sous jacente, un taux de bicarbonates plus élevé et une alcalémie. La sévérité de la maladie (SAPS 2 à l'admission [85] et SOFA à l'inclusion [86]) était identique. Les paramètres ventilatoires associés avec des efforts inefficaces fréquents étaient un trigger inspiratoire moins sensible, un grand volume courant et un niveau d'AI plus élevé (Figure 4 de l'article). La fréquence respiratoire indiquée par le ventilateur était plus basse dans le groupe avec des efforts inefficaces fréquents mais la vraie fréquence respiratoire était identique dans les 2 groupes.

Pronostic (Tableau 4, page 66)

Les patients qui présentaient des asynchronies fréquentes avaient une durée de ventilation plus longue, plus souvent supérieure à 7 jours et plus de patients étaient trachéotomisés. La mortalité était identique. Parmi les 51 patients ventilés en AI, la durée de ventilation était plus longue chez les patients avec des asynchronies fréquentes (17 [8-40] jours versus 7 [3-20], $p=0.04$).

DISCUSSION

Dans notre étude, près d'un quart des patients qui déclenchaient le ventilateur présentaient des asynchronies fréquentes au cours de la ventilation assistée. Les efforts inefficaces et les double-déclenchements étaient les deux asynchronies les plus fréquentes. Les patients qui présentaient des efforts inefficaces fréquents étaient plus souvent en alcalose avec un niveau d'AI élevé et un grand volume courant, suggérant une assistance ventilatoire excessive. Les patients qui présentaient des double-déclenchements fréquents étaient plus hypoxémiques avec des pressions maximales et des PEP plus élevées, suggérant une atteinte respiratoire plus sévère. Alors que la durée de ventilation au moment de l'enregistrement était identique entre les patients avec et sans asynchronies, la durée de ventilation totale était plus longue et le risque de trachéotomie plus élevé chez ceux qui présentaient des asynchronies fréquentes, avec un taux supérieur à 10% des cycles respiratoires. Les asynchronies pourraient être soit en rapport avec une gravité supérieure, mais les scores de gravité étaient identiques (SAPS 2 – SOFA), soit favorisées par des réglages ventilatoires inadaptés.

Efforts inefficaces

Plusieurs études ont montré que la majorité des patients qui présentaient des asynchronies avaient une BPCO, mais que des efforts inefficaces pouvaient aussi survenir sans atteinte respiratoire [39, 70]. De la même façon, nous avons trouvé que la présence d'une BPCO était un facteur directement associé aux efforts inefficaces.

Nos résultats suggèrent que les patients qui présentaient de efforts inefficaces fréquents recevaient un niveau d'AI excessif. Les réglages du ventilateur potentiellement favorisant étaient un trigger moins sensible, un niveau d'AI plus élevé, un plus volume courant plus grand et un pH plus alcalin. Aussi bien le niveau d'AI que le volume courant étaient plus

élevés dans ce groupe ce qui suggère que la compliance dynamique était identique. Le pH et les bicarbonates étaient aussi plus élevés témoignant probablement d'une surassistance. Les bicarbonates sont généralement plus élevés chez les patients hypercapniques chroniques ou peuvent être favorisés par un traitement diurétique. L'alcalose peut déprimer la commande respiratoire centrale et favoriser les efforts inefficaces [87]. Les efforts inefficaces sont favorisés par une PEP intrinsèque qui survient lorsque les volumes courant sont excessifs et que l'insufflation du ventilateur se poursuit pendant le temps expiratoire neural du patient [30, 32, 34].

Un trigger inspiratoire moins sensible était associé à des efforts inefficaces plus fréquents. Nous n'avons utilisé que des trigger en débit qui sont connus pour se déclencher avec un effort plus faible [22], mais cet effort augmente quand on augmente le seuil de trigger et peut favoriser les efforts inefficaces.

Double-déclenchements

Cinq patients présentaient des double-déclenchements fréquents (> 1 double-déclenchement par minute), ils survenaient exclusivement en VAC avec un temps d'insufflation très court. Les double-déclenchements peuvent survenir quand la demande ventilatoire du patient est élevé et que le temps d'insufflation du ventilateur est trop court [42]. Le rapport PaO_2/FiO_2 était plus bas (patients plus hypoxémiques) et la pression de pic plus élevée, ce qui suggère que les double-déclenchements survenaient chez des patients avec une atteinte respiratoire plus sévère et une commande respiratoire centrale plus élevée, comme en témoigne la fréquence respiratoire plus élevée.

Le faible nombre de double-déclenchements en AI peut s'expliquer par le fait que le temps d'insufflation dépend en partie du patient en AI, alors qu'il est réglé en VAC. En AI, le temps d'insufflation tend à être plus long que le temps inspiratoire neural du patient [30]. Au

contraire, le temps d'insufflation peut être très court en VAC si on utilise un petit volume courant et un débit d'insufflation élevé.

Conclusion

Les asynchronies patient-ventilateur sont fréquentes au cours de la ventilation mécanique assistée. Les efforts inefficaces et les double-déclenchements sont les 2 principales asynchronies détectées. Les asynchronies pourraient avoir un effet délétère étant donné la perte d'énergie consommée par le diaphragme (travail inefficace), les conditions anormales de contraction du diaphragme (sans mouvement) et les erreurs potentielles sur la véritable fréquence respiratoire du patient et l'identification du sevrage. Dans notre étude, les durées de ventilation étaient plus longues chez patients qui présentaient des asynchronies fréquentes. Il reste à déterminer si l'optimisation des paramètres ventilatoires pourrait réduire l'incidence des asynchronies patient-ventilateur et la durée de ventilation mécanique.

Arnaud W. Thille
Pablo Rodriguez
Belen Cabello
François Lellouche
Laurent Brochard

Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation

Received: 17 February 2006
Accepted: 29 June 2006
Published online: 1 August 2006
© Springer-Verlag 2006

B.C. is supported by the Instituto de Salud Carlos III (expedient CM04/00096, Ministerio de Sanidad) and the Instituto de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

A. W. Thille (✉) · P. Rodriguez ·
B. Cabello · F. Lellouche · L. Brochard
Université Paris XII, INSERM U651,
Réanimation Médicale, AP-HP Hôpital
Henri Mondor, Faculté de Médecine,
51 avenue du Maréchal de Lattre de
Tassigny, 94000 Créteil, France
e-mail: arnaud.thille@wanadoo.fr
Tel.: +33-1-49812384
Fax: +33-1-49812542

Abstract *Objective:* The incidence, pathophysiology, and consequences of patient-ventilator asynchrony are poorly known. We assessed the incidence of patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation and we identified associated factors. *Methods:* Sixty-two consecutive patients requiring mechanical ventilation for more than 24 h were included prospectively as soon as they triggered all ventilator breaths: assist-control ventilation (ACV) in 11 and pressure-support ventilation (PSV) in 51. *Measurements:* Gross asynchrony detected visually on 30-min recordings of flow and airway pressure was quantified using an asynchrony index. *Results:* Fifteen patients (24%) had an asynchrony index greater than 10% of respiratory efforts. Ineffective triggering and double-triggering were the two main asynchrony patterns. Asynchrony existed during both ACV and PSV, with a median number of episodes per patient of 72 (range 13–215) vs. 16 (4–47)

in 30 min, respectively ($p=0.04$). Double-triggering was more common during ACV than during PSV, but no difference was found for ineffective triggering. Ineffective triggering was associated with a less sensitive inspiratory trigger, higher level of pressure support (15 cmH₂O, IQR 12–16, vs. 17.5, IQR 16–20), higher tidal volume, and higher pH. A high incidence of asynchrony was also associated with a longer duration of mechanical ventilation (7.5 days, IQR 3–20, vs. 25.5, IQR 9.5–42.5). *Conclusions:* One-fourth of patients exhibit a high incidence of asynchrony during assisted ventilation. Such a high incidence is associated with a prolonged duration of mechanical ventilation. Patients with frequent ineffective triggering may receive excessive levels of ventilatory support.

Keywords Mechanical ventilation · Patient-ventilator interaction · Ineffective triggering · Pressure-support ventilation

Introduction

An important objective of assisted or patient-triggered mechanical ventilation is to avoid ventilator-induced diaphragmatic dysfunction by allowing the patient to generate spontaneous efforts [1, 2]. A second objective is to reduce the patient's work of breathing by delivering a sufficient level of ventilatory support [3]. Finally, intuition suggests that a good match between patient

respiratory efforts and ventilator breaths optimizes patient comfort and reduces work of breathing, although this point remains unverified [4]. Patient-ventilator asynchrony can be defined as a mismatch between the patient and ventilator inspiratory and expiratory times [4, 5, 6]. Although inspiratory and expiratory delays are almost inevitable with most ventilatory modes [7], several patterns of major asynchrony exist and can be easily detected by clinicians. Among these, ineffective triggering occurs when the

patient's inspiratory effort fails to trigger a ventilator breath. Factors associated with ineffective triggering include a weak inspiratory effort and presence of intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi), which increases the effort required to trigger the ventilator [6, 8]. Another easily detected asynchrony is double-triggering, which occurs when the patient's ventilatory demand is high and the ventilator inspiratory time too short [9]. Lastly, autotriggering is a cycle delivered by the ventilator in the absence of patient effort and can be generated by cardiogenic oscillations or leaks in the ventilator circuit [10].

The incidence of major patient-ventilator asynchrony during mechanical ventilation is unknown. To our knowledge, only a single study has addressed the prevalence of ineffective triggering during weaning from mechanical ventilation [11]. Chao et al. [11] found that more than 10% of patients admitted to a weaning center exhibited patient-ventilator asynchrony while receiving assisted mechanical ventilation. Furthermore, weaning was less often successful in the patients with asynchrony. Thus, wasted diaphragmatic energy expenditure may have a deleterious effect on weaning from mechanical ventilation. Identifying factors that increase the incidence of asynchrony may help optimize ventilator settings and minimize patient-ventilator mismatches.

The aims of our study were to prospectively and non-invasively evaluate the incidence of major asynchrony during assisted mechanical ventilation and to identify patient characteristics and ventilation parameters associated with a high incidence of asynchrony. The preliminary results of this present study were presented at the 2004 meeting of the European Society of Intensive Care Medicine [12].

Material and methods

Patients

Over a 21-week period, we treated 143 patients requiring invasive mechanical ventilation in our intensive care unit (ICU). Patients were included in the study as soon as they triggered all ventilator breaths during assist-control ventilation (ACV) or pressure-support ventilation (PSV). Exclusion criteria were shock or agitation at the time of possible study inclusion. There were 75 patients who either received ventilation for less than 24 h ($n = 22$) or were not able to trigger all ventilator breaths before death or transfer ($n = 53$). Recordings could not be obtained in 6 of the 68 remaining patients, leaving 62 patients for the study. The characteristics of these 62 patients are summarized in Table 1. The ventilatory mode was ACV in 11 patients (18%) and PSV in 51 patients (82%). In our ICU, patients are switched from ACV to PSV as soon as possible when they are awake and able to trigger the ventilator. Patients with severe illness, hypoxemia ($\text{FIO}_2 > 70\%$), or persistent coma are kept on ACV. The level of pressure support is set

Table 1 Characteristics of the patients ($n = 62$) (IQR interquartile range, SAPS Simplified Acute Physiology Score, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, COPD chronic obstructive pulmonary disease, ACV assist-control ventilation, PSV pressure-support ventilation)

Age (years; IQR)	70 (48–77)
Male sex	47 (76%)
SAPS II at admission, median (IQR)	59 (44–70)
SOFA at inclusion, median (IQR)	5 (3–9)
COPD	16 (26%)
Ramsay scale, median (IQR)	3 (2–5)
ACV	11 (18%)
PSV	51 (82%)
PaO ₂ /FIO ₂ , median (mmHg; IQR)	263 (194–320)
Duration of ventilatory support before study, median (days; IQR)	4.5 (3–7)
Duration of ventilatory support, median (days; IQR)	10 (5–27)
Tracheostomy	6 (10%)
Mortality	22 (35%)

to obtain a tidal volume around 6–8 ml/kg and a respiratory rate less than 30 cycles/min. The standard cycling-off criterion is 25% of peak inspiratory flow. ACV is usually set at a tidal volume of 6–8 ml/kg delivered with a 60 l/min square inspiratory flow and with no inspiratory pause. As a result the inspiratory time is fairly short during ACV.

Protocol

To minimize interference with patient-ventilator interactions, asynchrony was detected noninvasively using only flow and airway pressure signals. Airway pressure was measured at the distal end of the circuit using a differential pressure transducer (Validyne MP45, 100 cmH₂O, Northridge, Calif., USA). Flow was recorded using a Fleisch no. 2 pneumotachograph (Fleisch, Lausanne, Switzerland). Patients were ventilated with various ventilators: Evita 2 and Evita 4 (Dräger, Germany); Puritan Bennett 840 (Tyco, USA); Vela, T. Bird, and Bird 8400 (Viasys, USA). The signals were recorded continuously over a 30-min period after endotracheal suctioning. The ventilatory mode and all ventilatory settings were previously adjusted by the clinician before the recordings except the back-up rate set at the minimal value in patients ventilated in ACV (3–5 breaths/min). Investigators were not involved in setting the ventilator. Our institutional review board approved the study. The requirement for informed consent was waived because of the observational nature of the study.

Patterns of major patient-ventilator asynchrony

Asynchrony was detected by visual inspection of the recordings. Thus we investigated patterns of major asyn-

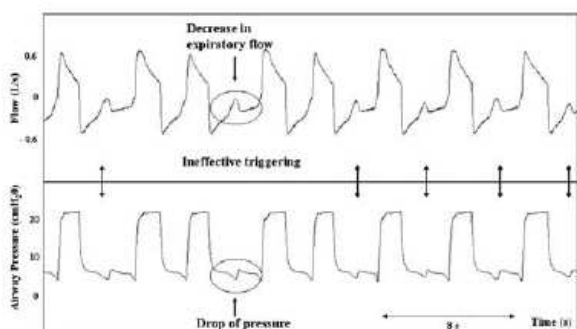


Fig. 1 Flow and airway pressure tracings showing ineffective triggering, i.e., a wasted effort, defined as an airway pressure drop simultaneous to a flow decrease during the expiratory period and not followed by a ventilator cycle, indicating that the patient's effort was not detected by the ventilator (arrows)

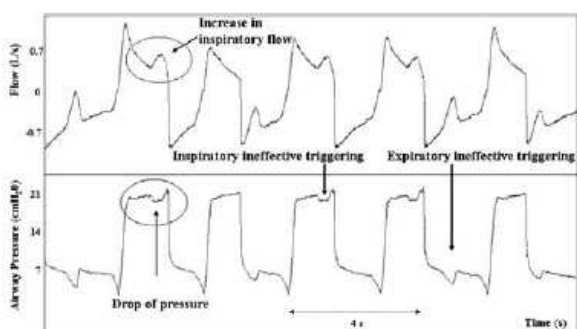


Fig. 2 Flow and airway pressure recordings showing ineffective efforts occurring both during the expiratory phase and during the inspiratory phase

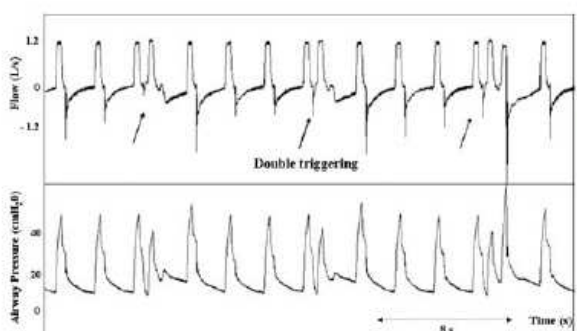


Fig. 3 Flow and airway pressure recordings showing double-triggering, defined as two consecutive ventilator cycles separated by an expiratory time less than one-half the mean inspiratory time. Double-triggering occurs when the ventilator inspiratory time is shorter than the patient's inspiratory time. The patient's effort is not completed at the end of the first ventilator cycle and triggers a second ventilator cycle

chony that are easily detected by clinicians. Ineffective triggering was defined during both ACV and PSV as an abrupt airway pressure drop (≥ 0.5 cmH₂O) simultaneous to a flow decrease (in absolute value) and not followed by an assisted cycle during the expiratory period (Fig. 1). In PSV only, ineffective triggering could also happen during the inspiratory period but related to a flow increase (Fig. 2). Double-triggering was defined as two cycles separated by a very short expiratory time, defined as less than one-half of the mean inspiratory time, the first cycle being patient-triggered (Fig. 3). Autotriggering was defined as a cycle delivered by the ventilator without a prior airway pressure decrease, indicating that the ventilator delivered a breath that was not triggered by the patient. A short cycle was defined as an inspiratory time less than one-half the mean inspiratory time. A prolonged cycle was defined as an inspiratory time greater than twice the mean inspiratory time. The inspiratory time was defined as the time during which flow was positive, and mean inspiratory time was calculated over 30 cycles.

Asynchrony detection was based on flow and airway pressure signals only. We evaluated the validity of this approach using two methods. First, we assessed accuracy and reliability by examining recordings from another study including not only airway pressure and flow but also esophageal pressure signals [13]. Based on these recordings, we conducted a blind comparison of the number of asynchrony events detected using esophageal pressure signals and the number estimated from flow and airway pressure signals only. Second, we assessed reproducibility by having two investigators each perform two blinded analyses of all the study recordings.

Counting asynchrony events

We used an asynchrony index [11], defined as the number of asynchrony events divided by the total respiratory rate computed as the sum of the number of ventilator cycles (triggered or not) and of wasted efforts: asynchrony Index (expressed in percentage) = number of asynchrony events/total respiratory rate (ventilator cycles +wasted efforts) $\times 100$. We defined a high incidence of asynchrony as an asynchrony index greater than 10%, based on a study by Vitacca et al. [14] evaluating the effect of several ventilator settings on the percentage of ineffective effort. The study showed that the mean value plus the standard deviation of the percentage of ineffective efforts did not exceed 10% when pressure support was removed.

Statistical analysis

Continuous data are expressed as medians and interquartile range (IQR) unless stated otherwise. Qualitative data were compared using the χ^2 test and Fisher's exact test

and quantitative data using the Mann-Whitney *U* test. All *p* values at or below 0.05 were considered significant. To evaluate the validity of the method we used Spearman's correlation coefficient and the κ test. The statistical analysis was performed using the statistical software package SPSS 13.0 (SPSS, Chicago, Ill., USA).

Results

Validity of the method used to detect asynchrony

Based on 11 recordings (including four with an asynchrony index $\geq 10\%$), the number of asynchrony events

detected using esophageal pressure signals was correlated closely with the number detected using flow and airway pressure signals only ($n = 11$, $\rho = 0.99$, $p < 0.01$). Based on the recordings of the present study using flow and airway pressure signals only, the numbers of asynchrony events detected by the two observers were closely correlated ($n = 62$, $\rho = 0.94$, $p < 0.01$), indicating good reproducibility. The κ test comparing the ability of the two observers to detect patients with asynchrony index values greater than 10% showed very high agreement, with a κ value of 0.96 ($p < 0.01$). These data support the reliability of noninvasive asynchrony detection based on flow and airway pressure signals, as suggested previously [15].

Study population

Table 2 Asynchrony according to ventilatory mode. Mean \pm standard deviation number of asynchrony per patient and per minute for all patients. Comparison between patients ventilated in assist-control ventilation (ACV) versus pressure-support ventilation (PSV)

	ACV ($n = 11$)	PSV ($n = 51$)	<i>p</i>
Asynchronies	4.3 \pm 4.8	1.9 \pm 3.8	0.04
Ineffective triggering	3.0 \pm 4.9	1.8 \pm 3.7	0.38
Double-triggering	1.2 \pm 2.3	0.1 \pm 0.4	0.01

Median inspiratory time was shorter during ACV than during PSV [0.60 s (IQR 0.55–0.78) vs. 0.90 s (0.70–1.10); $p < 0.01$]. Compared to patients receiving PSV, those receiving ACV had a higher respiratory rate [(32 breaths/min (29–37) vs. 23 (17–30); $p < 0.01$], higher Ramsay score [6 (3.5–6) vs. 3 (2–4); $p < 0.01$], longer duration of mechanical ventilation [20 days (14–33) vs. 8 (4–24); $p = 0.03$] and higher mortality rate (91% vs. 24%; $p < 0.01$).

Table 3 Factors associated with a high prevalence of ineffective and double triggering (IQR interquartile range, SAPS Simplified Acute Physiology Score, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, COPD chronic obstructive pulmonary disease, ACV assist-control ventilation)

	Ineffective triggering Index < 10% ($n = 51$)	Index $\geq 10\%$ ($n = 11$)	Double triggering < 1/min ($n = 57$)	$\geq 1/\text{min}$ ($n = 5$)
Age (years; IQR)	70 (48–75)	72 (67–79)	70 (48–77)	69 (48–71)
Male sex	36 (71%)	11 (100%)*	42 (74%)	5 (100%)
COPD	10 (20%)	6 (55%)*	16 (29%)	0
SAPS II at admission (IQR)	59 (42–68)	60 (51–75)	57 (43–67)	74 (53–88)
SOFA at inclusion (IQR)	5 (3–9)	5 (3–7)	5 (3–8)	9 (5–9)
Use of corticosteroids and/or paralytics agents	17 (33%)	2 (18%)	16 (28%)	3 (60%)
Ramsay scale (IQR)	3 (2–5)	3 (2–4)	3 (2–4)	6 (3–6)**
pH (IQR)	7.44 (7.39–7.49)	7.49 (7.45–7.51)*	7.45 (7.40–7.50)	7.45 (7.33–7.48)
Bicarbonates (mmol/l; IQR)	24 (21–30)	28 (23–35)*	24 (22–30)	28 (22–30)
PaCO ₂ (mmHg; IQR)	36 (32–42)	41 (31–49)	36 (32–43)	40 (39–42)
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg; IQR)	260 (192–316)	285 (194–395)	272 (201–320)	132 (131–187)**
Ventilatory mode: ACV	9 (18%)	2 (18%)	7 (12%)	4 (80%)**
VT (ml; IQR)	500 (400–550)	650 (500–700)*	500 (450–600)	450 (430–500)
Respiratory rate ventilator (breaths/min; IQR)	25 (20–30)	18 (11–25)*	22 (17–30)	30 (28–30)
Respiratory rate patient (breaths/min; IQR)	25 (20–30)	31 (13–35)	24 (20–33)	30 (28–30)
Inspiratory time (s; IQR)	0.85 (0.65–1.10)	1 (0.75–1.10)	0.90 (0.70–1.10)	0.60 (0.55–0.60)**
Trigger (l/min; IQR)	1.0 (1.0–1.0)	1.5 (1.0–3.0)*	1.0 (1.0–1.5)	2.0 (1.0–3.0)
Peak inspiratory pressure (cmH ₂ O; IQR)	20 (17–25)	25 (23–27)*	20 (18–24)	28 (26–37)**
PEEP (cmH ₂ O; IQR)	5 (4–6)	6 (5–7)	5 (4–6)	10 (8–10)**
Pressure support (cmH ₂ O; IQR)	15 (12–16)	18 (16–20)*	15 (13–16)	16 (16–16)

* $p < 0.05$ high vs. low prevalence of ineffective triggering (Mann Whitney test)

** $p < 0.05$ high vs. low prevalence of double triggering (Mann Whitney test)

Table 4 Comparison of the outcome between patients with and without a high prevalence of asynchronies (IQR interquartile range)

	Asynchrony index < 10% (n = 47)	Asynchrony index ≥ 10% (n = 15)	p
Duration of mechanical ventilation (days; IQR)	7 (3–20)	25 (9–42)	0.005
Duration of mechanical ventilation ≥ 7 days	23 (49%)	13 (87%)	0.01
Tracheostomy	2 (4%)	5 (33%)	0.007
Mortality	15 (32%)	7 (47%)	0.36

Prevalence of asynchrony

The median asynchrony index was 2.1% (IQR 0.7–8.6). Fifteen patients (24%) had an asynchrony index of 10% or greater, with a median of 26% (18–37). Ineffective triggering and double-triggering contributed more than 98% of the total number of asynchrony events (85% were ineffective triggering events, and 13% were double-triggering events). Among ineffective triggering events 78% occurred during the expiratory period and 7% during the inspiratory period. Autotriggering, short cycle, and prolonged cycle each contributed less than 1% of the asynchrony events. Asynchrony events were detected during both ACV and PSV. Double-triggering was more common during ACV than during PSV, but ineffective triggering was similar with the two modes (Table 2).

Factors associated with a high incidence of asynchrony

Among the 15 patients with a high incidence of asynchrony (asynchrony index ≥ 10%) 11 exhibited a high

incidence of ineffective triggering (≥ 10% of respiratory efforts) and 4 a high incidence of double-triggering (> 1 per min). One patient with an asynchrony index less than 10% exhibited a high incidence of double-triggering (Table 3). Factors associated with a high incidence of double-triggering were a low PaO₂/FIO₂ ratio, ACV as the ventilatory mode, a shorter inspiratory time, a high maximal inspiratory pressure, and a high level of PEEP. Patient factors associated with a high incidence of ineffective triggering were male sex, presence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), elevated bicarbonates, and alkalosis. Severity of illness as assessed using the Simplified Acute Physiology Score II at admission [16] and Sequential Organ Failure Assessment score at inclusion [17] was similar in the two groups, with or without a high incidence of ineffective triggering. Ventilatory parameters associated with a high incidence of ineffective triggering were a poorly sensitive trigger, high tidal volume, high peak inspiratory pressure, and high level of pressure support (Fig. 4). True patient respiratory rates were similar in the groups with and without a high incidence of ineffective triggering, but the ventilator respiratory rate was lower in the ineffective triggering group.

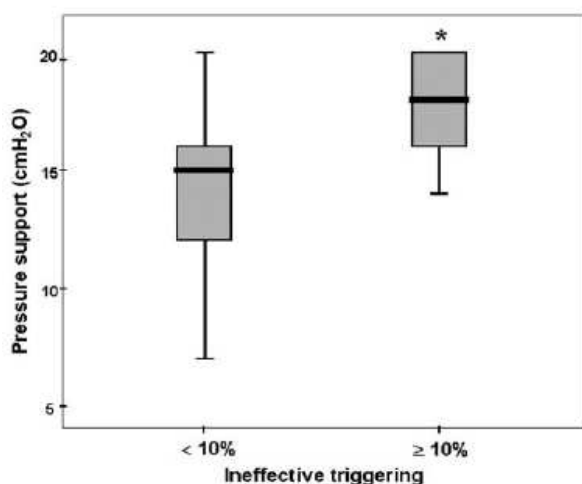


Fig. 4 Level of pressure support and frequency of ineffective triggering. Box plots show median, interquartile range (25–75th percentiles), and outliers (5–95th percentiles) of pressure support in patients with and without a high prevalence of ineffective triggering (> 10%). Pressure support was higher in patients with a high incidence of ineffective triggering. * $p < 0.05$ (Mann-Whitney test)

Outcome

Patients whose asynchrony index was greater than 10% had a longer duration of mechanical ventilation that did the other patients (Table 4). In addition, mechanical ventilation for more than 7 days and tracheostomy were more common in the group with a high incidence of asynchrony. Mortality was similar in the two groups. Among the 51 patients ventilated in PSV mode, those with a high incidence of asynchrony had a longer median duration of mechanical ventilation than the other patients [17 days (8–40) vs. 7 (3–20); $p = 0.04$].

Discussion

In our study approximately one-fourth of patients ventilated for more than 24 h and able to trigger the ventilator had a high incidence of asynchrony during assisted mechanical ventilation. Ineffective triggering and double-triggering were the two main patterns of

asynchrony. A high pressure support level, high tidal volume, and alkalosis were associated with ineffective triggering. Patients with a high incidence of double-triggering had deeper hypoxemia with higher values of peak inspiratory pressure and PEEP, suggesting greater severity of lung injury. The duration of mechanical ventilation was longer and the risk of tracheostomy higher when the incidence of asynchrony was greater than 10%.

Ineffective triggering

Our results suggest that patients with frequent ineffective efforts may receive an excess of pressure support. Pressure support and tidal volume delivered by the ventilator were higher in this group, and arterial pH and bicarbonate levels were also higher. Ineffective triggering is associated with auto-PEEP resulting from a large tidal volume and the continuation of the mechanical inspiration into the neural expiration [5, 6, 7]. The frequency of ineffective triggering increases with the pressure support level, most notably in patients with COPD because high pressure levels generate dynamic hyperinflation ascribable to the larger tidal volume and shorter expiratory time [5, 8, 11, 14, 18, 19]. External PEEP has been shown to decrease ineffective triggering in patients with high auto-PEEP [18] by reducing the work of breathing needed to trigger the ventilator [20, 21, 22]. However, Chao et al. [11] found that the most effective method for eliminating asynchrony consisted in reducing the level of ventilator support and noted that application of external PEEP reduced but did not eliminate ineffective triggering.

Several studies have found that most patients with mismatching to the ventilator have COPD, although ineffective triggering also occurred in patients without this disease [11, 23]. Similarly, we found that presence of COPD was associated with ineffective triggering. A high frequency of ineffective triggering was also associated with alkaline pH and bicarbonate elevation. Mechanical ventilation for acute COPD exacerbation may produce alkalemia via excessive PCO_2 reduction in patients with chronic bicarbonate elevation. Alkalemia in this situation is related both to an excess in ventilatory support and to a high baseline bicarbonate level. This high bicarbonate level may reflect a higher chronic PCO_2 level or an associated cause of metabolic alkalosis such as diuretic therapy. Alkalemia can depress the respiratory drive and increase the incidence of ineffective triggering [24].

A less sensitive trigger threshold was associated with a higher incidence of ineffective triggering (flow triggering only was used). Flow triggering is known to be associated with a low triggering effort [25], but this effort increases with the inspiratory trigger threshold.

Double-triggering

Five patients had a high incidence of double-triggering, defined as more than one double-triggering event per minute. Double-triggering occurs when the patient's ventilatory demand is high, and the inspiratory time set on the ventilator is too short [9]. Double-triggering was associated with a short inspiratory time and with ACV. The PaO_2/FIO_2 ratio was lower and peak inspiratory pressure was higher than in patients without this asynchrony, suggesting that double-triggering is associated with greater severity of lung injury and probably with a greater drive to breathe as indicated by a higher respiratory rate. The lower number of double-triggering events during PSV than during ACV may be due to the partial dependency of inspiratory time on the patient's ventilatory demand whereas it is preset on the ventilator during ACV. In addition, the inspiratory time during PSV tends to be longer than the patient's neural inspiratory time [7]. The shorter inspiratory time during ACV may explain the higher frequency of double-triggering than with PSV.

Outcome and duration of mechanical ventilation

Although the duration of mechanical ventilation at the time of recording was similar, patients with a high incidence of asynchrony required a longer duration of mechanical ventilation than those with a low incidence. This may indicate greater disease severity, but no difference existed in terms of illness severity score, or inappropriate ventilator settings in the patients with frequent asynchrony. Nava et al. [18] found that a lower level of pressure support was not associated with an increase in diaphragmatic energy expenditure because wasted efforts were less common. Optimization of pressure support and PEEP level reduces the frequency of wasted efforts and may improve the quality of sleep in chronically ventilated patients [26]. Wasting of energy expenditure by the diaphragm may have a deleterious effect on weaning from mechanical ventilation by promoting an injurious diaphragmatic pattern, decreasing patient comfort, or leading to errors in the assessment of readiness for weaning.

Limitations of the study

We used a noninvasive method based on flow and airway pressure readings, which could not accurately define the start and end of patient inspiration. Although esophageal pressure or diaphragm electrical activity would have ensured greater accuracy in detecting asynchrony, these methods are invasive, and insertion of an esophageal catheter may alter patient-ventilator interactions. Moreover, indirect estimates of the onset and duration of neural inspiratory time based on esophageal pressure and flow

also lead to errors, compared to neural inspiratory time measurement using diaphragmatic electromyography [27]. We focused only on gross asynchronies easily identified without an invasive method. Consequently, one limit of our study is to miss other asynchronies such as delayed triggering or delayed cycling [6, 7]. Although delayed cycling can sometimes be suggested by an abrupt increase in airway pressure signal pressure during the final part of ventilator pressurization generated by an active expiratory effort, the same phenomenon can also be caused by the relaxation of inspiratory muscles [28]. Our method did not allow this expiratory asynchrony to be detected, which, however, can be an important problem especially in obstructive patients.

Simultaneous recordings of esophageal pressure obtained in another study were used to assess the validity of our method for detecting asynchrony based on flow and airway pressure. We found a good correlation between ineffective triggering detected from flow/airway pressure and from esophageal pressure signals. Giannouli et al. [15] compared estimates of ineffective efforts using the two techniques and also reported excellent agreement. Furthermore, reproducibility was evaluated by having a second observer examine the recordings. The results showed a close correlation between the numbers of asynchrony events detected by the two observers.

The incidence of asynchrony is a reflection of any center's practice and expertise of mechanical ventilation; therefore the figures reported here might be applicable to that center only. Another limitation is that various types of ventilators were used in the study patients. Ventilator performance may affect the occurrence of asynchrony, as the trigger function and pressurization process differ across ventilators [29]. However, no difference was found concerning the incidence of asynchrony between turbine and classical servo valve ventilators.

Conclusion

Patient-ventilator asynchrony is common during assisted mechanical ventilation. Ineffective triggering and double-triggering are the two main patterns of asynchrony. Asynchrony may have deleterious effects related to increased energy expenditure, abnormal diaphragmatic pattern or problems in identifying readiness to wean. In our study patients with high rates of asynchrony also had longer times on mechanical ventilation. Whether optimization of ventilatory settings would shorten the duration of mechanical ventilation by reducing the occurrence of asynchrony cannot be determined from the present study and should be the subject of future investigations.

References

- Vassilakopoulos T, Petrof BJ (2004) Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 169:336–341
- Sassoon CS, Zhu E, Caozzo VJ (2004) Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 170:626–632
- Brochard L, Harf A, Lorino H, Lemaire F (1989) Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 139:513–521
- Sassoon CS, Foster GT (2001) Patient-ventilator asynchrony. *Curr Opin Crit Care* 7:28–33
- Tobin MJ, Jubran A, Laghi F (2001) Patient-ventilator interaction. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1059–1063
- Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ (1998) Cycling of inspiratory and expiratory muscle groups with the ventilator in airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1471–1478
- Beck J, Gottfried SB, Navalesi P, Skrobik Y, Comtois N, Rossini M, Sinderby C (2001) Electrical activity of the diaphragm during pressure support ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 164:419–424
- Leung P, Jubran A, Tobin MJ (1997) Comparison of assisted ventilator modes on triggering, patient effort, and dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1940–1948
- Tokioka H, Tanaka T, Ishizu T, Fukushima T, Iwaki T, Nakamura Y, Kosogabe Y (2001) The effect of breath termination criterion on breathing patterns and the work of breathing during pressure support ventilation. *Anesth Analg* 92:161–165
- Imanaka H, Nishimura M, Takeuchi M, Kimball WR, Yahagi N, Kumon K (2000) Autotriggering caused by cardiogenic oscillation during flow-triggered mechanical ventilation. *Crit Care Med* 28:402–407
- Chao DC, Scheinhorn DJ, Stearn-Hassenpflug M (1997) Patient-ventilator trigger asynchrony in prolonged mechanical ventilation. *Chest* 112:1592–1599
- Thille A, Lellouche F, Brochard L (2004) Patient-ventilator asynchrony during invasive mechanical ventilation: prevalence and risk factors. *Intensive Care Med* 30:A263
- Deye N, Lellouche F, Maggiore S, Taille S, Lefrançois F, Pignataro C, Fartoukh M, Harf A, Brochard L (2002) Influence of body posture on the effort to breathe in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 165:A788
- Vitacca M, Bianchi L, Zanotti E, Vianello A, Barbano L, Porta R, Clini E (2004) Assessment of physiologic variables and subjective comfort under different levels of pressure support ventilation. *Chest* 126:851–859

15. Giannouli E, Webster K, Roberts D, Younes M (1999) Response of ventilator-dependent patients to different levels of pressure support and proportional assist. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1716–1725
16. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270:2957–2963
17. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707–710
18. Nava S, Bruschi C, Rubini F, Palo A, Iotti G, Braschi A (1995) Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med* 21:871–879
19. Fabry B, Guttman J, Eberhard L, Bauer T, Haberthur C, Wolff G (1995) An analysis of desynchronization between the spontaneously breathing patient and ventilator during inspiratory pressure support. *Chest* 107:1387–1394
20. Smith TC, Marini JJ (1988) Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol* 65:1488–1499
21. Mancebo J, Albaladejo P, Touchard D, Bak E, Subirana M, Lemaire F, Harf A, Brochard L (2000) Airway occlusion pressure to titrate positive end-expiratory pressure in patients with dynamic hyperinflation. *Anesthesiology* 93:81–90
22. MacIntyre NR, Cheng KC, McConnell R (1997) Applied PEEP during pressure support reduces the inspiratory threshold load of intrinsic PEEP. *Chest* 111:188–193
23. Nava S, Bruschi C, Fracchia C, Braschi A, Rubini F (1997) Patient-ventilator interaction and inspiratory effort during pressure support ventilation in patients with different pathologies. *Eur Respir J* 10:177–183
24. Javaheri S, Kazemi H (1987) Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. *Am Rev Respir Dis* 136:1011–1016
25. Aslanian P, El Atrous S, Isabey D, Valente E, Corsi D, Harf A, Lemaire F, Brochard L (1998) Effects of flow triggering on breathing effort during partial ventilatory support. *Am J Respir Crit Care Med* 157:135–143
26. Fanfulla F, Delmastro M, Berardinelli A, Lupo ND, Nava S (2005) Effects of different ventilator settings on sleep and inspiratory effort in patients with neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 172:619–624
27. Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ (2000) Assessment of neural inspiratory time in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med* 162:546–552
28. Georgopoulos D, Prinianakis G, Kondili E (2006) Bedside waveforms interpretation as a tool to identify patient-ventilator asynchronies. *Intensive Care Med* 32:34–47
29. Richard JC, Carlucci A, Breton L, Langlais N, Jaber S, Maggiore S, Fougere S, Harf A, Brochard L (2002) Bench testing of pressure support ventilation with three different generations of ventilators. *Intensive Care Med* 28:1049–1057

Arnaud W. Thille
Laurent Brochard

Double triggering during assisted mechanical ventilation: Is it a controlled, auto-triggered or patient-triggered cycle? Reply to C.-W. Chen

Accepted: 16 January 2007
Published online: 9 February 2007
© Springer-Verlag 2007

This reply refers to the comment available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0548-8>

Sir: We are grateful to C.W. Chen for his interesting correspondence

concerning double triggering during assisted mechanical ventilation. Indeed, double triggering may be relatively frequent during assisted ventilation but has been poorly investigated [1]. We reported that 8% of the patients exhibited frequent double triggering during assisted mechanical ventilation [2]. Double triggering was observed mainly with assist-control ventilation (ACV) in the presence of a short ventilator insufflation time. A short inspiratory time during ACV may explain a higher frequency of double triggering than during pressure support ventilation (PSV). Indeed, ventilator insufflation time tends to be longer than the patient's neural inspiratory time during PSV [3], whereas it is preset during ACV. Patients with frequent double triggering events in our series had more profound hypoxemia than patients

without this asynchrony, and higher peak inspiratory pressures. Our interpretation was that double triggering was associated with greater severity of lung injury, and probably with a greater drive to breathe as indicated by a higher respiratory rate [2]. We interpreted double triggering as two consecutive cycles triggered by the same effort in case of a high ventilatory demand, with the patient's effort continuing after the end of the first ventilator insufflation [1]. We could not, however, analyze very accurately the beginning, end, and magnitude of the patient's effort since we used only flow and airway pressure signals, and not esophageal or transdiaphragmatic pressure.

C.W. Chen suggests that the first cycle could be controlled or auto-triggered, and not patient triggered (Fig. 1). Our patients were evaluated

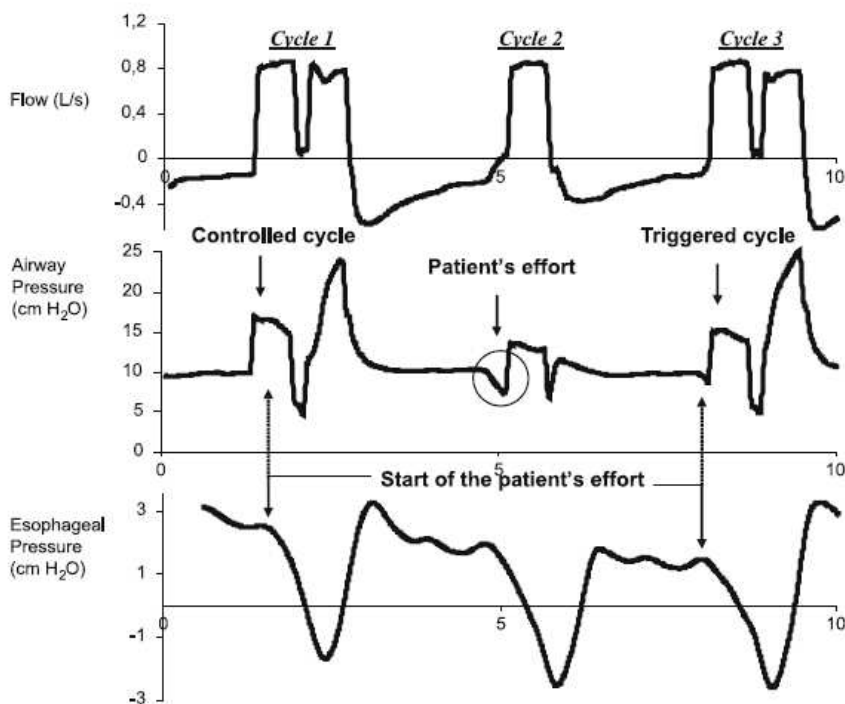


Fig. 1 Flow (top), airway pressure (middle), and esophageal pressure (bottom) tracings show double triggering defined as two consecutive ventilator cycles separated by a very short, or no, expiratory time. Cycle 1 is a double triggering, including a first controlled breath and a second patient-triggered breath. Indeed, the patient's effort happens after the beginning of the first controlled insufflation. The patient's effort is not completed at the end of this first controlled breath, triggering a second ventilator breath. Peak airway pressure of the second ventilator cycle increases, since a second consecutive tidal volume is delivered without expiration. Cycle 2 illustrates the patient's effort detected using the drop of the airway pressure signal at the initiation of the ventilator cycle. Cycle 3 is a double triggering, corresponding to one patient's effort triggering two ventilator cycles; however, the airway pressure drop at the initiation of the cycle is difficult to detect, due to a sensitive threshold of flow triggering

as soon as they triggered all ventilator breaths, and, different from his patient, the backup rate in ACV was set at its minimal value (3–5 breaths per minute) during the recordings. As a result, we think that the presence of a first controlled ventilator cycle is very unlikely; however, auto-triggering is difficult to detect on ventilator tracings (i.e., flow and airway traces), and we agree that this asynchrony may have been underestimated in our study. A sudden or persistently high respiratory rate, leading to increased alveolar ventilation and respiratory alkalosis, may indicate auto-triggering [4]. A lack of airway pressure drop at the beginning of the cycle is also suggestive of auto-cycling, but the difference with a true triggered breath may be quite subtle in cases of flow triggering. Auto-cycling can cause discomfort by inducing an abrupt

airway-pressure increase during ACV. The high respiratory rate and peak pressure reported in our patients exhibiting frequent double triggering could have been favored by frequent auto-triggering; however, this was not associated with hypocapnia and high pressures were explained mainly by high positive end-expiratory pressure values (PEEP). Moreover, the low PaO₂/FiO₂ ratio (< 200 mmHg) associated with high PEEP suggested a greater severity of lung disease.

Although esophageal measurement remains the reference method, decreasing the backup rate at a minimal value in order to eliminate controlled cycles and decreasing the inspiratory trigger sensitivity is a clinical method that can be used to rule out auto-cycling, we did not use it to avoid interferences with clinical settings.

References

1. Tokioka H, Tanaka T, Ishizu T, Fukushima T, Iwaki T, Nakamura Y, Kosogabe Y (2001) The effect of breath termination criterion on breathing patterns and the work of breathing during pressure support ventilation. *Anesth Analg* 92:161–165
2. Thille AW, Rodríguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L (2006) Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 32:1515–1522
3. Beck J, Gottfried SB, Navalesi P, Skrobik Y, Comtois N, Rossini M, Sinderby C (2001) Electrical activity of the diaphragm during pressure support ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 164:419–424
4. Imanaka H, Nishimura M, Takeuchi M, Kimball WR, Yahagi N, Kumon K (2000) Autotriggering caused by cardiogenic oscillation during flow-triggered mechanical ventilation. *Crit Care Med* 28:402–407

A. W. Thille (✉) · L. Brochard
University of Paris XII, Medical Intensive
Care Unit, AP-HP, Henri Mondor Hospital,
94010 Créteil, France
e-mail: arnaud.thille@wanadoo.fr
Fax: +33-1-42079943

OPTIMISATION DES PARAMÈTRES VENTILATOIRES ET INCIDENCE DES ASYNCHRONIES PATIENT-VENTILATEUR

Les efforts inefficaces sont les asynchronies les plus fréquemment observées, et les patients avec des asynchronies fréquentes ont une durée de ventilation prolongée. Les asynchronies pourraient être un marqueur de sévérité respiratoire ou favorisées par des réglages ventilatoires inadaptés et notamment une assistance ventilatoire excessive. Certains réglages ventilatoires sont connus pour améliorer la synchronisation et diminuer l'hyperinflation dynamique, comme l'application d'une PEP externe [72], la réduction du temps d'insufflation [47] ou la réduction du niveau d'AI [33, 70, 72]. L'impact de ces différents réglages sur les asynchronies, le volume courant et l'effort inspiratoire n'a jamais été comparé dans une approche systématique. L'objectif de notre étude était d'évaluer si l'optimisation des réglages du ventilateur pouvait réduire la fréquence des efforts inefficaces en AI sans augmenter de façon majeure le travail respiratoire chez des patients difficiles à sevrer et qui présentent de nombreux efforts inefficaces. Nous avons donc évalué successivement la réduction du niveau d'AI, la réduction du temps d'insufflation (en augmentant le trigger expiratoire) et l'application d'une PEP externe, sur les efforts inefficaces et l'effort inspiratoire.

MÉTHODES

Patients

Les patients difficiles à sevrer (échec d'au moins une épreuve de ventilation spontanée ou échec d'extubation) étaient examinés à la recherche d'asynchronies patient-ventilateur. Les patients qui présentaient des efforts inefficaces fréquents en AI (plus de 10% des efforts

inspiratoires) pouvaient être inclus dans cette étude physiologique. Les critères d'exclusion étaient une hypoxémie sévère ($FiO_2 \geq 60\%$), une instabilité hémodynamique, des troubles neurologiques centraux ou une agitation.

Mesures physiologiques

Nous avons mesuré l'effort inspiratoire du patient dans chaque condition avec le signal de pression œsophagienne (voir méthodes). Après la mise en place du cathéter œsophagien, les patients étaient ventilés pendant une vingtaine de minutes afin d'établir une situation d'équilibre. Le mode respiratoire doit normalement s'équilibrer rapidement après une modification des réglages du ventilateur [88]. Etant donné le grand nombre de conditions à enregistrer, chaque condition était enregistrée sur une période assez courte d'environ 10 minutes [89]. L'index d'asynchronie et le PTP étaient calculés sur les 5 dernières minutes d'enregistrement. Entre chaque période, le patient était ventilé avec le réglage initial sur une période de 3 à 5 minutes pour vérifier le retour à l'équilibre.

Plan expérimental et optimisation des réglages du ventilateur

Tous les patients étaient ventilés avec le ventilateur AVEA (VIASYS Healthcare, Conshohocken, PA, États-Unis) qui permet d'ajuster le temps d'insufflation en AI soit en ajustant le trigger expiratoire de 5 à 45%, soit en ajustant le temps inspiratoire maximal. Les effets des réglages suivants sur la fréquence des efforts inefficaces étaient évalués dans un ordre randomisé :

- Niveau d'AI basal (déterminé par le clinicien) sans et avec une PEP de 5 cm H₂O.
- Niveau d'AI « optimal » : le niveau d'AI était graduellement réduit jusqu'à l'élimination complète des efforts inefficaces ou l'apparition de signes de mauvaise

tolérance (fréquence respiratoire $> 35/\text{min}$, $\text{SpO}_2 < 90\%$ ou activation des muscles sterno-cléido-mastoïdiens).

- Temps d'insufflation « optimal » : le temps d'insufflation du ventilateur était graduellement réduit à partir du niveau basal avec PEP. Pour cela, le trigger était progressivement augmenté par palier de 10%. Si les efforts inefficaces persistaient avec la valeur maximale du trigger, le temps inspiratoire maximal était réduit par palier de 0,2 s à partir du temps inspiratoire moyen. Cette titration réduisait le temps d'insufflation jusqu'à l'élimination complète des efforts inefficaces ou l'apparition de signes de mauvaise tolérance (fréquence respiratoire $> 35/\text{min}$, $\text{SpO}_2 < 90\%$ ou activation des muscles sterno-cléido-mastoïdiens).

Après avoir enregistré les différentes conditions, le patient était ventilé avec une PEP de 5 cm H_2O et le niveau d'AI minimal sans signes de mauvaise tolérance. Les gaz du sang étaient mesurés deux heures après cette condition dite « optimale » et nous observions si ce réglage était modifié par les cliniciens au cours des 24 heures suivantes.

RÉSULTATS

Patients

Les caractéristiques des 12 patients sont données dans le tableau 1 de l'article (page 82). A l'inclusion, les patients étaient ventilés avec un niveau d'AI de 20.0 cm H_2O [19.5-20.0] et une PEP de 5 cm H_2O . Le trigger inspiratoire était réglé au plus sensible sans auto-déclenchements et le trigger expiratoire à 25% du débit maximal.

La majorité des patients avait une maladie respiratoire sous jacente et la moitié avait une BPCO (Tableau 1 de l'article, page 83). Un échec d'extubation survenait chez 8 patients (six d'entre eux étaient explorés après l'échec) et 3 patients étaient trachéotomisés pour difficulté

de sevrage. Au moment de l'étude, le pH était à 7,47 [7,42-7,49], la PCO₂ à 43 mmHg [38-48], et le rapport PaO₂/FiO₂ à 229 mmHg [205-267]. Le score de Ramsay était à 2 [2-3] et un seul patient recevait une sédation continue. Avec les réglages initiaux (ajustés par le clinicien), les efforts inefficaces représentaient 45% [36-52] des efforts inspiratoires et cette dépense musculaire énergétique représentait plus de 15% [11-27] du PTP total.

Effet de la PEP

L'application d'une PEP de 5 cmH₂O diminuait discrètement (non significatif) la PEP intrinsèque (Tableau 2 de l'article, page 85). Cependant, ce niveau de PEP externe était plus élevé que la PEP intrinsèque chez 8 patients. Le PTP lié aux efforts efficaces diminuait de façon significative avec une tendance sur le PTP total ($p=0.07$). La PEP n'avait pas d'influence sur l'incidence des efforts inefficaces avec un index d'asynchronies de 30% [16-53] sans PEP et de 45% [36-52] avec la PEP ($p=0.29$). Le volume courant avait tendance à diminuer avec la PEP ($p=0.05$) mais la ventilation minute restait identique.

Optimisation du niveau d'AI

Le niveau d'AI était graduellement diminué sans signes de mauvaise tolérance et sans modifier la ventilation alvéolaire. L'index d'asynchronies diminuait de 45% [36-52] à 0% [0-7], $p<0.01$ (Figure 3 de l'article, page 86) ; et les efforts inefficaces étaient complètement éliminés chez deux tiers des patients (8/12) (Figure 4 de l'article, page 86). Le tableau 3 de l'article (page 85) montre les gaz du sang deux heures après la réduction du niveau d'AI. La PCO₂ restait stable et le pH diminuait discrètement.

Les principaux changements des paramètres ventilatoires sont montrés dans le tableau 2 de l'article (page 85). La réduction du niveau d'AI diminuait le volume courant à environ 6 ml/kg alors que la ventilation restait identique. La fréquence respiratoire indiquée par le

ventilateur augmentait alors que la vraie fréquence respiratoire du patient restait identique et les efforts inefficaces étaient simplement démasqués (Figure 5 de l'article, page 87). L'effort inspiratoire du patient n'était pas modifié. Le PTP lié aux efforts efficaces augmentait discrètement mais le PTP lié aux efforts inefficaces diminuait

Optimisation du temps d'insufflation

La réduction du temps d'insufflation réduisait l'index d'asynchronies de 45% [36-52] à 7% [3-15] ($p<0.01$) (Figure 3 de l'article, page 86) et la PEP intrinsèque. Avec la réduction du temps d'insufflation, les efforts inefficaces représentaient moins de 10% des efforts inspiratoires chez 8 patients sur 12. Parmi ces 8 patients, l'augmentation du trigger expiratoire permettait de minimiser les efforts inefficaces pour 6 patients alors que la réduction du temps inspiratoire maximale était nécessaire et bien tolérée pour les 2 autres patients. Cependant, les efforts inefficaces persistaient chez 75% des patients (Figure 4 de l'article, page 86). La réduction du temps d'insufflation était la seule modification qui permettait de réduire l'effort total du patient, en réduisant l'effort inefficace sans augmenter l'effort efficace (Tableau 2 de l'article, page 85). De plus, la réduction du temps d'insufflation diminuait l'effort par cycle à la valeur la plus basse en comparaison avec les autres réglages.

Tolérance clinique après optimisation du niveau d'AI

Les patients étaient ensuite ventilés avec le niveau d'AI minimal déterminé dans l'étude. Dans les 24 heures suivantes, le niveau d'AI était augmenté par le clinicien chez 3 patients sur 12, diminué chez 2 patients et inchangé chez 7 patients. Finalement, le niveau d'AI optimal déterminé dans l'étude était bien toléré et le niveau d'AI restait identique 24 heures après les modifications (13.0 cmH₂O [12.0-14.0] versus 13.0 [11.8-16.5], $p=0.24$).

DISCUSSION

L'optimisation des réglages du ventilateur améliorerait la synchronisation des patients difficiles à sevrer, sans augmenter le travail respiratoire. C'est la première étude qui compare systématiquement ces trois stratégies : réduction progressive du niveau d'AI, réduction progressive du temps d'insufflation, application d'une PEP externe. La réduction du niveau d'AI permettait d'éliminer complètement les efforts inefficaces chez deux tiers de nos patients et diminuait le volume courant à environ 6 ml/kg de poids prédit. Il n'y avait pas d'augmentation significative de l'effort inspiratoire et la ventilation alvéolaire restait stable, suggérant que les efforts inefficaces étaient directement favorisés par une assistance ventilatoire excessive. La réduction du temps d'insufflation produisait une plus faible réduction des efforts inefficaces que la réduction du niveau d'AI, mais réduisait aussi l'effort inspiratoire. Avec ces deux réglages, le temps d'insufflation et le volume courant étaient réduits. L'application d'une PEP externe n'avait pas d'influence sur les efforts inefficaces.

Effets de la PEP sur les asynchronies

Une titration individuelle de la PEP externe peut réduire la fréquence des efforts inefficaces [72]. Comme d'autres auteurs cependant [37], nous avons trouvé qu'une PEP externe de 5 cmH₂O n'avait pas d'influence sur les asynchronies. L'ajustement idéal de la PEP externe est difficile et le niveau de PEP moyen réglé chez les patients BPCO est d'environ 5 cmH₂O [90]. Cette valeur pourrait être excessive chez un certain nombre de patients, donc sans bénéfice sur le travail respiratoire et les efforts inefficaces. Dans notre étude, le niveau de PEP sélectionné par le clinicien (5 cmH₂O) dépassait la PEP intrinsèque chez 8 patients sur 12. Nous pensons qu'un faible niveau de PEP initial devrait être appliqué (autour 3 cmH₂O), et une meilleure titration pourrait être d'augmenter progressivement la PEP externe pour déterminer le niveau

de PEP qui réduit au maximum les effort inefficaces comme déjà suggéré dans une autre étude [47].

Réglage du niveau d'AI

Chao et al. ont montré que la méthode la plus efficace pour éliminer les asynchronies était la réduction du niveau d'AI alors que l'application d'une PEP externe réduisait les efforts inefficaces sans les éliminer complètement [70]. Nous avons récemment observé que les efforts inefficaces étaient associés avec non seulement des hauts niveaux d'AI et des grands volumes courants, mais aussi un pH plus alcalin [91], ce qui suggère que les patients qui ont une fréquence élevée d'efforts inefficaces reçoivent des niveaux d'AI excessifs. Cependant, une réduction trop importante du niveau d'AI peut rapidement augmenter le travail respiratoire et induire une véritable détresse avec acidose respiratoire [72]. Nous avons montré qu'une réduction progressive du niveau d'AI éliminait ou réduisait les efforts inefficaces sans induire un travail respiratoire excessif, et sans modifier la ventilation alvéolaire avec une PaCO₂ qui restait stable. L'effort lié aux cycles déclenchés (efforts efficaces) augmentait suite à la réduction du niveau d'AI mais cet effet était compensé par la réduction des efforts inefficaces. De plus, la vraie fréquence respiratoire du patient (incluant les efforts inefficaces et les cycles déclenchés) restait presque inchangée, comme déjà observé dans une autre étude [35]. La combinaison d'une petite réduction de la PEP intrinsèque et d'une augmentation modérée de l'effort inspiratoire de patient expliquait probablement la réduction des efforts inefficaces.

Réglage du temps d'insufflation

Tassaux et al. ont trouvé que l'augmentation du trigger expiratoire jusqu'à 70% du débit de pointe améliorait les asynchronies patient-ventilateur et diminuait les efforts inefficaces sans

modifier l'effort inspiratoire et la ventilation alvéolaire [47]. Nous avons aussi retrouvé que les efforts inefficaces étaient moins fréquents avec un trigger expiratoire plus élevé. Le volume courant et le temps d'insufflation du ventilateur étaient réduits, ce qui diminuait la PEP intrinsèque. Finalement, l'effort inspiratoire développé lors des cycles déclenchés était plus faible et l'effort respiratoire total était aussi réduit, comme dans l'étude citée plus haut [47].

Conséquences cliniques

La dose idéale de ventilation est inconnue, quelque soit le mode ventilatoire mais particulièrement en AI. Si notre première hypothèse est vraie et qu'une dose excessive de ventilation favorise les asynchronies et prolonge la durée de ventilation mécanique, alors nos résultats nous permettent de titrer l'assistance ventilatoire. Il a été suggéré que le niveau d'AI devrait être ajusté pour obtenir un volume courant d'environ 8 ml/kg [92] ou une fréquence respiratoire inférieure à 30/min [93]. Une valeur de PTP inférieure à 120 cmH₂O.s/min, comme observé chez nos patients, est probablement raisonnable et loin des valeurs observées chez les patients qui sont en échec lors du sevrage ventilatoire [93]. Il n'y a probablement pas d'avantage à réduire encore l'effort respiratoire en dessous de ces valeurs. Chez nos patients qui présentaient des durées de ventilation prolongées et des faibles efforts, la réduction de l'assistance ventilatoire améliorait la synchronisation tout en maintenant l'effort respiratoire à des valeurs satisfaisantes. La vraie fréquence respiratoire des patients restait identique mais toujours supérieure à 25/min quelque soit le niveau d'AI, et le niveau d'AI optimal correspondait à un volume courant d'environ 6 ml/kg, qui correspond aux valeurs proposées pour la ventilation protectrice au cours du SDRA [71]. La réduction progressive du niveau d'AI pourrait être une méthode adaptée pour titrer le niveau d'AI optimal en cas d'efforts inefficaces. Cibler un volume courant d'environ 6 ml/kg pourrait être un aussi moyen simple

pour déterminer le niveau d'AI. Dans notre étude, la réduction progressive du temps d'insufflation (en augmentant le trigger expiratoire) permettait de minimiser les asynchronies mais aussi de réduire l'effort inspiratoire. Cependant, le réglage du trigger expiratoire n'est pas disponible sur tous les ventilateurs de réanimation alors que le réglage optimal de niveau d'AI est plus simple et permet plus souvent d'éliminer complètement les efforts inefficaces.

Une raison pour expliquer la ventilation excessive pourrait être que la majorité des cliniciens sont tentés d'augmenter l'assistance ventilatoire quand la fréquence respiratoire du patient atteint 30/min. Notre étude est une des premières montrant que la réduction graduelle du niveau d'AI n'est pas associée avec une augmentation excessive de l'effort inspiratoire du patient. Alors que la dose idéale de ventilation correspondait à un volume courant de 6ml/kg, le plan de notre étude ne permet pas de recommander cette cible pour tous les patients. Plus important, le but était d'optimiser le niveau d'AI pour éliminer ou réduire les efforts inefficaces en titrant de façon individuelle le volume courant.

Comme il a déjà été montré, une haute fréquence d'asynchronies était associée avec une ventilation prolongée et un sevrage difficile [70, 91]. Nos résultats suggèrent que l'optimisation des paramètres ventilatoires pourrait améliorer la synchronisation patient-ventilateur lorsque le sevrage est difficile, mais d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact d'une meilleure synchronisation sur la durée de ventilation mécanique.

Arnaud W. Thille
Belen Cabello
Fabrice Galia
Aissam Lyazidi
Laurent Brochard

Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support ventilation

Received: 15 November 2007
Accepted: 27 March 2008
Published online: 24 April 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract Objective: To identify ventilatory setting adjustments that improve patient-ventilator synchrony during pressure-support ventilation in ventilator-dependent patients by reducing ineffective triggering events without decreasing tolerance. **Design and setting:** Prospective physiological study in a 13-bed medical intensive care unit in a university hospital. **Patients and participants:** Twelve intubated patients with more than 10% of ineffective breaths while receiving pressure-support ventilation. **Interventions:** Flow, airway-pressure, esophageal-pressure, and gastric-pressure signals were used to measure patient inspiratory effort. To decrease ineffective triggering the following ventilator setting adjustments were randomly adjusted: pressure support reduction, insufflation time reduction, and change in end-expiratory pressure. **Measurements and results:** Reducing pressure support from 20.0 cm H₂O (IQR 19.5–20) to 13.0 (12.0–14.0) reduced tidal volume [10.2 ml/kg predicted body weight (7.2–11.5) to 5.9 (4.9–6.7)] and minimized ineffective triggering

events [45% of respiratory efforts (36–52) to 0% (0–7)], completely abolishing ineffective triggering in two-thirds of patients. The ventilator respiratory rate increased due to unmasked wasted efforts, with no changes in patient respiratory rate [26.5 breaths/min (23.1–31.9) vs. 29.4 (24.6–34.5)], patient effort, or arterial PCO₂. Shortening the insufflation time reduced ineffective triggering events and patient effort, while applying positive end-expiratory pressure had no influence on asynchrony. **Conclusions:** Markedly reducing pressure support or inspiratory duration to reach a tidal volume of about 6 ml/kg predicted body weight eliminated ineffective triggering in two-thirds of patients with weaning difficulties and a high percentage of ineffective efforts without inducing excessive work of breathing or modifying patient respiratory rate.

Keywords Patient-ventilator asynchrony · Patient-ventilator interaction · Assisted mechanical ventilation · Pressure-support ventilation · Work of breathing

A. W. Thille (✉) · B. Cabello · F. Galia · A. Lyazidi · L. Brochard
Paris XII University, Medical Intensive Care Unit, Henri Mondor Teaching Hospital, AP-HP, INSERM U841, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France
e-mail: arnaud.thille@hmn.aphp.fr
Tel.: +33-149-812384
Fax: +33-149-812542

Introduction

Assisted or patient-triggered mechanical ventilation may avoid diaphragmatic dysfunction by allowing the patient to generate spontaneous inspiratory efforts [1, 2]. Assisted ventilation seeks to synchronize the ventilator insufflation to the patient's effort in order to optimize comfort and to

minimize the work of breathing. Patient-ventilator asynchrony, defined as a mismatch between the patient's neural inspiratory time and the ventilator's insufflation time, is common in clinical practice [3–5]. Nearly one-fourth of intubated patients exhibit major asynchronies during assisted mechanical ventilation [6]. The most common pattern of asynchrony is ineffective triggering, in which

the patient's inspiratory effort fails to trigger a ventilator breath, because dynamic hyperinflation is present at the time of attempted triggering. Ineffective triggering is more common in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or high levels of assistance associated with large tidal volumes, long insufflation times, and decreased respiratory drive [6, 7]. During pressure-support ventilation (PSV), although insufficient ventilatory support may result in respiratory distress [8], excessive support may induce patient-ventilator asynchrony, most notably due to ineffective triggering [6, 7, 9, 10].

High asynchrony rates are associated with prolonged mechanical ventilation [6, 10]. Asynchrony may be a marker of respiratory status severity but may also be related to inappropriate adjustment of ventilator settings prolonging the duration of mechanical ventilation. Several ventilator settings have been suggested to improve synchrony by reducing dynamic hyperinflation, such as application of external positive end-expiratory pressure (PEEP) [9] and reduction of the insufflation time [11] or ventilatory support level [7, 9, 10]. These approaches have not been systematically compared, and their respective effects on work of breathing and tidal volume have not been determined.

To extend our previous work [6] this study was designed to evaluate whether optimizing the ventilator settings would reduce ineffective triggering during PSV without unduly increasing the work of breathing in patients with weaning difficulties displaying ineffective efforts. The preliminary results of this study were presented at the 2006 meeting of the European Society for Intensive Care Medicine [12].

Materials and methods

Patients

The study was approved by an independent review board (CCPPRB Henri Mondor). Patients and/or their family were informed and gave their written consent before being included in the study. Patients who were experiencing weaning difficulties, defined as failure of at least one spontaneous breathing trial or failed extubation, were evaluated for patient-ventilator asynchrony as visualized on the ventilator screen (Fig. 1). Patients with frequent ineffective triggering events (more than 10% of the respiratory efforts) during PSV were eligible for this physiological study. Exclusion criteria were hypoxemia defined as a need for FIO_2 of at least 0.60, hemodynamic instability requiring, central neurological disorders, and agitation.

The study included 12 intubated patients, whose characteristics are presented in Table 1. Most of the patients had underlying respiratory disorders, and one-half had COPD. At inclusion the patients were ventilated using settings previously adjusted by the attending physician; median pressure support was 20.0 cm H_2O (interquartile range, IQR, 19.5–20.0). External PEEP was 5 cm H_2O in all patients. The cycling-off criterion was 25% of the peak inspiratory flow, and ventilator inspiration was flow-triggered and set at the most sensitive value without autocycling. Eight patients failed extubation; among these two failed two extubation attempts and three required tracheostomy because of weaning difficulties. Six of the eight patients who failed extubation were explored after at least one extubation failure. At the time of the study

Fig. 1 Flow and airway-pressure signals from a patient exhibiting frequent ineffective triggering. The figure shows two ineffective breaths (arrows) detected as airway pressure drops coinciding with flow signal increases.

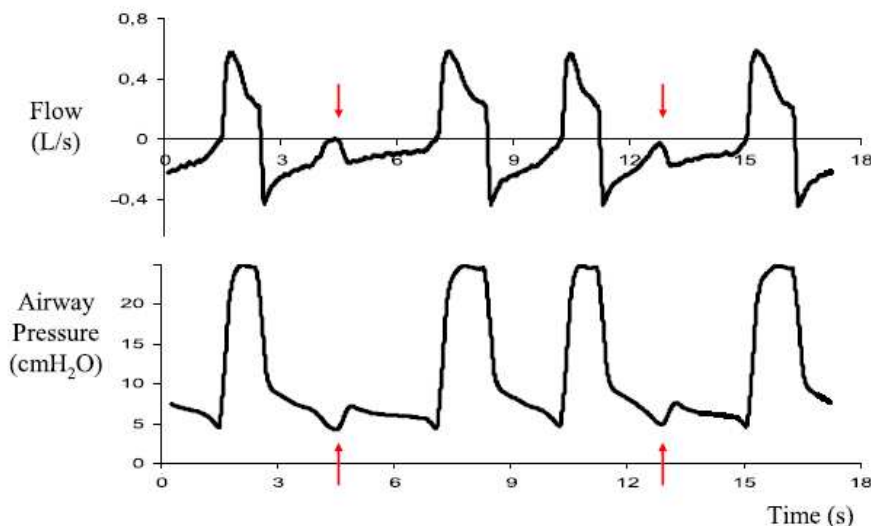


Table 1. Characteristics of the 12 study patients (BMI, body mass index; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; PEEP_i, intrinsic positive end-expiratory pressure; MV, mechanical ventilation; S, survival; D, death; COPD, chronic obstructive pulmonary disease)

Patient no.	Sex	Age (years)	BMI	SAPS II	Underlying respiratory disease	PEEP _i (cm H ₂ O)	MV duration time of study (days)	Total MV duration (days)	Exubation failure	Tracheostomy	Outcome
1	M	52	40	41	COPD	7.2	2	7	Yes	No	S
2	M	75	17	69	None	2.5	29	35	Yes	Yes	D
3	M	83	25	41	COPD	0.7	6	32	No	No	D
4	F	77	2.4	52	COPD	5.0	5	8	Yes	No	D
5	F	54	31	39	Myasthenia gravis	2.0	19	31	Yes	Yes	D
6	F	78	29	43	COPD	1.3	3	8	Yes	No	D
7	M	83	28	36	Diaphragmatic paralysis	2.0	29	66	Yes	Yes	D
8	F	81	27	81	Diaphragmatic hernia	5.1	16	19	No	No	S
9	F	78	37	41	COPD	3.0	10	12	No	No	S
10	M	71	31	41	Critical illness neuromyopathy	1.7	22	40	Yes	No	D
11	M	82	29	45	COPD	7.0	5	8	No	No	S
12	M	63	22	85	Steroid-induced myopathy	2.5	8	42	Yes	No	D
Median	-	78 (69-81)	28 (25-31)	42 (41-56)	-	2.5 (1.9-5.0)	9 (5-20)	25 (8-37)	-	-	-

arterial pH was 7.47 (IQR 7.42-7.49), arterial PCO₂ 43 mmHg (38-48), and PaO₂/FIO₂ 229 mmHg (205-267). Their median Ramsay score was 2 (2-3), and a single patient was receiving continuous low-level sedation. Under the baseline condition with PEEP ineffective efforts represented 45% of respiratory efforts (36-52) and wasted muscle energy expenditure related to ineffective efforts represented more than 15% of the total PTP (11-27). Eight (66%) patients died, reflecting a very selected population.

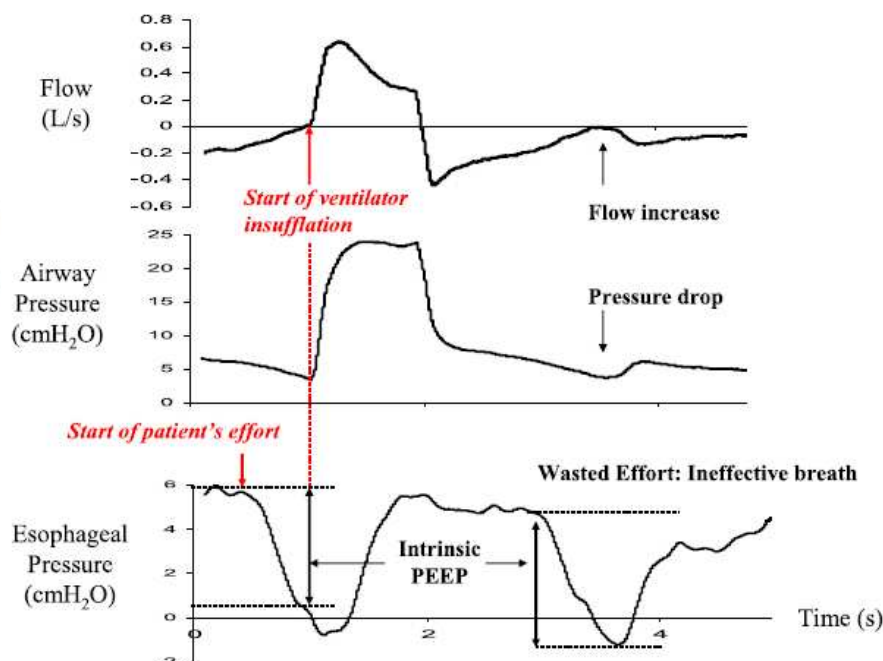
Physiological measurements

Flow was recorded using a Fleisch no. 2 pneumotachograph (Fleisch, Lausanne, Switzerland) inserted between the Y piece of the ventilator circuit and the endotracheal tube and connected to a differential pressure transducer (Validyne MP45, ± 2.5 cm H₂O, Northridge, CA, USA). Airway pressure was measured at the distal end of the circuit using a differential pressure transducer (Validyne MP45, ± 80 cm H₂O). Esophageal and gastric pressures were measured using a double-lumen catheter equipped with two balloons (Marquat, Boissy Saint-Léger, France). Each balloon was inflated with 1 ml air and connected to a differential pressure transducer (Validyne MP45, ± 100 cm H₂O). Appropriate placement of the esophageal balloon was verified using an occlusion test [13]. All signals were recorded at 200 Hz using an analog/numeric data-acquisition system (MP100, Biopac Systems, CA, USA) and stored in a personal computer for subsequent analysis.

Breathing pattern and minute ventilation were determined from integrated flow signals. Respiratory muscle energy expenditure was quantified from the esophageal pressure-time product (PTP). The PTP was obtained by measuring the area under the esophageal pressure signal between the onset of the inspiratory effort and the end of inspiration. This area was referenced to the chest-wall static recoil pressure-time curve relationship [14]. A difference between the beginning of the negative esophageal-pressure deflection and the zero-flow point was taken as the intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEP_i) [15] and was corrected for any abdominal pressure activity [16]. PEEP_i was also measured during ineffective breaths, although no flow was delivered by the ventilator, taking ΔP as the minimal PEEP_i value (Fig. 2). PTP was measured per breath and per minute for both effective and ineffective inspiratory efforts.

Ineffective triggering events were identified from the esophageal pressure signal. Their frequency was expressed as the asynchrony index computed by dividing the number of ineffective efforts by the total respiratory rate equal to the sum of ventilator cycles and wasted efforts [10]. After insertion of esophageal catheter patients were ventilated during a 20-minute period to ensure a steady basal condition. Because of the potentially large number of experi-

Fig. 2 Flow, airway-pressure, and esophageal-pressure signals showing intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEP) defined as the pressure drop required before triggering the ventilator (first effort). Ineffective triggering occurs when an inspiratory effort fails to overcome the load induced by PEEP_i and therefore fails to trigger a ventilator breath (second effort). During the second breath PEEP_i is greater than the esophageal pressure drop generated by the patient



mental conditions and because the breathing pattern usually reaches its steady-state rapidly [17], we kept each period relatively short. In each condition breathing pattern was recorded for 10 min [18], and the asynchrony index and PTP were calculated over the last 5 min of this 10-min period. Periods were separated by 3–5 min spent with the baseline conditions. We checked that breathing pattern remained similar than during the preceding baseline period, and we recorded breathing pattern at the end of the study to verify that patients returned to their baseline condition.

Protocol for ventilator setting adjustment

All patients were ventilated using an AVEA ventilator (VIASYS Healthcare, Conshohocken, PA, USA) allowing adjustment of the cycling-off criterion from 5–45% of the peak inspiratory flow and adjustment of the maximal insufflation time. Both adjustments are useful for limiting the insufflation time during pressure support. The effects on asynchrony of the following ventilator setting adjustments were assessed in random order: (a) Baseline data were obtained without PEEP and after application of 5 cm H₂O of external PEEP. (b) The pressure-support level was gradually decreased in steps of 2 cm H₂O, starting at the baseline level with PEEP and continuing until ineffective triggering was eliminated or the patient showed poor tolerance defined as a respiratory rate greater than 35/min, a drop in SpO₂ below 90%, and/or sternocleidomastoid

muscle activation. (c) The insufflation time was gradually reduced, starting at the baseline time with PEEP, by increasing the cycling-off criterion in steps of 10%; if ineffective triggering persisted at the highest value (45%), the insufflation time was further reduced by adjusting the maximal insufflation time in steps of 0.2 s from the mean insufflation time; this titration was stopped when ineffective triggering was eliminated or the patient showed poor tolerance as defined above.

After the experiments the patient was ventilated with the settings that produced the lowest asynchrony index, using external PEEP and the lowest level of pressure support possible without signs of poor tolerance. Arterial blood gases were measured after 2 h under these optimized conditions. Setting changes made by the attending physician over the next 24 h were recorded.

Statistical analysis

Data are reported as medians and IQRs. Measurements were compared across ventilator settings: zero end-expiratory pressure, PEEP, optimal pressure-support level, and optimal insufflation time. Nonparametric tests were used because of the small number of patients. To analyze variance we used the nonparametric Friedman test, and to perform pair wise comparisons we used the Wilcoxon test for each period. Differences with *p* values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

Effect of PEEP

Application of 5 cm H₂O of external PEEP led to a significant but small reduction in PEEP_i (Table 2). However, the external PEEP level was greater than PEEP_i in 8 of the 12 patients. PTP related to effective breaths decreased significantly ($p = 0.01$), and total PTP tended to decrease ($p = 0.07$). However, PEEP had no significant influence on the prevalence of ineffective triggering: the asynchrony index was 30% (16–53) without PEEP and 45% (36–52) under the baseline condition with PEEP ($p = 0.29$). Although minute-ventilation remained stable, tidal volume tended to be larger with than without PEEP ($p = 0.05$).

Optimization of the pressure-support level

The level of pressure support was gradually reduced without inducing signs of poor tolerance or further changes in alveolar ventilation. This reduction decreased the asynchrony index from 45% (36–52) to 0% (0–7, $p < 0.01$; Fig. 3). Ineffective triggering was completely eliminated in two-thirds of the patients (8/12) (Fig. 4). Table 3 reports arterial blood gases 2 h after the change in pressure-support level. PCO₂ remained stable, and pH declined slightly. The main changes in ventilatory parameters are shown in Table 2. Reducing the pressure-support

level decreased tidal volume to approx. 6 ml/kg predicted body weight and also decreased PEEP_i but left minute-ventilation unchanged. The respiratory rate indicated by the ventilator increased because most of the ineffective efforts were unmasked whereas the patients' true respiratory rate remained unchanged (Fig. 5). Patient effort was not changed by reducing the level of pressure support: PTP related to effective triggering increased slightly, whereas PTP related to ineffective efforts decreased.

Optimization of insufflation time

Reducing the insufflation time decreased the asynchrony index from 45% (36–52) to 7% (3–15, ($p < 0.01$; Fig. 3) and also reduced PEEP_i. With insufflation-time reduction ineffective triggering events represented fewer than 10% of respiratory efforts in two-thirds of the patients (8/12). In these, increasing the cycling-off criterion to 45% allowed minimization of ineffective triggering in six patients whereas a further reduction in insufflation time by decreasing maximal inspiratory time was necessary and well tolerated in two patients. However, ineffective triggering persisted in 75% of patients (Fig. 4). Insufflation-time reduction was the only ventilator adjustment that decreased the total patient effort by reducing ineffective PTP without increasing effective PTP (Table 2). Moreover, insufflation-time reduction decreased patient effort per triggered cycle to a lower value than did any of the other adjustments.

Table 2 Ventilator parameters (VT, tidal volume; PBW, predicted body weight; RR, respiratory rate; Ti, insufflation time; PTP, pressure-time product; PS, pressure-support; ZEEP, zero end-expiratory pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure; parentheses, interquartile range)

	Baseline PS-ZEEP	Baseline PS-PEEP	Optimal PS	Optimal Ti
VT (ml)	458 (397–578)	571 (487–638)	349 (336–368)*	398 (357–491)*
VT (ml/kg, PBW)	7.8 (6.0–10.4)	10.2 (7.2–11.5)	5.9 (4.9–6.7)*	7.0 (5.9–7.9)*
RR ventilator (breaths/min)	18.4 (11.9–22.4)	16.1 (12.4–17.2)	22.4 (22.0–31.3)*	22.6 (20.1–30.1)*
RR patient (breaths/min)	27.0 (22.4–32.5)	26.5 (23.1–31.9)	29.4 (24.6–34.5)	28.3 (23.3–34.3)
Minute ventilation (l/min)	8.6 (7.7–10.4)	8.5 (7.8–9.9)	9.4 (8.4–11.1)	9.8 (7.8–11.4)
Ti ventilator (s)	1.3 (0.9–1.5)	1.3 (1.0–1.8)	0.8 (0.8–1.0)*	0.8 (0.6–1.0)*
Dynamic intrinsic PEEP (cm H ₂ O)	2.5 (1.9–5.0)**	1.8 (1.2–3.3)	1.1 (0.9–2.4)*	1.5 (1.0–2.3)*
PTP effective/cycle (cm H ₂ O/s per cycle)	4.3 (2.2–5.0)	3.5 (2.5–4.6)	2.9 (1.9–3.9)	2.2 (1.3–2.4)**
PTP effective minute (cm H ₂ O/s per minute)	67 (37–95)*	56 (43–70)	81 (58–106)*	51 (36–65)
PTP ineffective minute (cm H ₂ O/s minute)	9 (5–19)	10 (7–21)	0 (0–1)**	1 (0–5)*
PTP total minute (cm H ₂ O/s per minute)	84 (51–97)	61 (58–81)	82 (61–106)	51 (40–68)**

* $p < 0.05$ vs. baseline PS + PEEP, ** $p < 0.05$ vs. all other conditions

Table 3 Arterial blood gas values 2 h after optimization of the pressure-support level (PS, pressure-support; ZEEP, zero end-expiratory pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure)

	Baseline PS-PEEP	Optimal PS	p
Pressure-support level (cm H ₂ O)	20.0 (19.5–20.0)	13.0 (12.0–14.0)	< 0.01
PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg)	229 (205–267)	213 (193–249)	0.80
PCO ₂ (mm Hg)	43 (38–48)	43 (39–52)	0.24
pH	7.47 (7.42–7.49)	7.43 (7.39–7.45)	0.06

Fig. 3 Median (interquartile range) values of the asynchrony index with the various ventilator settings. Gradually reducing the pressure-support level or ventilator insufflation time (by increasing the cycling-off criterion) significantly minimized ineffective triggering events. Applying external PEEP had no influence on the frequency of ineffective triggering. ZEEP, Zero end-expiratory pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure; PS, pressure-support; Ti, insufflation time

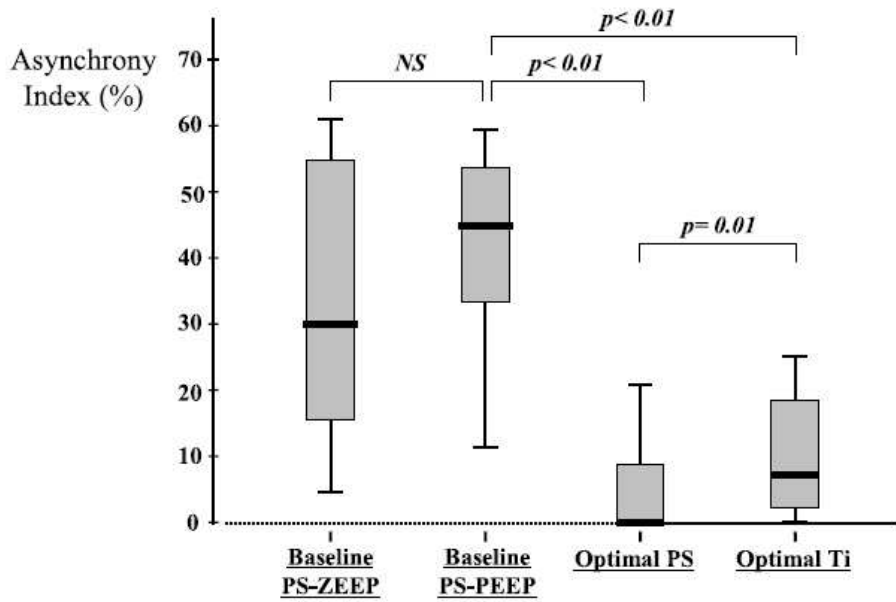


Fig. 4 Individual values of the asynchrony index under the baseline condition and after optimization of the pressure-support level (top) and ventilator insufflation time (bottom). Among the 12 patients ineffective triggering events were completely eliminated (red line) in eight patients using optimal PS and in three patients using optimal Ti. PEEP, Positive end-expiratory pressure; PS, pressure-support; Ti, ventilator insufflation time

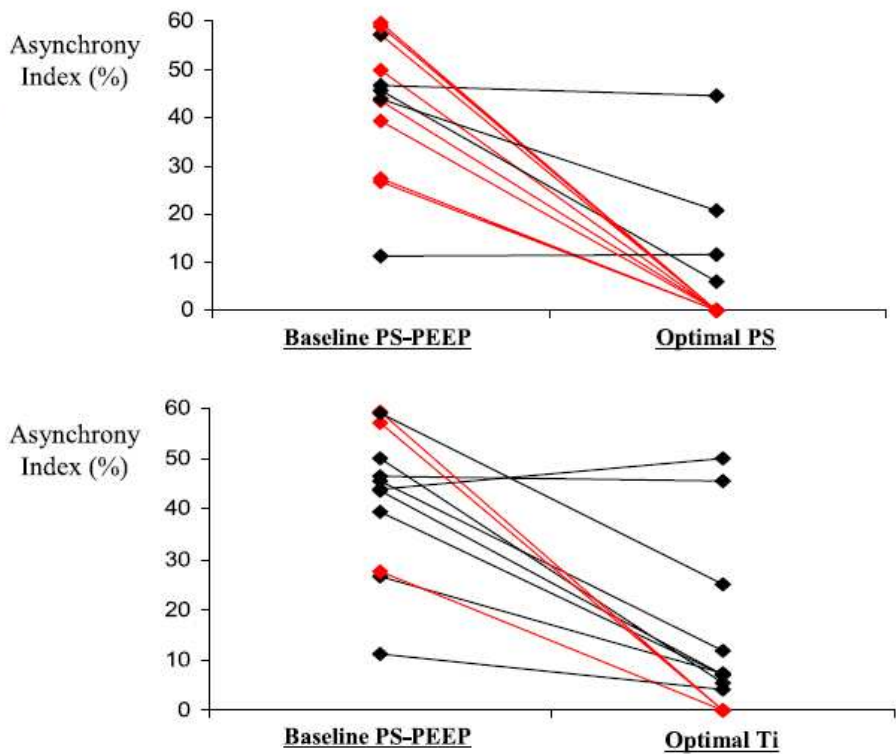
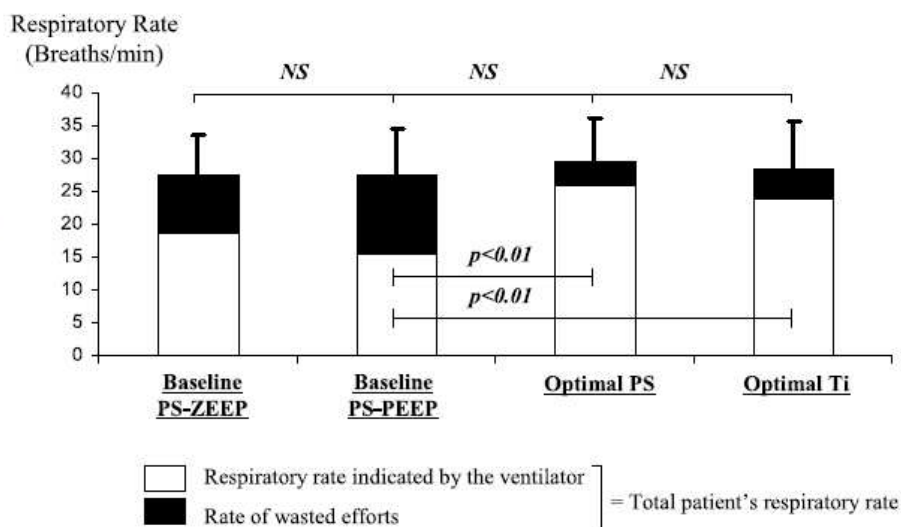


Fig. 5 Mean \pm SD values of true total patient respiratory rate, computed as the sum of the ventilator respiratory rate (*open squares*) and ineffective breaths (*black squares*), for the various ventilator settings. Although respiratory rate indicated by the ventilator increased after reduction in the pressure-support level or insufflation time, because wasted efforts were unmasked, the true total patient respiratory rate remained unchanged. ZEEP, Zero end-expiratory pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure; PS, pressure-support; Ti, insufflation time



Clinical tolerance of optimized ventilatory settings

After the experiments patients were ventilated using the optimal pressure-support level determined during the study. Within the next 24 h the pressure-support level was increased by the attending physician in 3 of the 12 patients, decreased in 2, and remained unchanged in 7. Consequently the mean pressure-support level remained unchanged [13.0 cm H₂O (12.0–14.0) vs. 13.0 (11.8–16.5), $p = 0.24$], reflecting the good tolerance of the titrated pressure support reduction.

Discussion

We found that optimizing the ventilator settings improved patient-ventilator synchrony by minimizing ineffective triggering during pressure-support ventilation, without increasing respiratory muscle effort in a selected population of ventilator-dependent patients with weaning difficulties. This is the first systematic comparison of three strategies: gradual reduction in the pressure-support level, gradual reduction in the ventilator insufflation time, and application of external PEEP. Reducing the pressure-support level completely eliminated ineffective triggering in two-thirds of the patients and decreased the tidal volume to approx. 6 ml/kg predicted body weight. There was no clinically detectable increase in respiratory-muscle energy expenditure, and alveolar ventilation remained unchanged, suggesting that the ineffective efforts were caused by excessive ventilatory support. Reducing the insufflation time produced a smaller decrease in ineffective triggering events than did reducing the level of pressure support but yielded a greater decrease in patient effort. Of note,

both settings reduced insufflation time and tidal volume. External PEEP had no influence on ineffective triggering.

Effect of PEEP on asynchrony

External PEEP has been shown to decrease ineffective triggering in patients with high PEEP_i [9, 10] by reducing the work of breathing needed to trigger the ventilator [19–21]. By titrating an optimal external PEEP level Nava et al. [9] significantly reduced ineffective triggering in patients with COPD and high levels of PEEP_i. By contrast, we found that 5 cm H₂O of external PEEP failed to decrease ineffective triggering. Similarly, Vitacca et al. [22] found that applying 5 cm H₂O of external PEEP at various pressure-support levels had no influence on ventilatory patterns or ineffective triggering rates. In patients with PEEP_i the external PEEP level should ideally be set below the dynamic PEEP_i level to avoid hyperinflation [23]. This adjustment is difficult to achieve because PEEP_i changes across cycles, depending on tidal volume and strength of the patient's efforts [4, 7]. Moreover, accurate determination of dynamic PEEP_i requires esophageal pressure measurement, which cannot be performed in everyday clinical practice. Consequently the mean PEEP level usually applied in patients with COPD is about 5 cm H₂O [24]. This value may be excessive in many patients and may fail to decrease ineffective triggering. In our study the external PEEP level selected by the clinician (5 cm H₂O) was greater than PEEP_i in 8 of the 12 patients. We believe that a low initial level of external PEEP may be applied (around 3 cm H₂O), and that a better possible titration may be a gradual increase in PEEP level to set

the minimal value minimizing ineffective triggering as previously suggested [11].

Adjusting the pressure-support level

Chao et al. [10] found that the most effective method for eliminating asynchrony consisted in reducing the level of ventilator support and noted that applying external PEEP reduced, but did not eliminate ineffective triggering. Two physiological studies showed that diminishing the pressure-support level minimized ineffective triggering by decreasing the tidal volume and insufflation time, lengthening the expiratory time, and limiting potential PEEPi [7, 9]. Moreover, a high level of ventilatory support reduced respiratory drive and patient effort, further promoting ineffective breaths [7]. We recently observed that ineffective triggering was associated not only with high tidal volumes and high pressure-support levels but also with more alkalotic pH values, suggesting that patients with high rates of ineffective triggering received excessive pressure support [6]. However, a marked reduction in pressure support may also increase the work of breathing, leading to poor clinical tolerance with respiratory acidosis [9]. We found that a gradual reduction in pressure support eliminated or decreased ineffective triggering without inducing excessive work of breathing and without changing alveolar ventilation as reflected by PaCO₂. Effective efforts increased slightly because of the lower pressure-support level, but this effect was canceled out by a decrease in wasted work of breathing related to ineffective breaths. Moreover, the true patient respiratory rate (including effective and wasted efforts) remained nearly unchanged, in keeping with previous data [25]. The combination of a small reduction in PEEPi and of a mild increase in patient's effort probably explains the reduction in ineffective efforts.

Adjusting the insufflation time

With pressure-support ventilation the insufflation time is not adjustable and depends only partially on the patient's ventilatory demand [26]. The ventilator insufflation time tends to be longer than the patient's neural inspiratory time, and this delayed cycling is more pronounced with higher levels of pressure support and in patients with COPD [5]. Tassaux et al. [11] found that increasing the expiratory trigger to 70% of the peak inspiratory flow improved patient-ventilator synchrony and decreased ineffective efforts without changing inspiratory muscle effort or alveolar ventilation. Similarly we found that ineffective triggering was less frequent with a high expiratory trigger [6]. Tidal volume and ventilator insufflation time were reduced, decreasing PEEPi. Consequently the effort developed during triggered ventilator breaths was smaller,

and the total respiratory effort was also reduced, in line with previous findings [11].

Clinical consequences

The ideal dose of ventilatory support during assisted ventilation in general and pressure support in particular is unknown. If the hypothesis holds true that an excessive dose of support can cause both asynchronies and an excess in the duration of ventilation, our data provide a possible means to titrate ventilatory support and address this problem. It has been suggested that pressure support should be adjusted to obtain both clinical comfort and a tidal volume around 8 ml/kg [8] or a respiratory rate less than 30/min [27]. A PTP lower than 120 cm H₂O s⁻¹ min⁻¹, as observed in our patients, is probably reasonable and far from the values observed in patients with weaning failure [27]. There is probably no advantage at trying to further decrease respiratory effort in this range.

In our patients with prolonged durations of mechanical ventilation and weak efforts, reducing the dose of ventilatory support improved synchrony while maintaining PTP within a reasonable range. The true patient respiratory rate remained unchanged and above 25 breaths/min on average regardless of the ventilatory support level, whereas the adjusted pressure-support level resulted in a tidal volume of about 6 ml/kg, close to the values proposed for protective ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome [28]. Ineffective triggering may be a marker for excessive ventilator support, and gradually reducing the level of pressure support may be a valid method for determining the optimal level of pressure support. Targeting a tidal volume of 6 ml/kg predicted body weight may be a simple means of adjusting pressure support. In our study gradually reducing the insufflation time by increasing the expiratory trigger allowed asynchrony to be minimized while decreasing patient effort. However, expiratory-trigger adjustment is not available on all ventilators, whereas pressure support adjustment is simple and, according to our data, more likely to eliminate ineffective breaths. Empirical adjustment of external PEEP level up to 5 cm H₂O may lead to excessive PEEP in many patients and seems unable to improve patient-ventilator synchrony. Ideally PEEP should be titrated based on dynamic PEEP measured using the esophageal pressure signal [9, 20, 21], static PEEP measurements during end-expiratory occlusion [9, 23], or airway occlusion pressure (P0.1) measured by the ventilator [20].

Limitations

We evaluated patient-ventilator synchrony in a very specific population of patients with prolonged mechanical ventilation and weaning difficulties and therefore a high

mortality. Considering the small sample of patients and selected population, our results may not apply to all intensive care unit patients treated with pressure-support ventilation. A reason for excessive ventilation is that most clinicians choose to increase pressure-support level when respiratory rate is around 30 breaths per minute. Our study is one of the first showing that a gradually reduction in pressure support is not associated with excessive levels of work of breathing on patient's effort. Although in our study the ideal dose of ventilation reached a tidal volume of 6 ml/kg, our study design does not allow recommendation of an adjustment in pressure support to reach this targeted value in all patients. More importantly, the goal of optimization was gradually to reduce pressure support to minimize ineffective triggering by individually titrating tidal volume. As shown previously, a high rate of asynchrony is associated with prolonged mechanical ventilation and high mortality [6, 10]. Our data suggest that optimizing the ventilatory settings improves patient-ventilator synchrony during difficult weaning, but further studies are needed to evaluate effects on the duration of mechanical ventilation.

Conceivably the pressure-support level that minimizes ineffective triggering without inducing clinical signs of poor tolerance could constitute an ideal dose of ventilation at the time of titration but not over longer periods of time. In a study that used closed-loop control of the

pressure-support level to maintain the patient in a comfort zone, the level of pressure support was modified 56 ± 40 times over a 24-h period [29]. This suggests that the pressure-support level may need to be modified repeatedly to avoid both excessive work of breathing and excessive ventilatory assistance. In our study the pressure-support level was increased in only 3 of 12 patients within 24 h after optimization, suggesting good tolerance of the level identified during the study.

Conclusion

In patients with prolonged ventilation and experiencing major weaning difficulties optimizing ventilator settings can reduce ineffective efforts while decreasing tidal volume (down to approx. 6 ml/kg predicted body weight in this study) and without inducing excessive respiratory muscle effort to breathe. This indirectly suggests that ineffective triggering is related to excessive ventilatory support. Reducing pressure support does not eliminate ineffective triggering in all patients. Reducing the insufflation time alone may also improve ineffective triggering but also decrease patient effort.

Acknowledgements. This study was supported by VIASYS Healthcare.

References

- Vassilakopoulos T, Petrof BJ (2004) Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 169:336–341
- Sassoon CS, Zhu E, Caiozzo VJ (2004) Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 170:626–632
- Tobin MJ, Jubran A, Laghi F (2001) Patient-ventilator interaction. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1059–1063
- Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ (1998) Cycling of inspiratory and expiratory muscle groups with the ventilator in airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1471–1478
- Beck J, Gottfried SB, Navalesi P, Skrobik Y, Comtois N, Rossini M, Sinderby C (2001) Electrical activity of the diaphragm during pressure-support ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 164:419–424
- Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L (2006) Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 32:1515–1522
- Leung P, Jubran A, Tobin MJ (1997) Comparison of assisted ventilator modes on triggering, patient effort, and dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1940–1948
- Brochard L, Harf A, Lorino H, Lemaire F (1989) Inspiratory pressure-support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 139:513–521
- Nava S, Bruschi C, Rubini F, Palo A, Iotti G, Braschi A (1995) Respiratory response and inspiratory effort during pressure-support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med* 21:871–879
- Chao DC, Scheinhorn DJ, Stearn-Hassenpflug M (1997) Patient-ventilator trigger asynchrony in prolonged mechanical ventilation. *Chest* 112:1592–1599
- Tassaux D, Gannier M, Battisti A, Joliet P (2005) Impact of expiratory trigger setting on delayed cycling and inspiratory muscle workload. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1283–1289
- Thille AW, Cabello B, Galia F, Brochard L (2006) Optimization of ventilatory settings and prevalence of patient-ventilator asynchrony. *Intensive Care Med* 32 [Suppl 19]:A0057
- Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J (1982) A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis* 126:788–791
- Sassoon CS, Light RW, Lodia R, Sieck GC, Mahutte CK (1991) Pressure-time product during continuous positive airway pressure, pressure-support ventilation, and T-piece during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 143:469–475
- Pepe PE, Marini JJ (1982) Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 126:166–170
- Lessard MR, Lofaso F, Brochard L (1995) Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 151:562–569

17. Viale JP, Duperret S, Mahul P, Delafosse B, Delpuech C, Weismann D, Annat G (1998) Time course evolution of ventilatory responses to inspiratory unloading in patients. *Am J Respir Crit Care Med* 157:428-434
18. Jubran A, Grant BJ, Laghi F, Parthasarathy S, Tobin MJ (2005) Weaning prediction: esophageal pressure monitoring complements readiness testing. *Am J Respir Crit Care Med* 171:1252-1259
19. Smith TC, Marini JJ (1988) Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol* 65:1488-1499
20. Mancebo J, Albaladejo P, Touchard D, Bak E, Subirana M, Lemaire F, Harf A, Brochard L (2000) Airway occlusion pressure to titrate positive end-expiratory pressure in patients with dynamic hyperinflation. *Anesthesiology* 93:81-90
21. MacIntyre NR, Cheng KC, McConnell R (1997) Applied PEEP during pressure-support reduces the inspiratory threshold load of intrinsic PEEP. *Chest* 111:188-193
22. Vitacca M, Bianchi L, Zanotti E, Vianello A, Barbano L, Porta R, Clini E (2004) Assessment of physiologic variables and subjective comfort under different levels of pressure-support ventilation. *Chest* 126:851-859
23. Ranieri VM, Giuliani R, Cinnella G, Pesce C, Brienza N, Ippolito EL, Pomo V, Fiore T, Gottfried SB, Brienza A (1993) Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 147:5-13
24. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguia C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ (2002) Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 287:345-355
25. Giannouli E, Webster K, Roberts D, Younes M (1999) Response of ventilator-dependent patients to different levels of pressure-support and proportional assist. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1716-1725
26. Marini JJ, Crooke PS 3rd, Truweit JD (1989) Determinants and limits of pressure-preset ventilation: a mathematical model of pressure control. *J Appl Physiol* 67:1081-1092
27. Jubran A, Van de Graaff WB, Tobin MJ (1995) Variability of patient-ventilator interaction with pressure-support ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152:129-136
28. Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301-1308
29. Dojat M, Harf A, Touchard D, Lemaire F, Brochard L (2000) Clinical evaluation of a computer-controlled pressure-support mode. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1161-1166

COMPARAISON DE TROIS MODES VENTILATOIRES SUR LA QUALITÉ DU SOMMEIL ET LES ASYNCHRONIES

La ventilation est un facteur potentiel de fragmentation du sommeil en réanimation, et certains auteurs ont observé un sommeil plus fragmenté quand les patients étaient ventilés en AI [56, 76]. Il est important de savoir si ces résultats sont liés au mode lui-même ou aux réglages ventilatoires. En effet, les paramètres ventilatoires réglés pendant la veille peuvent être excessifs pendant le sommeil en raison d'une baisse des besoins métaboliques et ventilatoires [94]. Dans nos deux premières études sur les asynchronies, les efforts inefficaces n'étaient pas liés au mode ventilatoire mais aux réglages (assistance ventilatoire excessive) et survenaient aussi bien en AI qu'en VAC [91, 95]. L'objectif de cette troisième étude était de comparer la qualité du sommeil en AI et en VAC avec l'hypothèse qu'un réglage adapté du niveau d'AI ne devrait pas favoriser ni les apnées ni les efforts inefficaces, et ne devrait donc pas altérer la fragmentation du sommeil. Nous avons aussi comparé le système Smart Care® qui permet un ajustement continu et automatique du niveau d'AI, afin de maintenir le patient dans une zone de confort, et d'éviter les périodes de surassistance et de sous assistance [96-98].

MÉTHODES

Patients

L'étude a été réalisée sur une période de 9 mois. Les patients pouvaient être inclus quand ils étaient réveillés, sans sédation ni antalgiques depuis plus de 24 heures, et ventilés en AI avec une $FiO_2 < 60\%$. Les critères de non inclusion étaient l'existence d'un trouble neurologique

central, un score de Glasgow <11, une instabilité hémodynamique, une insuffisance rénale ou hépatique et un sepsis évolutif.

Plan expérimental et polysomnographie

Tous les patients qui présentaient les critères d'inclusion étaient connectés à un ventilateur de type Evita 4 (Dräger médical, Lübeck, Allemagne) équipé du système SmartCare® qui permet l'adaptation automatique du niveau d'AI [20]. Chaque patient était ventilé successivement avec les 3 modes ventilatoires sur 3 périodes de 6 heures: une période en journée (14h-20h) et 2 périodes nocturnes (20h-2h et 2h-8h). La période du matin (8h-14h) n'était pas enregistrée étant donné l'intensité des soins médicaux et infirmiers durant cette période. Le sommeil était évalué avec une polysomnographie complète et les asynchronies avec des bandes de pléthysmographie (voir le chapitre méthodes).

Réglages des 3 modes ventilatoires

Nous avons comparé les 3 modes suivants: VAC, AI réglée par le clinicien et AI réglée automatiquement par le système Smart Care®. Les réglages en VAC comportaient un volume courant d'environ 8ml/kg, un débit constant de 60 L/min et une fréquence respiratoire minimale de 10 cycles/min. Le niveau d'AI était réglé pour obtenir un volume courant de 6 à 8 ml/kg et une fréquence respiratoire inférieure à 35/min. Avec le système SmartCare®, le niveau d'AI initial était identique à celui réglé par le clinicien puis le système fonctionnait en boucle fermée automatique. Le système adapte en continu le niveau d'AI afin de maintenir le patient dans une zone de confort [20, 96], avec un objectif de fréquence respiratoire entre 15 et 30 cycles /min, un volume courant d'au moins 250 ou 300 ml en fonction du poids et une valeur maximale de CO₂ de fin d'expiration à 55 mmHg ou 65 mmHg en cas de BPCO. Pour maintenir sa cible de confort, le ventilateur adapte le niveau d'AI par paliers de 2 ou 4

cmH₂O. De plus, le système cherche toujours à réduire le niveau d'AI au minimum dans le but d'accélérer le sevrage du ventilateur. Cependant, le clinicien peut à tout moment modifier manuellement le niveau d'AI si nécessaire.

RÉSULTATS

Patients

Quinze patients ont été inclus dans l'étude. Les principales caractéristiques sont détaillées dans le tableau 1 de l'article (page 101). Sur les 15 patients, 5 présentaient une insuffisance cardiaque et 4 une BPCO sous jacente. La raison de l'intubation était une détresse respiratoire aiguë pour 9 patients, un choc septique pour 1 patient et 5 patients étaient en période postopératoire (1 chirurgie abdominale et 4 chirurgies cardiaques).

Enregistrements du sommeil

Toutes les données individuelles du sommeil sont indiquées dans le tableau 2 de l'article (page 102). Le temps total de sommeil était de 514 minutes [326-729] et le % de sommeil pendant l'enregistrement de 43% [32-70]. Les principales perturbations observées étaient une réduction du sommeil paradoxal qui représentait seulement 10% [2-13] du sommeil total, et un sommeil fragmenté par de nombreux éveils et micro-éveils (29/heure en médiane). Malgré une variabilité interindividuelle importante, la quantité de sommeil lent profond (stade 3 et 4) était normale et représentait 19% [13-31] du sommeil total soit 98 minutes [63-151].

Modes ventilatoires et distribution du sommeil

Le temps et l'architecture du sommeil étaient identiques avec les 3 modes ventilatoires, excepté plus de stade 2 en SmartCare® qu'en AI (67% [54-84] versus 52% [39-62], $p=0.02$).

Le pourcentage de sommeil paradoxal, de sommeil lent profond, et l'index de fragmentation étaient identiques avec les 3 modes ventilatoires (Figure 2 de l'article, page 102). Le nombre d'éveils et micro-éveils par heure étaient de 31 ± 16 en VAC, 32 ± 22 en AI, et 34 ± 23 en SmartCare®, $p=0.62$.

La ventilation minute était identique pendant les 3 périodes ventilatoires avec une valeur médiane de 10.0 L/min (8.3-11.9) en VAC, 9.0 L/min (7.2-12.4) en AI, et 8.8 L/min (7.1-12.4) en SmartCare®, $p=0.62$. La fréquence respiratoire était de 20 cycles (17-26) par minute en VAC, 20/min (20-24) en AI et 21/min (20-26) en Smart Care®, $p=0.32$. Le volume courant était de 500 ml (380-500) en VAC, 390 ml (330-492) en AI et 450 ml (357-521) en SmartCare®, $p=0.44$. Le niveau d'AI est indiqué pour tous les patients (Figure 3 de l'article, page 100). En moyenne, 20 ± 16 changements de niveau d'AI survenaient avec le SmartCare®, mais le niveau d'AI moyen était sensiblement identique au niveau d'AI réglé par le clinicien (14 ± 8 cmH₂O en SmartCare®, vs. 16 ± 6 cmH₂O en AI; $p=0.14$). La PEP était réglée à 5 cmH₂O pour tous les patients et tous les modes ventilatoires.

Apnées et efforts inefficaces

Sur les 15 patients, 9 présentaient des apnées et 10 présentaient des efforts inefficaces. Les apnées et les efforts inefficaces représentaient respectivement 7% [2-36] et 8% [2-38] des éveils et micro-éveils chez les patients qui présentaient ces asynchronies. Le nombre d'apnées et d'efforts inefficaces par heure de sommeil étaient identiques avec les 2 réglages en AI : 5 ± 6 apnées et 16 ± 45 efforts inefficaces en Smart Care®, versus 7 ± 11 apnées et 12 ± 23 efforts inefficaces en AI, $p=0.59$ et $p=0.28$. Aucune apnée ne survenait en VAC mais les efforts inefficaces étaient aussi fréquents (7 ± 18 , $p=0.09$) qu'avec les 2 modes en AI.

Influence du bruit

Nous avons enregistré une valeur moyenne de 53 ± 6 dB, avec un pic à 102 dB et une valeur minimale de 45 dB. Concernant la responsabilité du bruit sur la fragmentation du sommeil, 14% des éveils et micro-éveils étaient associés au bruit mais aucune différence n'était détectée entre les 3 modes ventilatoires 4 ± 4 par heure en VAC, 6 ± 7 en Smart Care® et 5 ± 6 en AI, $p=0.55$.

Distribution du sommeil

Indépendamment du mode ventilatoire, l'architecture du sommeil était différente selon les périodes (Figure 4 de l'article, page 103). Le sommeil était moins long pendant la journée : 52% [18-65] versus 63% pendant les 2 périodes de nuit, $p=0.01$. Le sommeil lent profond était plus long pendant la 1^{ère} période de nuit avec une durée de 24 minutes [6-41] versus 17 min [0-32] pendant la journée et 16 min [3-24] pendant la 2^{ème} période de nuit; $p=0.03$. La proportion de sommeil paradoxal était plus longue pendant la 2^{ème} période de nuit et représentait 13% [2-26] du sommeil total versus 0% [0-5] pendant la journée et 4% [0-7] pendant la 1^{ère} période de nuit, $p=0.005$. L'index de fragmentation était identique pendant les 3 périodes avec 30 [21-56] éveils et micro-éveils pendant la journée, versus 28 [20-45] pendant la 1^{ère} période de nuit et 23 [17-43] pendant la 2^{ème} période de nuit, $p=0.07$. Le nombre d'efforts inefficaces par heure de sommeil était identique sur les 3 périodes d'enregistrements (Tableau 3 de l'article, page 104).

DISCUSSION

Dans cette étude réalisée chez des patients conscients et non sédatisés sous ventilation assistée, le niveau de fragmentation, l'architecture et la quantité de sommeil n'étaient pas influencés par le mode ventilatoire. Nous avons observé des altérations majeures de l'architecture du

sommeil avec une forte diminution du temps de sommeil paradoxal et un index de fragmentation très élevé. Nos résultats sont très proches des autres études réalisées chez des patients ventilés en réanimation [56, 57, 61]. La distribution du sommeil était anormale et le temps de sommeil était presque aussi long pendant la journée que pendant la nuit. Les événements respiratoires étudiés (efforts inefficaces et apnées) étaient responsables de moins de 20% de la fragmentation du sommeil, et 14% de la fragmentation pouvait être expliquée par le bruit. Comme au cours du sommeil physiologique, le sommeil profond survenait principalement pendant la première partie de la nuit alors que le sommeil paradoxal survenait principalement pendant la deuxième partie de la nuit.

Le mode ventilatoire et les réglages

Le niveau de fragmentation du sommeil était identique avec les 3 modes ventilatoires. Ce résultat contraste avec l'étude de Parthasarathy et al. [56] qui ont observé un sommeil plus fragmenté en AI qu'en VAC, lié aux nombreuses apnées centrales en AI. Comment expliquer la différence avec nos résultats ? L'hypothèse la plus probable est l'utilisation d'un niveau d'AI excessif dans leur étude, qui peut favoriser les apnées centrales via l'hyperventilation et l'hypocapnie [94]. Dans l'étude de Parthasarathy et al., le volume courant était nettement plus élevé en AI qu'en VAC [56]. De plus, la fragmentation du sommeil était réduite et les apnées moins nombreuses quand ils ajoutaient un espace mort sur le circuit. L'addition d'un espace mort correspond à une réduction du niveau d'AI et suggère que les apnées sont directement favorisées par un niveau d'AI excessif. Dans notre étude, le volume courant et la ventilation minute étaient identiques avec les 3 modes ventilatoires, et les apnées ou efforts inefficaces étaient peu fréquents. La fragmentation du sommeil était identique en AI ou avec le système SmartCare®. Le niveau d'AI ajusté par le clinicien était très proche du niveau d'AI moyen délivré par le système SmartCare®, et ces résultats renforcent encore l'idée qu'un réglage

adapté du niveau d'AI et l'absence d'hyperventilation peut permettre de prévenir les altérations du sommeil induites par la ventilation.

Une étude plus récente ne montrait pas de différence en termes de quantité, qualité ou fragmentation du sommeil entre la VAC et des faibles niveaux d'AI [99]. Le sommeil lent profond était cependant plus long en VAC qu'en AI pendant la deuxième partie de la nuit mais sans différence sur le sommeil paradoxal. Aucune information n'était donnée concernant les paramètres ventilatoires et l'incidence des asynchronies, et il est difficile de comparer nos résultats dans ces conditions.

Apnées centrales, efforts inefficaces et fragmentation du sommeil

L'index de fragmentation observé par Parthasarathy et al. en AI était plus que deux fois supérieur à notre étude [56], mais le niveau d'AI était nettement plus élevé dans leur étude. Leurs patients recevaient de la sédation alors que nous n'avons étudié que des patients conscients et libres de toute sédation afin de préserver leur commande ventilatoire centrale. Dans notre étude, le nombre d'effort inefficaces étaient identiques avec les 3 modes ventilatoires et nous avons déjà montré que les efforts inefficaces sont aussi fréquents en AI qu'en VAC [91]. Le faible taux d'efforts inefficaces que nous avons observé pourrait être lié à la dose de ventilation et au niveau d'AI adapté pour chaque patient.

Implications cliniques

Nos résultats suggèrent que si un patient est ventilé en AI pendant la journée, le mode ventilatoire ne devrait pas être changé en VAC pour améliorer la qualité du sommeil pendant la nuit. Cependant, il est important de bien régler le niveau d'AI afin d'éviter une ventilation excessive, surtout chez les patients insuffisants cardiaques à risque de développer des apnées centrales [56, 67], et les patients BPCO qui sont à risque de développer des efforts inefficaces

[39, 70, 91]. Régler le niveau d'AI avec un volume courant maximal de 8 ml/kg et une fréquence respiratoire entre 25 et 30 cycles/min, tout en vérifiant l'absence d'effort inefficace sur l'écran du ventilateur peut être une approche raisonnable pour éviter ces événements respiratoires et limiter la fragmentation du sommeil. Les données de notre 2^{ème} étude sur les asynchronies montrent qu'un volume courant de 6 ml/kg pourrait même être suffisant chez les patients ventilés en AI [95].

Les conséquences cliniques de la fragmentation du sommeil en réanimation sont inconnues. Chez les patients ambulatoires, une association entre fragmentation du sommeil et augmentation des risques cardiovasculaires a déjà été observée [83, 100]. Il est intéressant de constater que l'index de fragmentation observé chez ces patients ambulatoires sévères est très proche de celui de nos patients de réanimation [101]. Des éveils et micro-éveils répétés pourraient augmenter les taux de catécholamines [102] avec des conséquences négatives sur le système cardiovasculaire [100]. Tous ces effets pourraient avoir un impact sur le pronostic des patients sous ventilation mécanique [103, 104].

Conclusion

La qualité du sommeil est très anormale chez les patients conscients et non sédatisés sous ventilation mécanique en réanimation. Le mode ventilatoire en lui-même ne semble pas influencer la qualité du sommeil. Les réglages ventilatoires pourraient être plus importants que le mode pour éviter ou minimiser la fragmentation du sommeil.

Sleep quality in mechanically ventilated patients: Comparison of three ventilatory modes

Belen Cabello, MD; Arnaud W. Thille, MD; Xavier Drouot, MD, PhD; Fabrice Galia, Biomed Eng Master; Jordi Mancebo, MD; Marie-Pia d'Ortho, MD, PhD; Laurent Brochard, MD

Objectives: To compare the influence of three ventilatory modes on sleep.

Design: Prospective, comparative, crossover study.

Setting: Medical intensive care unit in a university hospital.

Patients: Fifteen conscious, nonsedated, mechanically ventilated patients.

Interventions: Patients were successively ventilated with assist-control ventilation, clinically adjusted pressure support ventilation (cPSV), and automatically adjusted pressure support ventilation (aPSV). Sleep polysomnography was performed during three consecutive 6-hr periods, one with each mode in random order. Airway pressure and thorax and abdomen plethysmography were used to diagnose central apneas and ineffective efforts.

Measurements and Main Results: The main abnormalities were a low percentage of rapid eye movement (REM) sleep counting, for a median (25th–75th percentiles) of 10% (3.5–12.5) of total sleep, and a highly fragmented sleep with 29 arousals and awak-

enings per hour of sleep. REM sleep duration was similar in the three ventilatory modes, 7% in assist-control, 4% in aPSV, and 1% during cPSV ($p = .54$), as well as in the fragmentation index, 31 arousals and awakenings per hour in assist-control, 32 in aPSV, and 34 during cPSV ($p = .62$). Ineffective efforts occurred similarly with the three modes (seven per hour of sleep in assist-control, 16 in aPSV, and 12 during cPSV) or central apneas during PSV (five in aPSV, seven during cPSV). Minute ventilation was similar with the three modes.

Conclusions: In conscious, mechanically ventilated patients, sleep architecture was highly abnormal, with a short REM stage and a high degree of fragmentation. The ventilatory mode did not influence sleep pattern, arousals, awakenings, and ineffective efforts. (Crit Care Med 2008; 36:1749–1755)

KEY WORDS: mechanical ventilation; sleep; ventilatory mode; polysomnography; pressure support ventilation

Patients requiring mechanical ventilation in intensive care units (ICUs) have often shown a poor quality of sleep (1–4). Sleep alterations have deleterious consequences in healthy subjects, but the paucity of data in the literature (5–8) makes it difficult to determine the impact of sleep abnormalities in ICU patients. Polysomnography studies performed in mechani-

cally ventilated ICU patients have demonstrated an increase in sleep fragmentation, a reduction in slow-wave and rapid eye movement (REM) sleep, and an abnormal distribution of sleep, since almost half the total sleep time occurs during daytime (1, 9, 10). Noise and patient care activities may be responsible in this scenario for approximately 30% of arousals and awakenings, but triggering factors remain unknown in 70% of cases (1, 2).

One important question concerns the role of mechanical ventilation. Parthasarathy and Tobin (3) showed an increase in sleep fragmentation, related to central apneas, when the ventilatory mode was switched from assist-control ventilation (ACV) to pressure support ventilation (PSV). The study suggested that either PSV by itself or an excess of ventilatory assistance with PSV could have caused these alterations. Indeed, ventilatory settings adjusted during wakefulness may become excessive during sleep, as the patients' ventilatory demand is reduced while asleep (11). Whether these results can be explained by the ventilatory mode itself or the way it was adjusted is impor-

tant, since hyperventilation and patient-ventilator asynchrony may result from PSV as well as ACV in mechanically ventilated ICU patients (12).

Fanfulla et al. (13) showed in ambulatory, ventilated patients with neuromuscular disease that a ventilatory setting adjusted based on a patient's respiratory effort improved sleep quality. Adjusting the pressure support (PS) level to match patients' ventilatory demand during sleep and wakefulness could potentially reduce central apneas and ineffective efforts and consequently decrease sleep fragmentation.

We hypothesized that an adequate setting of the PS level, adapted to the patient's ventilatory need, could diminish the level of fragmentation due to central apneas and ineffective efforts when compared with ACV. We used a closed-loop knowledge-based system that continuously adjusts the PS level to keep the patient in a comfort zone, which may avoid hypoventilation and hyperventilation. This modality has been shown to safely reduce the duration of mechanical ventilation in selected patients (14–16).

*See also p. 1960.

From Réanimation médicale (BC, AWT, FG, LB) and Physiologie Explorations Fonctionnelles (XD, MPdO), AP-HP, Groupe hospitalier Henri Mondor–Albert Che-nevier, Créteil, France; Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Sant Pau, Barcelona, Spain (BC, JM); and Université Paris 12, Faculté de Médecine de Créteil, INSERM U841, Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB), Institut Mondor de Médecine Moléculaire (IFR10), Créteil, France (MPdO, LB).

Supported, in part, by grants from the Instituto de Salud Carlos III (expedient CM04/00096, Ministerio de Sanidad) and the Instituto de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (BC).

For information regarding this article, E-mail: MCabello@santpau.es

Copyright © 2008 by the Society of Critical Care Medicine and Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181743f41

Some of these results have been previously reported in abstract form (17).

MATERIALS AND METHODS

This study was approved by the Ethics Committee of the French Intensive Care Society (Société de Réanimation de Langue Française), and patients or their surrogates gave the informed consent.

Patients. This physiologic study was conducted in a 24-bed medical ICU over a 9-month period. The inclusion criteria required that the patient was conscious, free from sedation and opiate analgesia for ≥ 24 hrs, and ventilated in PSV with an $F_{iO_2} < 60\%$ and $Sp_{o_2} \geq 90\%$. The noninclusion criteria were presence of a central nervous system disorder, an abnormal Glasgow Coma Scale score (< 11), hemodynamic instability, renal and/or hepatic insufficiency, and ongoing sepsis.

Methods. All patients were ventilated through an endotracheal tube or a tracheos-

tomy; once they met the inclusion criteria, they were connected to an Evita 4 ventilator (Dräger Medical, Lübeck, Germany), equipped with a closed-loop knowledge-based system (18).

The three different ventilatory modes were delivered in a randomized order using the closed-envelope technique during three successive periods of 6 hrs: a daytime period from 2 to 8 p.m., a first nocturnal period from 8 p.m. to 2 a.m., and a second nocturnal period from 2 to 8 a.m. The study started at 2 p.m. because most of routine care is performed from 8 a.m. to 2 p.m.

The ventilatory modes used were ACV, clinically adjusted PSV (cPSV), and automatically adjusted PSV (aPSV), which offers a continuous adaptation of the PS level (18).

ACV settings were adjusted to obtain a tidal volume of 8 mL/kg of predicted body weight, with a backup rate of 10 breaths/min and a square flow of 60 L/min. PS was clinically adjusted (cPSV) by the patient's attending physician to obtain a tidal volume between 6

and 8 mL/kg of predicted body weight and a respiratory rate < 35 breaths/min. The aPSV started at the same level as cPSV and worked as a closed-loop knowledge-based system, performing a continuous adaptation of the PS level to achieve a comfort zone (14, 18). In brief, the system adapts the level of PS based on a continuous evaluation of the patient's respiratory needs in order to keep the patient within a so-called "comfort zone," defined primarily as a respiratory rate between 15 and 30 breaths/min, a tidal volume above a minimum threshold (300 mL), and end-tidal CO_2 level below a maximum threshold (55 mm Hg). To reach these targets, the level of inspiratory assistance in PSV is intermittently adapted by the system by steps of 2–4 cm H_2O , taking into account the breathing pattern history since the patient was connected to the system. In addition, the system automatically tries to reduce the PS to a minimal level. The attending physician in charge could modify the level of PS in cPSV as well as during aPSV at any time he or she considered it necessary.

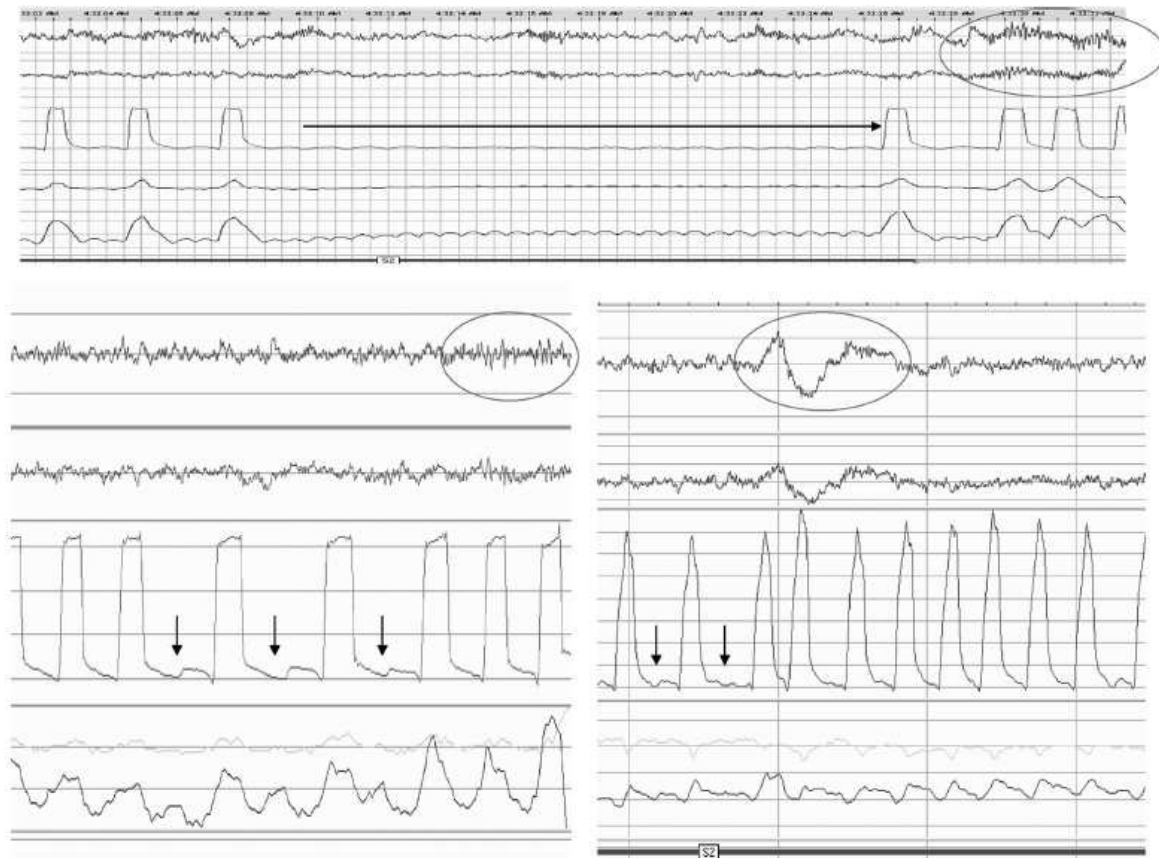


Figure 1. From top to bottom, electroencephalography (EEG) signal, airway pressure signal, and thorax-abdomen plethysmography signal. The EEG represents stage 2 sleep with an arousal caused by a central apnea (top) and an ineffective breath in pressure support ventilation (left) and in assist control ventilation (right).

Two-channel chest and abdominal respiratory inductance plethysmography was used to monitor respiratory efforts. Airway pressure was measured at the Y-piece of the ventilator circuit. These two signals were obtained by connecting the patient unit cable to a data acquisition system (N7000 EMBLA polysomnography system, Embla ResMed, Denver, CO). Electrode leads were placed on the subject's head in the central electroencephalography electrode region, four on the right and three on the left, according to the International 10–20 System for electrode placement (19). The standard reference electrode used was the left mastoid lead (19). Two electro-oculogram and two chin electromyogram leads were used to score REM and non-REM sleep. The electroencephalogram, the right and left electro-oculogram, and the submental electromyogram signals were amplified and recorded in the data acquisition system (N7000 EMBLA polysomnography system and the Somnologica 3 software, Embla ResMed, Denver, CO). Sleep recordings were manually scored by a neurologist blinded to the study, using the criteria of Rechtschaffen and Kales (19) and following the criteria of the American Sleep Disorder Association for arousals and awakenings (20, 21). Diagnosis of central apnea was based on international recommendations (21). Arousals and awakenings were considered secondary to an apnea when occurring within three cycles and/or 15 secs after the respiratory event (22, 23). Ineffective efforts were defined by an inspiratory effort detected by inductance plethysmography and simultaneous airway pressure drop without triggering of a ventilator cycle (Fig. 1). An arousal or awakening was considered secondary to ineffective triggering when occurring within 15 secs after this asynchrony. Noise was measured with a portable noise meter at the level of patient's head (Quest Technologies, Oconomowoc, WI). Arousals and awakenings were associated with the noise when they occurred 3 secs after or within an increase of ≥ 10 dB (1, 2).

Statistics. Statistical analysis was performed using SPSS statistical software (SPSS 13, Chicago, IL). Continuous variables were expressed as median (25th–75th percentile) or mean \pm sd. Variables were compared using Friedman test and Wilcoxon's paired test for related samples. We used a nonparametric test due to the small sample of patients. A two-tailed p value $< .05$ was taken to indicate statistical significance.

RESULTS

Patients. Fifteen patients were included in the study. Their main characteristics are shown in Table 1. Congestive heart failure was present in five patients and chronic obstructive pulmonary disease in four. Acute respiratory failure was the reason to initiate mechanical ventilation in nine patients, postoperative complications (one abdominal and four cardiac) in five patients, and septic shock in one patient.

Sleep Recordings. All patients completed the study, and recordings were well tolerated. Individual sleep data are shown in Table 2. The median total sleep time was 514 mins (326–729). The median sleep efficiency (i.e., the percentage of sleep during the study) was 43% (32–70). The main abnormalities observed were a diminished percentage of REM sleep counting for only 10% (2–13) of total sleep time and a high fragmentation index with 29 arousals and awakenings per hour (19–41). Although interindividual variability was large, the median quantity of slow-wave sleep (stages 3 and 4) was normal, with a median of 19% (13–31) or 98 mins (63–151) (Table 2).

Ventilatory Modes and Sleep Distribution. Sleep efficiency and architecture

were similar whatever the ventilatory mode used, except for a longer stage 2 during aPSV than during cPSV, 67% (54–84) vs. 52% (39–62) ($p = .02$). The fragmentation index did not differ between the three ventilatory modes (31 ± 16 arousals and awakenings per hour in assist-control, 32 ± 22 in aPSV, and 34 ± 23 during cPSV, $p = .62$), nor did the percentage of REM sleep and the duration of slow wave (Fig. 2, Table 3).

Minute ventilation did not significantly differ between the three ventilatory modes, with median values of 10.0 L/min (8.3–11.9), 9.0 L/min (7.2–12.4), and 8.8 L/min (7.1–12.4) during ACV, aPSV, and cPSV, respectively ($p = .62$). The median respiratory rates were 20 breaths/min (17–26), 20 breaths/min (20–24), and 21 breaths/min (20–26) during ACV, aPSV, and cPSV, respectively ($p = .32$). Median tidal volumes were 500 mL (380–500), 390 mL (330–492), and 450 mL (357–521) during ACV, aPSV, and cPSV, respectively ($p = .44$).

Individual values for pressure support level during cPSV and aPSV are shown in Figure 3. On average, 20 ± 16 changes in the PS level took place, and no changes were made in the level of PSV during cPSV. The mean PS level did not differ between the automatically adjusted and the clinically adjusted mode (14 ± 8 cm H₂O vs. 16 ± 6 cm H₂O; $p = .14$). Positive end-expiratory pressure was kept at 5 cm H₂O for all patients during the three ventilatory modes.

Apneas and Ineffective Efforts. Nine of the 15 patients presented sleep apneas, and ten exhibited ineffective efforts. The mean indexes of sleep apneas

Table 1. Characteristics of the patients

Patient, n	Sex (M/F)	Age, Years	SAPS II	Duration of MV, Days	Tracheostomy	Cause for Initial MV
1	M	56	33	27	No	Septic shock
2	M	80	65	26	No	Hypoxemic respiratory failure
3	M	80	79	6	No	Hypoxemic respiratory failure
4	F	67	53	14	No	Acute asthma
5	F	58	37	23	Yes	Acute respiratory distress syndrome
6	M	66	61	70	Yes	Pneumonia
7	M	47	32	2	No	Cardiogenic pulmonary edema
8	M	83	44	22	No	Coronary artery bypass grafting
9	M	85	44	8	No	Aortic valve replacement
10	F	67	61	28	Yes	Hypoxemic respiratory failure
11	M	68	37	10	No	Acute exacerbation of COPD
12	M	52	30	28	Yes	Cardiac transplantation
13	M	84	55	46	Yes	Abdominal Surgery
14	F	82	67	13	No	Pneumonia
15	M	83	33	16	Yes	Coronary artery bypass grafting
Mean \pm sd		70 \pm 13	49 \pm 15	22 \pm 17	N = 6 (40%)	

M, male; F, female; SAPS, Simplified Acute Physiology score; MV, mechanical ventilation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Table 2. Sleep architecture and fragmentation during the study (18 hours)

Patient, N	Stage 1, %	Stage 2, %	Stage 3 and 4, mins	Rapid Eye Movement, %	Fragmentation Index
1	2	83	102	1	15
2	1	64	119	18	25
3	5	57	246	10	35
4	8	68	73	0	41
5	10	66	98	7	41
6	7	64	67	13	53
7	8	48	91	7	37
8	1	51	178	13	67
9	17	49	63	15	20
10	10	47	119	12	19
11	4	49	300	11	29
12	3	88	54	0	11
13	15	41	151	11	51
14	16	74	31	5	14
15	8	79	35	2	23
Median [25–75th percentiles]	8 [3–11]	63 [48–74]	98 [63–151]	10 [2–13]	29 [19–41]

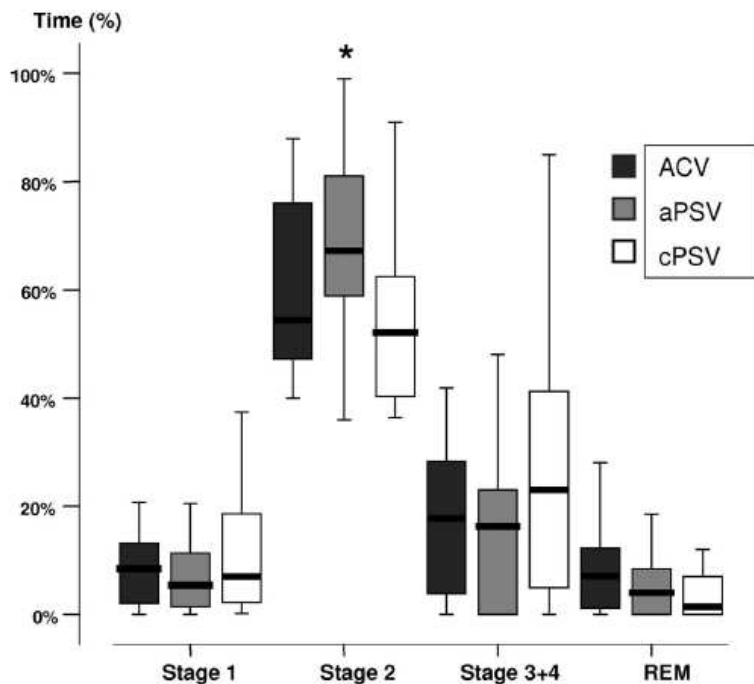


Figure 2. Sleep stages (percent of total sleep) during the three ventilatory modes: clinically adjusted pressure support ventilation (cPSV), automatically adjusted pressure support ventilation (aPSV), and assist-control ventilation (ACV). REM, rapid eye movement.

(number of apneas per hour of sleep) and ineffective efforts (number of ineffective efforts per hour of sleep) were similar when comparing the two PSV modes, 5 ± 6 apneas and 16 ± 45 ineffective efforts during aPSV vs. 7 ± 11 apneas and 12 ± 23 ineffective efforts during cPSV ($p = .59$ and $p = .28$, respectively). No apneas occurred during ACV, and the mean number of inef-

fective efforts per hour of sleep during ACV was 7 ± 18 ($p = .09$ in comparison to both PSV modes). Apneas and ineffective breaths represented 7% (2–36) and 8% (2–38), respectively, of the total fragmentation index (arousals and awakenings per hour) in patients exhibiting these respiratory events. The possibility that changes in the pressure level during aPSV could also induce

fragmentation was assessed using the same criteria. This explained $\leq 0.2\%$ of the fragmentation.

Noise. The mean noise value was 53 ± 6 dB, the peak noise level recorded was 102 dB, and the minimal noise value was 45 dB. No differences were observed between the three different ventilatory modes concerning the index of fragmentation associated with noise: 4 ± 4 during ACV, 6 ± 7 during aPSV, and 5 ± 6 during cPSV ($p = .55$). These data indicate that 14% of the fragmentation was associated with sudden increases in noise.

Sleep Distribution Among Study Periods. During the daytime period, four patients were ventilated in ACV, five in aPSV, and six in cPSV. During the first nocturnal period, five patients were ventilated in each ventilatory mode. During the second nocturnal period, six patients were ventilated in ACV, five in aPSV, and four in cPSV.

Independent of the ventilatory mode, sleep efficiency and architecture had a significantly different distribution based on the period considered (Fig. 4). Sleep efficiency was slightly lower during the daytime period, reaching 52% (18–65) vs. 63% (45–84) and 63% (33–82) during the first and the second nocturnal periods, respectively ($p = .01$). A greater duration of slow-wave sleep was found during the first nocturnal period, with a median duration of 24 mins (6–41) vs. 17 (0–32) and 16 (3–24) during daytime and the second nocturnal period ($p = .03$). The proportion of REM sleep was longer during the second nocturnal period, with a median percentage of 13% (2–26) vs. 0% (0–5) and 4% (0–7) during the daytime and the first nocturnal period ($p = .005$). The fragmentation index did not differ, with 30 (21–56) arousals and awakenings/hour during daytime vs. 28 (20–45) and 23 (17–43) during the first and second nocturnal periods, respectively ($p = .07$). Ineffective effort indexes per hour were also similar across the three periods.

DISCUSSION

In this study, conducted in non-sedated, conscious ICU patients treated with assisted mechanical ventilation, the levels of sleep fragmentation, sleep architecture, and sleep quantity were not influenced by the ventilatory mode. Total sleep duration was relatively long, reaching almost half of the recording time.

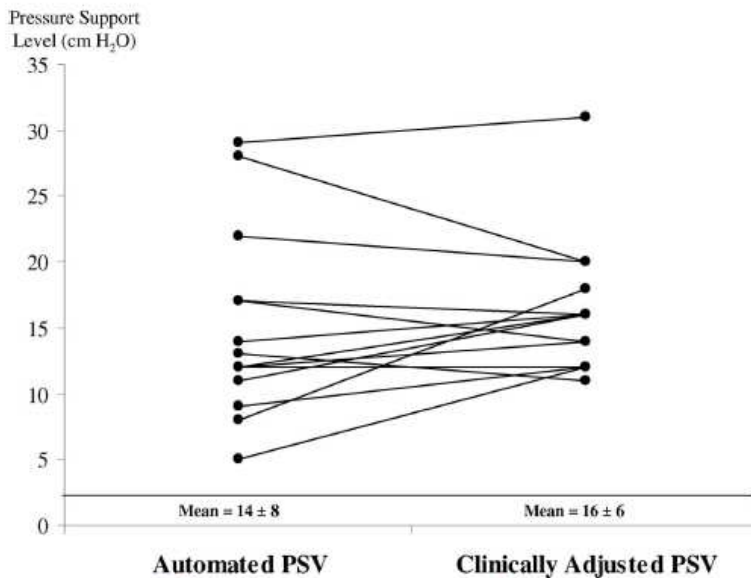


Figure 3. Individual values of the pressure support ventilation (PSV) level for automatically adjusted PSV (left) and clinically adjusted PSV (right) averaged over the 6-hr periods.

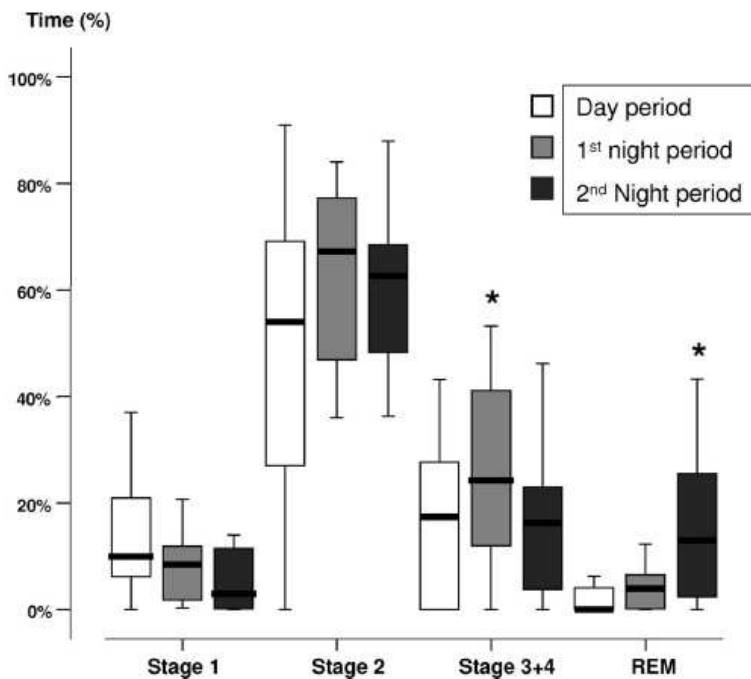


Figure 4. Sleep stages (percent of total sleep) during the three different time periods: day period, 2–8 p.m.; first nocturnal period, 8 p.m. to 2 a.m.; second nocturnal period, 2–8 a.m. REM, rapid eye movement.

Sleep, however, was disorganized and of poor quality. A low percentage of REM sleep and a high degree of fragmentation were present. The respiratory events studied (i.e., apneas and ineffective ef-

forts) explained <10% of sleep fragmentation each one. Noise accounted for fragmentation in 14% of the total number of arousals and awakenings. Sleep distribution over day and night was partially pre-

served for slow-wave and REM sleep, as a longer time of slow-wave sleep occurred in the first nocturnal period and a higher percentage of REM sleep in the second nocturnal period.

Sleep Architecture and Distribution. We observed major alterations in sleep architecture, with a decrease in REM stage and a high index of sleep fragmentation in this group of mechanically ventilated ICU patients. Our data have some similarities with previous findings in the ICU concerning sleep efficiency, low percentages of REM, and a high degree of fragmentation (1–3).

Sleep recordings started at 2 pm. This was chosen because many procedures that could derange sleep in nonsedated patients, such as washing of the patients, chest radiographs, and medical rounds, preferentially take place between 8 am and 2 pm. Interestingly, sleep efficiency was only slightly higher during the two nocturnal periods compared with the daytime period. Slow-wave sleep was longer during the first nocturnal period, however, and REM sleep was longer during the second nocturnal period, as expected during physiologic sleep.

Ventilatory Mode and Settings. No difference was found between the three ventilatory modes in the level of sleep fragmentation. This contrasts with the study of Parthasarathy and Tobin (3), who found a lower sleep fragmentation during ACV than during PSV, explained by central apneas. To reconcile these findings, we speculate that those authors set an excessive level of PS, especially when adjusted while the patient was awake, promoting respiratory pauses related to hypocapnia (11) and inducing sleep fragmentation. Apneas and sleep fragmentation indexes decreased when adding a deadspace, suggesting an excess of ventilation and of PS in patients exhibiting apneas. The lack of difference between the three modes in the present study suggests that the way it was adjusted differed from the study by Parthasarathy and Tobin, in which tidal volume was markedly higher during PSV than during ACV. In our study, minute ventilation and tidal volume were similar whatever the mode. This, added to the low index of ineffective efforts and apneas, suggests that patients were not overassisted during sleep. No difference was observed in sleep fragmentation when PSV was adjusted either clinically or automatically. Indeed, the PS level during clinical adjustment was relatively similar to the mean PS level

Table 3. Comparison of sleep quality between the ventilatory modes

Ventilatory Mode	ACV	cPSV	aPSV	p
Stage 1, %	8 [1-15]	7 [1-23]	5 [0-11]	.62
Stage 2, %	54 [47-79]	67 [54-84]	39 [52-62]	.02*
Stage 3 and 4, mins	37 [4-62]	26 [0-68]	24 [0-51]	.79
REM, %	7 [0-13]	4 [0-10]	1 [0-7]	.54
Fragmentation index, n/h	30 [17-41]	28 [17-53]	23 [21-45]	.62
Sleep efficiency, %	58 [44-82]	44 [29-80]	63 [29-80]	.15

ACV, assist-control ventilation; cPSV, pressure support ventilation clinically adjusted; aPSV, pressure support ventilation automatically adjusted; REM, rapid eye movement; Fragmentation Index, number of arousals and awakenings per hour of sleep; Sleep efficiency, duration of asleep/total duration of recording. Values are expressed as median [interquartile range].

*p < .05.

during automatically adjusted PSV, reinforcing the notion that an adequate setting of PS is important to prevent ventilator-induced sleep disturbances.

A recent study by Toubanc et al. (24) showed no differences in sleep quantity and quality and awakening index between ACV and a low level of PSV when these two ventilatory modes were compared over a whole night. When analyzing only the second part of the night, Toubanc et al. found that ACV was superior in terms of percentage of slow-wave sleep but not of REM sleep. It is, however, difficult to compare their results with ours because of a lack of information about ventilatory variables resulting from PSV and ACV settings and about the frequency of asynchrony.

Central Apneas, Ineffective Efforts, and Sleep Fragmentation. The level of fragmentation found by Parthasarathy and Tobin (3) during PSV was more than twice our fragmentation index. This could be due to a lower level of PS on average in our study. Patients from their study (3) received sedatives, while we investigated only patients who were conscious and free from sedation, preserving the integrity of the central respiratory drive. Similarly, no difference in the number of ineffective efforts was found in relation to the ventilatory mode. This is in accordance with recent data published comparing ineffective efforts during ACV and PSV (12). In our study, central apneas and ineffective efforts were each responsible for <10% of total sleep fragmentation. The low percentage of ineffective efforts can be related to an appropriate dose of ventilator settings, since an excessive level of pressure support is associated with an increased number of unassisted breaths (12, 25, 26). Similar data concerning the link between

overassistance and increase in sleep fragmentation due to central apneas and ineffective efforts were recently shown by Fanfulla et al (13). Physicians did not change the level of pressure support during the cPSV in the 15 patients. This agrees with previous results shown by Dojat et al. (15) in a study performed in the same unit.

Clinical Implications. Our data do not suggest that the ventilatory mode should be switched from PSV to ACV during sleep to decrease the level of sleep fragmentation. However, adjustments in pressure support settings need to be accurately performed to avoid an excess of ventilatory support, especially in patients prone to develop central apneas and/or ineffective efforts, such as patients with chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure (12, 27). Selecting a level of pressure support that achieves a tidal volume <8 mL/kg of predicted body weight and avoiding any visible ineffective effort on the ventilator's screen, with a respiratory rate between 20 and 30 breaths/min, seems a reasonable approach to minimize this problem. Some data suggest that a tidal volume as small as 6 mL/kg of predicted body weight may be needed (28).

The clinical consequences of sleep fragmentation in ICU patients are unknown. In ambulatory patients, however, an association between sleep fragmentation and cardiovascular morbidity has been observed (23, 27). Interestingly, the level of fragmentation measured in such patients is very similar to that observed in our ICU patients (29). Repeated arousals and awakenings in ventilated patients could result in an increase in the catecholamine level (30) and have negative consequences on the cardiovascular system (27). All these effects due to the high level of the sleep fragmentation could af-

fect the outcome of patients under mechanical ventilation (31, 32).

Limitations. This study was performed in a medical ICU with extensive experience in using PSV. This could be a bias toward achieving an adequate setting during PSV and may differ from centers in which ACV is more frequently used (33). For this reason, we also tested a system using an automatic adjustment of PS level adapted to the patient's ventilatory demand (18).

Patients in this study were carefully selected so we could reliably analyze the relationship between ventilatory modes and sleep quality. We included conscious patients free from sedation, most of whom had been ventilated for prolonged periods. They do not represent the whole spectrum of the ICU population. This study included only 15 patients, which could favor the possibility of a type II error; the effect of ventilatory mode, if any, would be smaller than previously suggested. Patients' heterogeneity could also mean that patients required different degrees of suctioning or care, for instance, which could influence sleep fragmentation. Of note, we also analyzed fragmentation (data not shown) linked to aspirations, and the median index value showed that it was associated with arousals and awakenings in <1%. Patients were studied 6 hrs during each ventilatory mode. This study design was chosen to minimize possibility of instability, occurrence of complications, or improvement leading to extubation if the study had to be performed over three consecutive nights.

Patients were studied when free from sedation administration for ≥ 24 hrs and had no renal or hepatic insufficiency. We cannot absolutely ensure that this was sufficient to allow a complete withdrawal of sedation, due to the potential action of metabolites or drug accumulation. All patients, however, had a Ramsay score of 2 and a Glasgow Coma Scale score of 11 (maximum possible in intubated patients).

Some patients had a diagnosis of chronic heart failure, which can predispose to central apneas, and others had chronic obstructive pulmonary disease, which can predispose to ineffective efforts. This may have influenced the results. A last limitation may come from the use of plethysmography and airway pressure for detection of ineffective efforts in intubated, mechanically ventilated patients, instead of esophageal pres-

sure. A recent study, however, suggests that noninvasive diagnosis of ineffective efforts using flow and airway pressure tracings is an accurate method (12).

CONCLUSION

Sleep quality is markedly abnormal in conscious, nonsedated patients under assisted mechanical ventilation in ICUs. The ventilatory mode does not seem to influence the quality of sleep in terms of fragmentation and architecture in these individuals. The ventilatory settings may be more important than the ventilatory mode *per se* to avoid or minimize sleep fragmentation.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Carolyn Newey for her help in editing the manuscript.

REFERENCES

1. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, et al: Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:451–457
2. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, et al: Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 708–715
3. Parthasarathy S, Tobin MJ: Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1423–1429
4. Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, et al: Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: Pressure support vs. proportional assist ventilation. *Crit Care Med* 2007; 35:1048–1054
5. Bryant PA, Trinde J, Curtis N: Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system? *Nat Rev Immunol* 2004; 4:457–467
6. Valente M, Placidi F, Oliveira AJ, et al: Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic coma. *Clin Neurophysiol* 2002; 113:1798–1805
7. Helton MC, Gordon SH, Nunnery SL: The correlation between sleep deprivation and the intensive care unit syndrome. *Heart Lung* 1980; 9:464–468
8. Chen HI, Tang YR: Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:907–909
9. Hilton BA: Quantity and quality of patients' sleep and sleep-disturbing factors in a respiratory intensive care unit. *J Adv Nurs* 1976; 1:453–468
10. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, et al: Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000; 117: 809–818
11. Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, et al: Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1251–1260
12. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, et al: Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2006; 32:1515–1522
13. Fanfulla F, Delmastro M, Berardinelli A, et al: Effects of different ventilator settings on sleep and inspiratory effort in patients with neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:619–624
14. Dojat M, Miksch S, Hunter J: Knowledge-based information management in intensive care and anesthesia. *Artif Intell Med* 2000; 19:185–187
15. Dojat M, Harf A, Touchard D, et al: Clinical evaluation of a computer-controlled pressure support mode. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1161–1166
16. Bouadma L, Lellouche F, Cabello B, et al: Computer-driven management of prolonged mechanical ventilation and weaning: A pilot study. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1446–1450
17. Cabello B, Thille AW, Drouot X, et al: Sleep quality in mechanically ventilated patients: Comparison of three ventilatory modes. *Intensive Care Medicine* 2006; 32:S250, 0966
18. Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, et al: A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:894–900
19. Rechtschaffen A, Kales A: A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles, UCLA BIS/BRI, 1968
20. EEG arousals: Scoring rules and examples: A preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992; 15:173–184
21. Force TRoAAoSMT: Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667–689
22. Xie A, Wong B, Phillipson EA, et al: Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 489–495
23. Trinder J, Merson R, Rosenberg JI, et al: Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:808–813
24. Toublanc B, Rose D, Glerant JC, et al: Assist-control ventilation vs. low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:1148–1154
25. Nava S, Bruschi C, Rubini F, et al: Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med* 1995; 21:871–879
26. Leung P, Jubran A, Tobin MJ: Comparison of assisted ventilator modes on triggering, patient effort, and dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1940–1948
27. Leung RS, Bradley TD: Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2147–2165
28. Thille AW, Cabello B, Galia F, et al: Optimization of ventilatory settings and prevalence of patient-ventilator asynchrony. *Intensive Care Med* 2006; 32:S19, 0057
29. Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA, et al: Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 94: 32–37
30. Naughton MT: Sleep disorders in patients with congestive heart failure. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:453–458
31. Spath-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, et al: Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry* 1991; 29:575–584
32. Brooks D, Horner RL, Kimoff RJ, et al: Effect of obstructive sleep apnea vs. sleep fragmentation on responses to airway occlusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1609–1617
33. Esteban A, Anzueto A, Alia I, et al: How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1450–1458

ÉVALUATION ET COMPARAISON SUR BANC D'ESSAI DES PERFORMANCES DES VENTILATEURS DE RÉANIMATION

Plusieurs études sur poumon test ont montré que les performances techniques des ventilateurs étaient très variables, surtout concernant la fonction trigger et la capacité de pressurisation [23, 24, 105-108]. Les différences concernant le trigger inspiratoire [22, 109] et la capacité de pressurisation [25-28] peuvent avoir un impact clinique important sur le travail respiratoire. Alors que les ventilateurs de réanimation se sont largement améliorés sur les 20 dernières années [23], aucune étude n'a évalué de façon spécifique les effets d'une telle amélioration sur la prise en charge des patients de réanimation. De nouveaux ventilateurs sont actuellement disponibles mais leurs performances techniques n'ont pas été évaluées dans une approche systématique. L'objectif de notre étude était de comparer les performances des nouveaux ventilateurs de réanimation sur un poumon test, et de comparer la fonction trigger et la capacité de pressurisation en AI, ainsi que la résistance expiratoire mesurée en VAC. Les résultats étaient comparés à ceux obtenus 6 ans auparavant sur le même poumon test.

MÉTHODES

Classification et comparaison des ventilateurs testés

Tous les ventilateurs ont été testés sur notre poumon test décrit dans le chapitre « méthodes ». Tous les ventilateurs proposés en réanimation et en salle de réveil pour l'appel d'offre de l'AP-HP en 2006 ont été testés sur notre banc d'essai. La liste et les caractéristiques de ces 13 ventilateurs de nouvelle génération sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

Liste et classification des ventilateurs testés en 2006

Constructeur et Site Internet	Nom des Ventilateurs	Système de Pressurisation	Réa / SSPI
DRAGER Medical , Lübeck, Allemagne http://www.draegermedical.com	Evita XL	Gaz muraux	Réa
	Savina	Turbine	SSPI
MAQUET , Solna, Suède http://www.maquet.com	Servo I / S	Gaz muraux Gaz muraux	Réa / SSPI
PURITAN BENNETT , Carlsbad, CA, États-unis http://www.puritanbennett.com	PB 840	Gaz muraux	Réa
VIASYS , Conshohocken, PA, États-unis http://www.viasyshealth.com	Avea	Gaz muraux	Réa
	Vela	Turbine	SSPI
RESMED-SAIME , North Ryde, Australie http://www.resmed.com	Elisée 350	Turbine	SSPI
TAEMA , Antony, France http://www.airliquide.com/taema	Extend	Gaz muraux	Réa
HAMILTON Medical , Rhäzuns, Suisse http://www.hamilton-medical.com	Galileo	Gaz muraux	Réa
GENERAL ELECTRIC , Fairfield, CO, États-unis http://www.gehealthcare.com	Engström	Gaz muraux	Réa
	Centiva	Gaz muraux	SSPI
RESPIRONICS , Murryville, PA, États-unis http://www.respironics.com	Esprit	Turbine	SSPI
NEWPORT medical instruments , Costa Mesa, CA, États-unis http://www.newportnmi.com	E 500	Gaz muraux	SSPI

Les 4 ventilateurs à turbine (Elisée 350, Esprit, Savina, Vela) ont été comparé avec les 9 ventilateurs à servo-valves qui utilisent les gaz muraux, et les 7 ventilateurs considérés comme des ventilateurs lourds de réanimation (Avea, Evita XL, Engström, Extend, Galiléo,

PB 840, Servo I) ont été comparés avec les 6 ventilateurs considérés comme des ventilateurs intermédiaires destinés à la salle réveil (Centiva, E 500, Elisée 350, Esprit, Savina, Vela).

Ces ventilateurs de nouvelle génération ont été comparés aux ventilateurs de réanimation proposés en 2000 et testés avec le même banc d'essai dans le même laboratoire [23] : Evita 2, Evita 2 Dura, et Evita 4 (Dräger, Lübeck, Allemagne); Servo 300 (Siemens-Eléma, Solna, Suède); PB 840 (Puritan-Benett, Carlsbad, CA, Etats-Unis); Galileo (Hamilton, Rhäzuns, Suisse); et Horus (Taema, Antony, France).

Protocole d'étude

Chaque ventilateur était testé en AI avec 4 niveaux d'AI (5, 10, 15 et 20 cm H₂O), avec et sans PEP (5 cm H₂O), avec 3 niveaux d'efforts inspiratoires simulés (faible, fort et très fort), pour un total de 24 conditions. Pour tous les tests, le trigger inspiratoire était réglé à la valeur la plus sensible sans observer d'auto-déclenchements. En raison des auto-déclenchements plus fréquents, un trigger moins sensible était utilisé lors des tests réalisés avec une PEP (1.3±0.8 L/min versus 0.8±0.3 L/min, $P<0.01$). La pente de montée en pression peut directement influencer la qualité de pressurisation donc nous avons toujours réglé la pente la plus rapide sur tous les ventilateurs sauf pour le Vela (non ajustable) et le Centiva (overshoot avec la pente la plus rapide).

Pour simuler des efforts différents en termes d'intensité, le volume courant du ventilateur moteur était réglé à 100, 600 et 1200 ml avec un débit inspiratoire respectif de 0.1, 0.6, et 1.2 L/s et un temps d'insufflation de 1 s dans tous les cas. Ces 3 réglages permettaient de simuler 3 demandes ventilatoires différentes : un effort faible, fort et très fort. La pression d'occlusion à 100 ms ($P_{0.1}$) qui reflète l'effort inspiratoire correspondait à une dépression de 2 cm H₂O (effort faible), 6 cm H₂O (effort fort) et 13 cm H₂O (effort très fort) cm H₂O. La $P_{0.1}$ est d'environ 2 cm H₂O pour un effort normal chez des sujets sains ou une ventilation mécanique

complètement assistée [53], alors qu'un effort intense chez un patients en détresse respiratoire aiguë génère une $P_{0.1}$ supérieure à 10 cm H₂O [52]. Nous avons réglé un débit d'insufflation décélérant sur le ventilateur moteur afin de recréer une demande ventilatoire maximale au début de l'effort, comme souvent observé chez les patients [49]. Une compliance élevée (100 ml/cm H₂O) et une résistance faible (5 cm H₂O/L·s⁻¹) étaient ajustées dans le soufflet connecté au ventilateur pour simuler une situation plus difficile en terme de pressurisation. Un système à haute compliance et faible résistance simule une condition critique dans laquelle le ventilateur doit délivrer un débit d'insufflation maximal afin d'atteindre et de maintenir la pression cible.

RÉSULTATS

Performances du trigger inspiratoire (Figure 2 de l'article, page 118)

Délai de trigger (DT): Le DT moyen était de 58 ms (42-88 ms), et restait inférieur à 50 ms pour 5 ventilateurs (Elisée 350, Esprit, Engström, PB 840, Servo I). Le DT moyen était plus long (trigger moins sensible) lors des efforts faibles (69±31 ms versus 52±14 pour les efforts forts et 52±15 pour les efforts très forts, $P<0.001$) et avec la PEP (62±26 ms versus 54±18 sans la PEP, $P=0.002$). Le niveau d'AI n'avait pas d'influence sur le DT ($P=0.58$). Dans les conditions difficiles (efforts faibles), le DT dépassait 100 ms avec 2 ventilateurs (Avea et Evita XL).

Délai inspiratoire (DI): Le DI moyen était de 94 ms (54-177 ms), et restait inférieur à 70 ms pour 5 ventilateurs (Elisée 350, Esprit, Engström, PB 840, Servo I). Le DI était plus long lors des efforts très forts (107±65 ms versus 88±46 lors des efforts forts et 86±38 lors des efforts faibles, $P<0.01$) et avec un faible niveau d'AI (122±67 ms avec 5 cmH₂O versus 93±48 avec 10 cmH₂O, 81±38 avec 15 cm H₂O, et 80±36 avec 20 cm H₂O, $P<0.001$). La PEP n'avait pas

d'influence sur le DI (99 ± 53 ms versus 89 ± 50 sans PEP, $P=0.10$). Dans les conditions difficiles (efforts très forts), le DI était plus long que 100 ms avec 6 ventilateurs (Avea, Centiva, E 500, Extend, Galileo, Vela). Dans les pires conditions (efforts très forts et faible niveau d'AI), le DI dépassait 200 ms pour 4 ventilateurs (Avea, Centiva, E 500, Vela). Malgré les pires conditions, le DI restait inférieur à 100 ms (trigger très sensible et très bonne qualité de pressurisation) pour 4 ventilateurs (Elisée 350, Engström, PB 840, et Savina).

Qualité de pressurisation (Figure 3 de l'article, page 119)

Le PTP moyen était de 1.6 cmH₂O (de 0.1 cmH₂O pour la moins bonne pressurisation à 2.6 cmH₂O pour la meilleure pressurisation). Le PTP n'était pas influencé par la PEP (1.6 ± 1.3 versus 1.6 ± 1.3 cmH₂O, $P=0.78$) ou l'intensité de l'effort (1.6 ± 1.1 cmH₂O lors des efforts faibles, 1.8 ± 1.3 cmH₂O lors des efforts forts, et 1.4 ± 1.4 cmH₂O lors des efforts très forts, $P=0.20$). Dans les conditions difficiles de pressurisation (efforts très forts et niveau d'AI de 5 cmH₂O), le PTP restait négatif avec plusieurs ventilateurs qui n'étaient pas capables de prendre en charge l'effort du patient pendant les 300 premières millisecondes de l'effort. Le PTP augmentait logiquement quand on augmentait le niveau d'AI mais restait négatif avec 3 ventilateurs pour un niveau d'AI de 10 cmH₂O (Avea, Centiva, et E500) et avec encore 1 ventilateur pour un niveau d'AI de 15 cmH₂O (Centiva).

Précision de la pression délivrée (Figure 4 de l'article, page 120)

La différence entre le niveau d'AI réglé et la véritable pression délivrée dépassait 10% pour 4 ventilateurs (Avea, E 500, Extend, PB 840). Cette erreur survenait avec tous les niveaux d'AI testés (5 à 20 cmH₂O). La pression délivrée par le ventilateur était toujours plus basse que la pression réglée sauf pour 2 ventilateurs (Avea et Galileo).

Résistance expiratoire (Figure 5 de l'article, page 120)

Le volume trappé à 0,7 s était supérieur à 20% pour 3 ventilateurs (Avea, Engström, Vela), entre 10 et 20% pour 8 ventilateurs (Centiva, E 500, Elisée 350, Esprit, Evita XL, Extend, Galileo, PB 840) et inférieur à 10% pour 2 ventilateurs (Savina et Servo I). Le volume trappé à 1,4 s restait supérieur à 30% pour 1 ventilateur (Avea). La PEP n'avait pas d'influence sur la résistance expiratoire ($17\pm 9\%$ à 0,7 s et $6\pm 10\%$ à 1,4 s versus $17\pm 9\%$ et $4\pm 6\%$ sans PEP, $P=0.50$).

Comparaison des ventilateurs à turbine et des ventilateurs sans turbines (Figure 6 de l'article, page 121)

En moyenne, les performances du trigger et de la pressurisation étaient meilleures avec les 4 ventilateurs à turbines que les 9 qui fonctionnent avec les gaz muraux. Le trigger était plus court avec les ventilateurs à turbine (51 ± 15 ms versus 61 ± 25 ms, $P=0.001$ pour le délai de trigger et 76 ± 34 ms versus 102 ± 56 ms, $P<0.001$ pour le délai inspiratoire), et le PTP était plus élevé (1.8 ± 1.1 cmH₂O versus 1.5 ± 1.3 cmH₂O, $P=0.03$).

Evolution des ventilateurs de réanimation depuis les derniers tests sur banc : 2000 versus 2006 (Figure 7 de l'article, page 121)

Le délai de trigger moyen mesuré dans des conditions difficiles (faibles efforts) était identique entre les ventilateurs proposés en 2000 et ceux proposés en 2006 (52 ± 5 ms versus 72 ± 17 ms et 67 ± 18 ms pour les ventilateurs de réanimation et de salle de réveil en 2006, $P=0.14$). Les capacités de pressurisation dans les conditions difficiles (faible niveau d'AI avec des efforts très forts) tendaient à être moins performantes avec les ventilateurs de 2006 que ceux de 2000 alors que la différence n'était pas significative (PTP de 0.4 ± 0.1 cmH₂O en 2000 versus 0.1 ± 0.4 et -0.1 ± 0.8 cmH₂O en 2006, $P=0.11$).

DISCUSSION

Nous avons testé un grand nombre de ventilateurs de réanimation avec notre poumon test. La fonction trigger et la capacité de pressurisation en AI étaient très différentes entre les ventilateurs. Certains ventilateurs étaient incapables de répondre à des conditions difficiles avec un délai inspiratoire particulièrement long lors des efforts faibles, et une pressurisation insuffisante lorsqu'on simulait des efforts forts avec un faible niveau d'AI. Les nouvelles générations de ventilateurs à turbine étaient aussi performants, voire plus performants que les meilleurs ventilateurs à gaz comprimés. Les ventilateurs de nouvelle génération n'étaient pas plus performants que ceux proposés en 2000, suggérant que le plafond technologique a été atteint.

Fonction trigger

En AI, l'effort nécessaire pour déclencher le trigger du ventilateur représente environ 10 à 20% de l'effort inspiratoire total [22]. La majorité des ventilateurs de réanimation utilisent un système de trigger basé sur des variations de débit. En effet, l'effort nécessaire pour déclencher le ventilateur est plus faible avec un système de trigger en débit qu'avec un trigger en pression [22, 110-113]. L'utilisation d'un trigger plus sensible pourrait améliorer la synchronisation patient-ventilateur et notamment réduire les effort inefficaces [91]. Nous avons trouvé que le DT moyen était de moins de 100 ms avec tous les nouveaux ventilateurs de réanimation ce qui est comparable aux études récentes qui ont évalué les ventilateurs de réanimation [23, 24], les ventilateurs d'anesthésie [105], ou les ventilateurs utilisés pour le transport des patients de réanimation [114]. Cependant, plusieurs ventilateurs montraient des valeurs très supérieures à 100 ms quand nous les avons testés dans des conditions difficiles (efforts faibles). Des valeurs de DT si longues peuvent être observées avec les anciennes

générations de ventilateurs de réanimation [23], les ventilateurs intermédiaires [108], les ventilateurs de domicile [106], ou les ventilateurs de transport [115].

Capacité de pressurisation

Plusieurs études ont évalué l'impact du débit et du temps de montée en pression sur l'effort du patient et ont retrouvé que le travail respiratoire était nettement plus faible quand le temps pour atteindre la pression était plus court [26-28]. Mancebo et al. ont mesuré l'effort inspiratoire des patients avec 3 ventilateurs différents réglés avec le même niveau d'AI [25]. Les différences étaient majeures malgré les mêmes réglages, et le travail respiratoire était diminué de moitié avec un ventilateur plus performant [25]. Dans notre étude, nous avons observé que la pression restait négative avec certains ventilateurs pendant plus de 0,3 s, ce qui signifie que l'effort du patient n'était pas pris en charge par le ventilateur. A l'heure actuelle, de telles insuffisances de pressurisation nous paraissent dépassées pour une ventilation assistée performante en réanimation.

Evolution des ventilateurs de réanimation et des ventilateurs à turbine.

Richard et al. ont reporté des améliorations significatives des performances des ventilateurs de réanimation entre 1993 et 2000 [23]. Nous avons comparé les ventilateurs de 2000 et ceux de 2006 avec le même protocole, dans le même laboratoire, et aucune amélioration n'était notée entre ces 2 générations. Au contraire, certains ventilateurs de dernière génération montraient des performances bien inférieures et plutôt comparables aux vieilles machines. Le DT moyen était d'environ 40 à 50 ms avec les meilleurs ventilateurs de 2006 ce qui reste identique aux valeurs mesurées avec les ventilateurs de 2000. Les technologies actuelles (utilisation d'un trigger pneumatique) pourraient être incapables de réduire encore ce temps de réaction.

Implications cliniques

L'étude était réalisée avec notre poumon test qui permet de simuler les efforts d'un patient. Ce modèle a l'avantage de reproduire tous les tests avec des caractéristiques mécaniques standardisées et de multiplier les conditions d'étude. Une étude réalisée dans notre laboratoire avait comparé le trigger des ventilateurs sur poumon test puis sur patient, afin d'évaluer l'effort inspiratoire nécessaire pour déclencher le trigger [22]. L'utilisation d'un trigger en débit était plus sensible sur le poumon test et ces résultats étaient confirmés sur les patients avec une réduction du travail respiratoire avec un trigger en débit versus un trigger en pression [22]. Les différences observées sur le poumon test permettaient de prédire les différences cliniques jugées sur le travail respiratoire des patients. Il est cependant difficile de savoir si les différences observées entre les ventilateurs ont un impact clinique significatif, et quel est l'impact clinique d'un trigger de 40 ou 50 ms ? Dans l'étude citée plus haut [22], l'allongement du temps de trigger de 89 à 155 ms augmentait significativement le travail respiratoire d'environ 15% (de 10,5 à 12,2 Joules/min).

Conclusion

Les performances techniques des nouvelles générations de ventilateurs de réanimation sont très variables en termes de fonction trigger et de capacité de pressurisation en mode AI. Ces différences pourraient avoir un impact significatif sur l'effort inspiratoire et les interactions patient-ventilateur en ventilation assistée. Les nouvelles générations de ventilateurs à turbines sont aussi performantes que les meilleurs ventilateurs à gaz comprimés. Sur la fonction trigger et la capacité de pressurisation, aucune amélioration n'était noté entre les meilleurs ventilateurs proposés en 2000 et ceux proposés en 2006, suggérant qu'un plafond technologique a été atteint. Plusieurs ventilateurs montraient des performances insuffisantes pour être utilisés en réanimation.

Arnaud W. Thille
Aissam Lyazidi
Jean-Christophe M. Richard
Fabrice Galia
Laurent Brochard

A bench study of intensive-care-unit ventilators: new versus old and turbine-based versus compressed gas-based ventilators

Received: 14 August 2008
Accepted: 24 February 2009
Published online: 8 April 2009
© Springer-Verlag 2009

This study was conducted in collaboration with the "Groupe de Travail sur les Respirateurs."

Electronic supplementary material

The online version of this article (doi:10.1007/s00134-009-1467-7) contains supplementary material, which is available to authorized users.

A. W. Thille (✉) · A. Lyazidi · F. Galia · L. Brochard
Medical Intensive Care Unit, AP-HP, Centre Hospitalier Albert Chenevier-Henri Mondor Hospital, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Creteil, France
e-mail: arnaud.thille@hmn.aphp.fr
arnaud.thille@live.fr
Tel.: +33-149-812384
Fax: +33-149-812542

A. W. Thille · A. Lyazidi · F. Galia · L. Brochard
INSERM U955 (team 13), Creteil, France

A. W. Thille · A. Lyazidi · F. Galia · L. Brochard
University of Paris 12, Creteil, France

J.-C. M. Richard
Medical Intensive Care Unit, Hôpital Universitaire Charles Nicolle, Rouen, France

J.-C. M. Richard
UPRES EA3830, Rouen, France

Abstract Objective: To compare 13 commercially available, new-generation, intensive-care-unit (ICU) ventilators in terms of trigger function, pressurization capacity during pressure-support ventilation (PSV), accuracy of pressure measurements, and expiratory resistance. **Design and setting:** Bench study at a research laboratory in a university hospital. **Methods:** Four turbine-based ventilators and nine conventional servo-valve compressed-gas ventilators were tested using a two-compartment lung model. Three levels of effort were simulated. Each ventilator was evaluated at four PSV levels (5, 10, 15, and 20 cm H₂O), with and without positive end-expiratory pressure (5 cm H₂O). Trigger function was assessed as the time from effort onset to detectable pressurization. Pressurization capacity was evaluated using the airway pressure–time product computed as the net area under the pressure–time curve over the first 0.3 s after inspiratory effort onset. Expiratory resistance was evaluated by measuring trapped volume in

controlled ventilation.

Results: Significant differences were found across the ventilators, with a range of triggering delays from 42 to 88 ms for all conditions averaged ($P < 0.001$). Under difficult conditions, the triggering delay was longer than 100 ms and the pressurization was poor for five ventilators at PSV5 and three at PSV10, suggesting an inability to unload patient's effort. On average, turbine-based ventilators performed better than conventional ventilators, which showed no improvement compared to a bench comparison in 2000. **Conclusion:** Technical performance of trigger function, pressurization capacity, and expiratory resistance differs considerably across new-generation ICU ventilators. ICU ventilators seem to have reached a technical ceiling in recent years, and some ventilators still perform inadequately.

Keywords Mechanical ventilation · Pressure-support ventilation · Work of breathing · Inspiratory trigger · Bench study

Introduction

An important objective of assisted mechanical ventilation is synchronization of the ventilator breath with the patient's

inspiratory effort, which optimizes comfort and minimizes work of breathing [1]. Pressure-support ventilation (PSV) is now widely used, most notably for weaning [2] and for noninvasive ventilation [3, 4]. Although ideally the

ventilator detects the patient's effort immediately and supplies the flow that matches the patient's ventilatory needs, major patient-ventilator asynchrony is common [5, 6]. Moreover, inspiratory and expiratory delays seem to be the rule [7, 8], despite markedly improved performances of new-generation intensive-care-unit (ICU) ventilators [9]. Several lung-model studies suggest that technical differences across ICU or home ventilators may markedly affect clinical performance, especially regarding trigger function and pressurization [9–14]. Thus, differences in the effort needed to trigger the ventilator [15, 16] and in the quality of pressurization [17–20] have a clinically relevant impact on the patient's work of breathing. Although no studies specifically designed to evaluate the impact of ventilator performance on clinical outcomes are available, ICU ventilators have improved over the last two decades, and a new generation of ICU ventilators has been introduced in recent years. Competition among manufacturers is conducive to improvements in ventilators and ventilation modes, but performance may have reached a ceiling.

The purpose of our study was to compare the performances of new-generation ICU ventilators on a bench test. We compared trigger function, pressurization capacity, and accuracy of pressure measurements during simulated PSV, and expiratory resistance was evaluated during volume-controlled ventilation. The results were compared to those obtained 6 years earlier in a similar bench study.

The preliminary results of this study were presented at the 2006 meeting of the European Society of Intensive Care Medicine [21].

Methods

Test lung

Each ventilator was connected to a validated two-chamber Michigan test lung that simulated spontaneous ventilation (Training Test Lung; Michigan Instruments, Grand Rapids, MI). The test lung is composed of two chambers linked by a rigid metal piece. The first chamber is connected to a driving ventilator (PB 7200, Puritan-Bennett, Carlsbad, CA) and the second chamber to the test ventilator. The positive pressure insufflated by the driving ventilator into the first chamber (driving chamber) produces a negative pressure in the second chamber (pressurized chamber), which is detected as an inspiratory effort by the test ventilator. We adjusted the magnitude and duration of the simulated inspiratory effort by changing the settings on the driving ventilator.

A Fleisch No. 2 pneumotachograph was inserted between the test lung and the ventilator. The differential pressure across the pneumotachograph was measured and integrated to obtain the volume (Validyne MP45, ± 2.5 cm H₂O, Northridge, CA). Airway pressure was measured at

the distal end of the circuit, using a differential pressure transducer (Validyne MP45, ± 80 cm H₂O). Signals were acquired online using an analog-digital converter (MP100; Biopac Systems, Goleta, CA), sampled at 200 Hz, and stored in a laptop computer for subsequent analysis (AcqKnowledge software, Biopac systems).

Ventilators

We evaluated all the new-generation ICU ventilators proposed by manufacturers in response to an invitation to tender for the provision of equipment to the teaching hospital network of the Paris metropolis (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) in 2006. These included Avea and Vela (Viasys Healthcare, Conshohocken, PA), E 500 (Newport Medical Instruments, Costa Mesa, CA), Elisée 350 (Resmed-Saime, North Ryde, Australia), Engström and Centiva (General Electric, Fairfield, CT), Esprit (Respironics, Murrysville, PA), Extend (Taema, Antony, France), Savina and Evita XL (Dräger, Lübeck, Germany), Galileo (Hamilton, Rhäzuns, Switzerland), PB 840 (TYCO, Carlsbad, CA), and Servo I (Maquet, Solna, Sweden). Of these 13 ventilators, four were turbine-based (Elisée 350, Esprit, Savina, Vela) and nine were conventional servo-valve compressed-gas ventilators. Seven were considered as ICU ventilators (Avea, Evita XL, Engström, Extend, Galiléo, PB 840, Servo I) and six were mid-level ICU ventilators [14] (Centiva, E 500, Elisée 350, Esprit, Savina, Vela).

Comparison of two generations of ICU ventilators (2000 and 2006)

We compared these new-generation mid-level and ICU ventilators that were commercially available in 2006 with ICU ventilators available in 2000, which had been tested by Richard et al. using the same bench test in the same laboratory [9]. These included Evita 2, Evita 2 Dura, and Evita 4 (Dräger, Lübeck, Germany); Servo 300 (Siemens-Eléma, Solna, Sweden); PB 840 (Puritan-Bennett, Carlsbad, CA, USA); Galileo (Hamilton, Rhäzuns, Switzerland); and Horus (Taema, Antony, France). We chose to compare these two generations of ventilators under the most difficult conditions in terms of performance. The test conditions were exactly the same during the two studies (weak effort for evaluating trigger function and low PSV level with a very strong effort for evaluating pressurization capacity).

Design of the experiment

Each ventilator was evaluated during simulated PSV at four levels of pressure-support (5, 10, 15, and 20 cm

H₂O), with and without 5 cm H₂O positive end-expiratory pressure (PEEP), and at three levels of simulated inspiratory effort (weak, strong, and very strong), for a total of 24 conditions. On all the test ventilators, the inspiratory trigger was set at the highest sensitivity that was not associated with auto-triggering. A less sensitive inspiratory trigger was required when using PEEP due to auto-triggering (1.3 ± 0.8 vs. 0.8 ± 0.3 l/min, $P < 0.01$). The pressurization rate can directly influence pressurization capacity, and the fastest value was set on all ventilators except for Vela (not adjustable) and Centiva (due to overshoot).

To simulate different magnitudes of inspiratory effort by patients, the tidal volume of the driving ventilator was set at 100, 600, or 1,200 ml with an inspiratory flow of 0.1, 0.6, or 1.2 l/s, respectively, replicating weak, strong, and very strong respiratory drives. Occlusion for 0.1 s was associated with a pressure drop ($P_{0.1}$) of 2 (weak effort), 6 (strong effort), or 13 (very strong effort) cm H₂O. $P_{0.1}$ is about 2 cm H₂O during normal efforts by healthy individuals and during full assistance [22], whereas a very strong effort by a patient with acute respiratory failure can generate $P_{0.1}$ values greater than 10 cm H₂O [23]. A decelerating flow was used to create the maximum flow demand at breath onset, as often observed in patients [24]. High compliance (100 ml/cm H₂O) and low resistance ($5 \text{ cm H}_2\text{O l}^{-1} \text{ s}^{-1}$) were adjusted in the chamber connected to the test ventilator. Generating a high flow demand in a system with high compliance and low resistance simulates a critical condition requiring the ventilator

to deliver a high peak flow rate to reach and maintain the set pressure.

Evaluation of trigger performance

We used two criteria to assess trigger performance (Fig. 1a).

- Triggering delay (DT), in milliseconds, defined as the time from the beginning of the patient's effort to the beginning of ventilator pressurization. A shorter delay indicates better trigger performance. In reality, the true ventilator response occurs a few milliseconds before the maximum airway pressure drop, but the nadir point is easier to measure and allows a fair comparison between ventilators.
- Inspiratory delay (DI), in milliseconds, defined as the time during which airway pressure remains negative (or below baseline when using PEEP). DI is the sum of DT and of the pressurization delay (DP) from ΔP to the return to baseline pressure. Consequently, DI depends on both trigger function and pressurization quality.

At the onset of the inspiratory effort, airway pressure falls below PEEP until it reaches the trigger threshold. Then, airway pressure increases, becoming greater than PEEP when the flow delivered by the ventilator overcomes the flow related to the inspiratory effort. The initial phase during which airway pressure is below PEEP can be seen

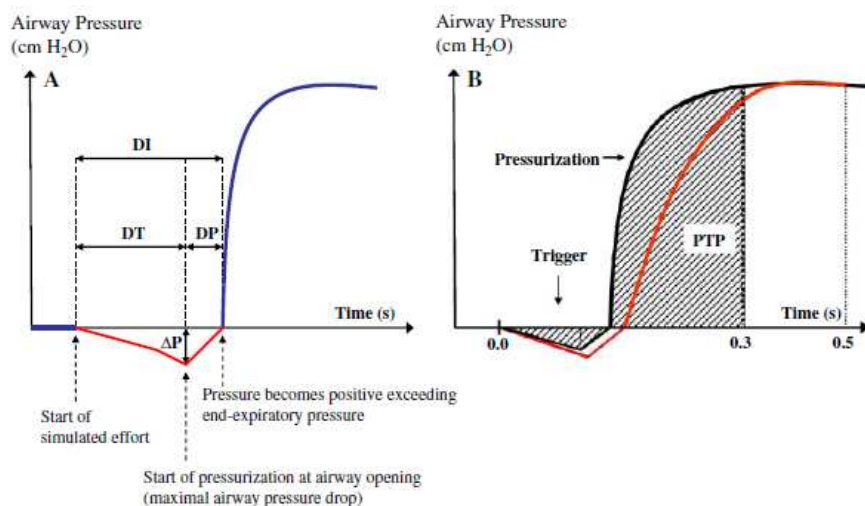


Fig. 1 a Evaluation of trigger performance. Pressure signal showing the inspiratory delay (DI), which is the sum of the triggering delay (DT) from the beginning of the simulated patient effort to the beginning of ventilator pressurization and the pressurization delay (DP) from the maximum airway pressure drop (ΔP) to the return to baseline pressure. **b** Evaluation of pressurization capacity. Pressure

signal showing the pressurization capacity represented by the positive area over the first 0.3 s of the simulated patient effort (hatched area). The red signal illustrates poor pressurization capacity: the time needed to reach the set pressure is longer and the positive area is smaller

as an imposed inspiratory load, whereas the airway pressure increase above PEEP represents the start of mechanical unloading.

Dynamic evaluation of pressure-support ventilation

To assess pressurization performance, we computed the airway pressure–time product (PTP, cm H₂O·s) as the net area under the pressure–time curve (below and above PEEP) over the first 0.3 s following the onset of the inspiratory effort (Fig. 1b). PTP represents the amount of assistance received by the patient during the initial part of the effort and reflects the initial efficacy of pressurization, including trigger performance [9]. A larger PTP value indicates better pressurization. PTP was suggested as an index of pressurization performance because most of the breath triggered by the inspiratory effort usually occurs during the early part of inspiration [24]. The triggering phase represents only a small part of the total inspiratory effort, being far shorter than the pressurization phase [15].

The accuracy of the ventilator to deliver the adequate pressure support was evaluated by measuring the delivered pressure support using all preset pressure support levels (5, 10, 15, and 20 cm H₂O).

Expiratory resistance

To assess resistance induced by the expiratory valve system, we measured the amount of exhaled volume at different expiratory times after the end of insufflation of the preset tidal volume. Ventilators were tested in controlled ventilation with a tidal volume of 500 ml, a flow rate of 30 l/min, and an insufflation time of 1 s. Ventilators were connected to a Test Lung 190 (Maquet, Solna, Sweden)

characterized by a resistance of 20 cm H₂O l⁻¹ s⁻¹. Expiratory resistance was evaluated by measuring the trapped volume at 0.7 and 1.4 s after the end of insufflation. A smaller trapped volume indicates less expiratory resistance and better performance.

Statistical analysis

Each parameter value represents the mean of values measured for five breaths after reaching the steady state. All results are reported as mean ± standard deviation. We used one-way analysis of variance to compare DT, DI, PTP, and expiratory resistance across ventilators and to evaluate the impact of PEEP and effort level on trigger function and pressurization quality. Turbine-based ventilators and conventional servo-valve compressed-gas ventilators were compared for each parameter using unpaired Student's *t*-tests. To compare the two generations of ICU ventilators (2006 and 2000), we used a nonparametric Friedman test, given the small number of conditions. *P* values smaller than 0.05 were considered statistically significant.

Results

Trigger function

Triggering delay (DT) differed significantly across ventilators ($P < 0.001$). When all conditions were averaged, mean DT was 58 ms (range, 42–88 ms) (Fig. 2). Mean DT was shorter than 50 ms with five ventilators (Elisée 350, Esprit, Engström, PB 840, and Servo I). DT was significantly longer (indicating lower trigger sensitivity) during weak efforts (69 ± 31 versus 52 ± 14 ms during strong

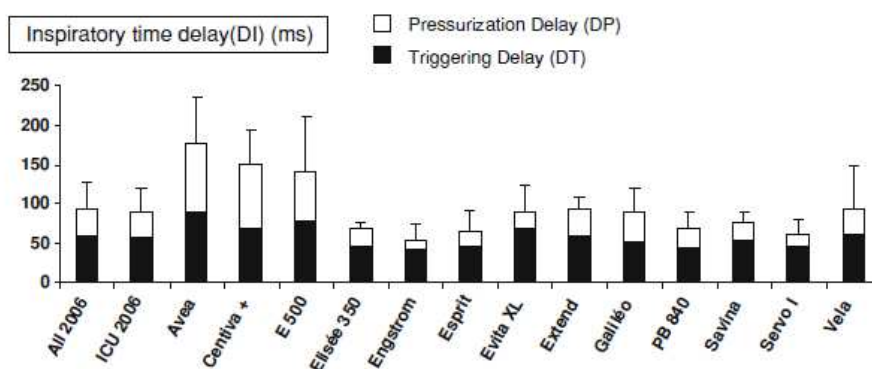


Fig. 2 Inspiratory delay (DI) is displayed with its two components, triggering delay (DT) and pressurization delay (DP), for each ventilator. A shorter DI value indicates better trigger performance. Values are mean ± standard deviation for each of 24 conditions [four levels of pressure-support (5, 10, 15, and 20 cm H₂O), three

effort intensities (weak, strong, and very strong), and two levels of positive end-expiratory pressure (0 and 5 cm H₂O)]. The mean values for the 13 ventilators tested in 2006 (including six mid-level ICU ventilators) and the seven ICU ventilators are shown at the far left

efforts and 52 ± 15 ms during very strong efforts, $P < 0.001$) and during PEEP application (62 ± 26 versus 54 ± 18 ms without PEEP, $P = 0.002$). The pressure-support level had no influence on DT ($P = 0.58$). Under difficult conditions (weak efforts), DT was greater than 100 ms with two ventilators (Avea and Evita XL) (Figs. E1, E2).

Inspiratory time delay (DI) differed significantly across ventilators ($P < 0.001$). When all conditions were averaged, mean DI was 94 ms (range, 54–177 ms) (Fig. 2). Mean DI was shorter than 70 ms with five ventilators (Elisée 350, Esprit, Engström, PB 840, and Servo I).

DI was significantly longer during very strong efforts (107 ± 65 versus 88 ± 46 ms during strong efforts and 86 ± 38 ms during weak efforts, $P < 0.01$) and with a low level of pressure support (122 ± 67 ms with 5 cm H₂O versus 93 ± 48 ms with 10 cm H₂O, 81 ± 38 ms with 15 cm H₂O, and 80 ± 36 ms with 20 cm H₂O, $P < 0.001$). PEEP application had no significant influence on DI (99 ± 53 versus 89 ± 50 ms without PEEP, $P = 0.10$). Under difficult conditions (very strong efforts), DI was greater than 100 ms with six ventilators (Avea, Centiva, E 500, Extend, Galileo, and Vela). Under the worst conditions (very strong efforts and low level of pressure support), DI was greater than 200 ms with four ventilators (Avea, Centiva, E 500, and Vela). However, DI under the worst conditions remained lower than 100 ms with four ventilators (Elisée 350, Engström, PB 840, and Savina), indicating sensitive triggering and high pressurization capacity.

Pressurization capacity

PTP differed significantly across ventilators ($P < 0.001$). When all conditions were averaged, mean PTP was 1.6 cm H₂O (range, 0.1 cm H₂O for the worst

pressurization to 2.6 cm H₂O for the best pressurization) (Fig. 3). PTP was not influenced by PEEP application (1.6 ± 1.3 vs. 1.6 ± 1.3 cm H₂O-s, $P = 0.78$) or effort intensity (1.6 ± 1.1 cm H₂O-s during weak efforts, 1.8 ± 1.3 cm H₂O-s during strong efforts, and 1.4 ± 1.4 cm H₂O-s during very strong efforts, $P = 0.20$). Under difficult pressurization conditions (5 cm H₂O of ventilatory assistance and very strong effort), PTP remained negative with several ventilators, indicating failure of the ventilator to unload the first 0.3 s of the effort (Fig. E3). Increasing the pressure-support level increased PTP. PTP remained negative with three ventilators (Avea, Centiva, and E500) at a pressure-support level of 10 cm H₂O and with one ventilator (Centiva) at a pressure-support level of 15 cm H₂O.

Delivered pressure support

The difference between the preset and the delivered pressure support was greater than 10% in four ventilators (Avea, E 500, Extend, PB 840) (Fig. 4). This error occurred using all levels of pressure support tested (5–20 cm H₂O). The delivered pressure support was higher than preset in only two ventilators (Avea and Galileo).

Expiratory resistance

Expiratory resistance differed significantly across ventilators ($P < 0.001$) and decreased when expiratory time was lengthened with a trapped volume of $17 \pm 9\%$ at 0.7 s and $5 \pm 8\%$ at 1.4 s ($P < 0.001$). The trapped volume at 0.7 s was greater than 20% in three ventilators (Avea, Engström, and Vela), between 10 and 20% in eight ventilators (Centiva, E 500, Elisée 350, Esprit, Evita XL, Extend, Galileo

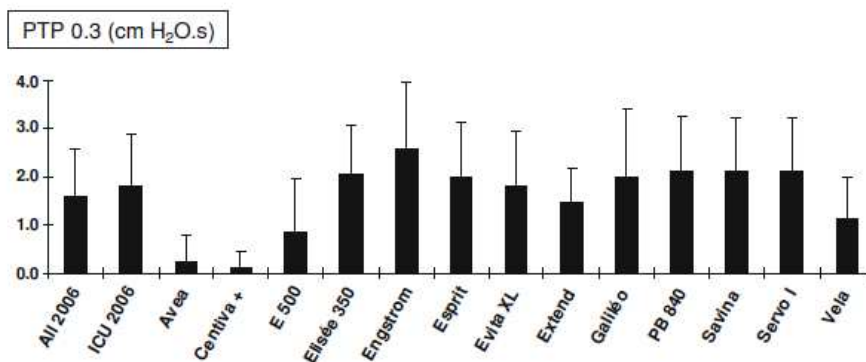


Fig. 3 Pressure-time product (PTP) for each ventilator. PTP was assessed as the positive area over the first 0.3 s of the inspiratory effort. Higher PTP values indicate better pressurization. Values are mean \pm standard deviation for each of 24 conditions [four levels of pressure-support (5, 10, 15, and 20 cm H₂O), three effort intensities

(weak, strong, and very strong), and two levels of positive end-expiratory pressure (0 and 5 cm H₂O)]. The mean values for the 13 ventilators tested in 2006 (including six mid-level ICU ventilators) and the seven ICU ventilators are shown at the far left

Fig. 4 True delivered pressure support at different levels of pressure support. Each ventilator was tested for preset pressure supports of 5, 10, 15, and 20 cm H₂O

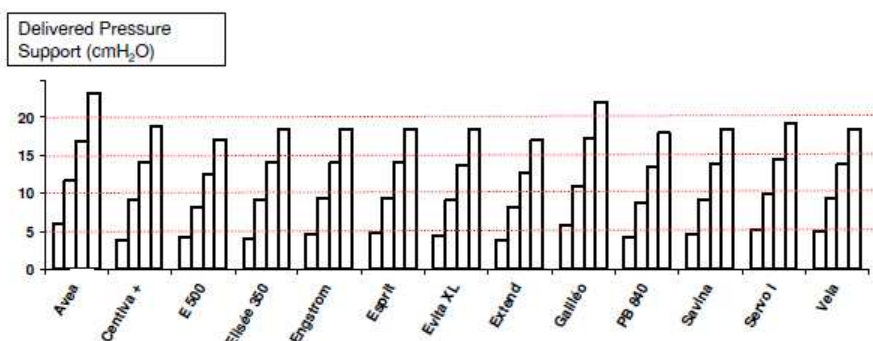
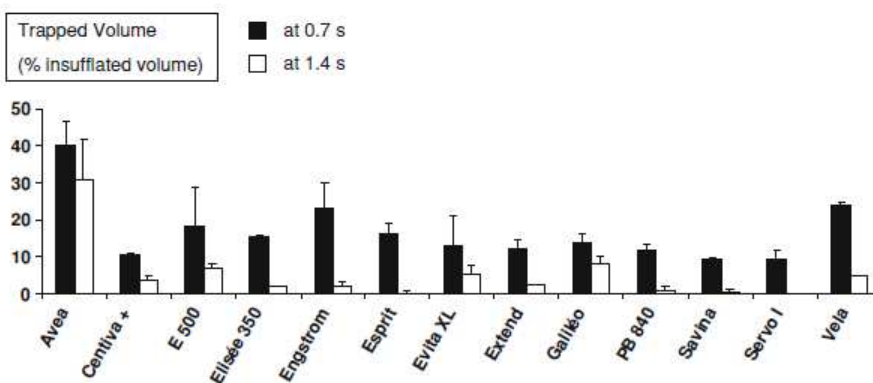


Fig. 5 Expiratory resistance for each ventilator evaluated as the trapped volume at 0.7 and 1.4 s of expiratory time (expressed as percentage of insufflated volume). Lower trapped volumes indicate lower expiratory resistance and better performance



and PB 840) and lower than 10% in two ventilators (Savina and Servo I) (Fig. 5). The trapped volume at 1.4 s remained greater than 30% in only one ventilator (Avea). Application of PEEP had no influence on expiratory resistance ($17 \pm 9\%$ at 0.7 s and $6 \pm 10\%$ at 1.4 s versus $17 \pm 9\%$ and $4 \pm 6\%$ without PEEP, $P = 0.50$).

Comparison of turbine-based ventilators and compressed gas-based ventilators

On average, trigger function and pressurization quality were better with the four turbine-based ventilators than with the nine conventional servo-valve compressed-gas ventilators (Fig. 6). Turbine-based ventilators had a shorter mean DT (51 ± 15 vs. 61 ± 25 ms, $P = 0.001$) and a shorter mean DI (76 ± 34 vs. 102 ± 56 ms, $P < 0.001$). Mean PTP was higher with the turbine-based ventilators than with the conventional servo-valve ventilators (1.8 ± 1.1 vs. 1.5 ± 1.3 cm H₂O-s, $P = 0.03$).

Changes in ICU ventilators since the earlier bench comparison

The mean DT evaluated under difficult conditions (weak efforts) was similar with the 2000 ventilators as with the

2006 ventilators (52 ± 5 vs. 72 ± 17 and 67 ± 18 ms for ICU and mid-level ICU in 2006, $P = 0.14$) (Fig. 7). Pressurization capacity under difficult conditions (low level of pressure support and very strong efforts) tended to be poorer with the 2006 ventilators, although the difference was not significant (PTP was 0.4 ± 0.1 cm H₂O-s in 2000 versus 0.1 ± 0.4 and -0.1 ± 0.8 cm H₂O-s for ICU and mid-level ICU ventilators, respectively, $P = 0.11$) (Fig. 7).

Discussion

We used a lung model to test a large number of ICU ventilators. Trigger function and pressurization quality differed substantially during PSV. Some ventilators responded poorly to difficult conditions, exhibiting a long triggering delay during simulated weak efforts or inadequate pressurization during simulated strong efforts with low levels of pressure support. New-generation turbine-based ventilators performed as well as, or better than, the best compressed-gas ventilators. The new ventilators did not perform significantly better than the 2000 ventilators, suggesting that a technological ceiling may have been reached.

Fig. 6 Comparison of the nine compressed-gas ventilators (black squares) and the four turbine-based ventilators (white squares) regarding trigger performance assessed in terms of triggering delay and pressurization capacity assessed as the pressure–time product (PTP) over the first 0.3 s after the start of the simulated effort. Trigger performance and pressurization capacity were significantly better with the turbine-based ventilators

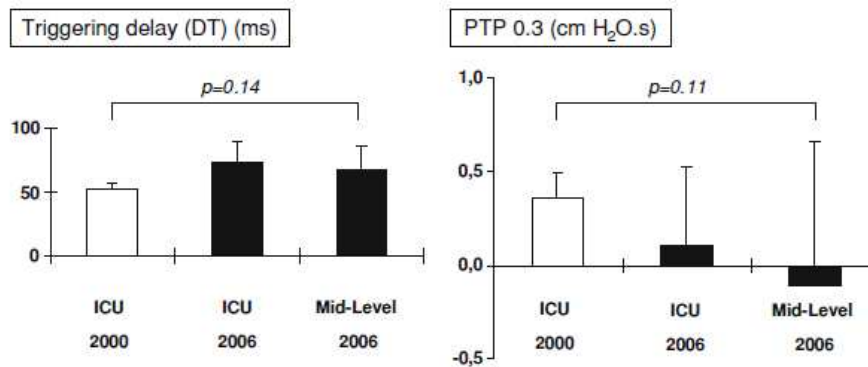
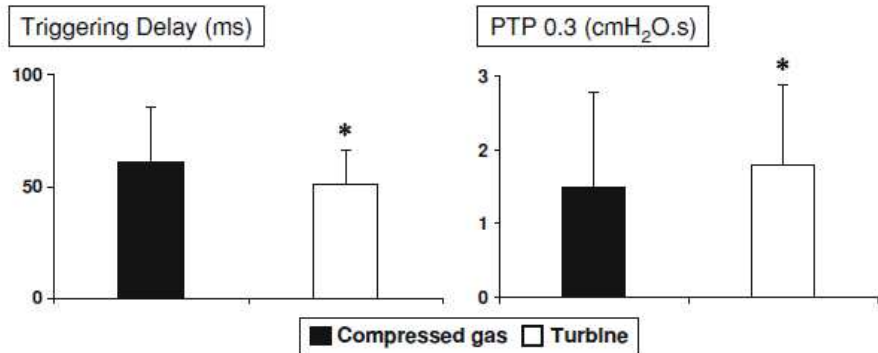


Fig. 7 Comparison of the seven ICU ventilators in 2000 (white squares) with the seven ICU ventilators and the six mid-level ICU ventilators in 2006 (black squares) regarding trigger performance assessed in terms of triggering delay (DT) and pressurization capacity assessed as the pressure–time product (PTP) over the first

0.3 s after the start of the simulated effort. A shorter DT value indicates better trigger performance and a higher PTP value indicates better pressurization. We found no significant differences and performances tended to be poorer in 2006

Triggering function

During PSV, the effort required to trigger the ventilator represents 10–20% of the breathing effort [15]. With most ICU ventilators, the triggering system relies on flow detection. In general, the patient effort needed to trigger the ventilator is smaller with flow-triggering than with pressure-triggering systems [15, 25–28]. Furthermore, a sensitive detection threshold may improve patient-ventilator synchrony by minimizing ineffective triggering [5]. Greater trigger sensitivity is associated with shorter delays in detecting patient efforts (DT). We found that mean DT was shorter than 100 ms with all the new-generation ventilators, in keeping with studies of recently introduced ICU ventilators [9, 11], anesthesia ventilators [10], and ventilators used during transport of ICU patients [29]. However, several ventilators exhibited values greater than 100 ms under difficult conditions (weak effort). Such long DT values can be observed with older

ICU ventilators [9], mid-level ICU ventilators [14], home ventilators [12], or transport ventilators [30]. DT, which depends only on trigger function, was longest during weak efforts and with PEEP. Indeed, a less sensitive inspiratory trigger was set using PEEP due to auto-triggering. A weak effort generates a small drop in pressure, which is logically more difficult to detect.

Pressurization capacity

At a given pressure-support level, the ventilator must deliver a high initial flow when the patient's effort increases, i.e., it must exhibit good pressurization capacity. Studies evaluating the impact of peak flow rate on patient effort showed that patient's work of breathing decreased markedly when the time to reach the set pressure was short [18–20]. Mancebó et al. compared patient effort across three ventilators at the same level of

pressure-support [17]. Marked differences in patient effort were found, although the ventilator settings were similar. Work of breathing was halved with a high-performance ventilator, compared to a ventilator whose pressurization capacity failed to meet the patient's ventilation demand [17]. Here, we found that airway pressure could remain negative for more than 0.3 s, during which the patient's inspiratory effort was not unloaded by the ventilator. Such inadequate pressurization capacity is highly undesirable during mechanical ventilation.

Changes in ICU ventilators and turbine-based ventilators

Richard et al. reported significant improvements in the performance of ICU ventilators available in 2000, compared to those available in 1993 [9]. The ventilators available in 2000 and in 2006 were evaluated using the same test protocol, in the same laboratory. No significant improvements occurred between 2000 and 2006. Instead, some of the newer ventilators exhibited poor performance characteristics similar to those of older machines. AVEA showed poorer performances on some of the tests, but when this ventilator was removed from the 2006 ICU ventilators for further comparisons, the overall comparison between 2000 and 2006 remained similar. Moreover, mean DT was about 40–50 ms with the best ICU ventilators available in 2006, which was very similar to the values measured in 2000. Currently available technologies may be unable to further decrease the DT. In 2000, performances of turbine-based ventilators were slightly worse than those of recent compressed-gas ICU ventilators [9]. We found that turbine-based ventilators had better trigger function and pressurization than compressed-gas ventilators. However, we evaluated only the best turbine-based ventilators, since the machines were intended for ICUs, as opposed to noninvasive ventilation only. The performances of these turbine-based ventilators were similar to those of the best compressed-gas ICU ventilators. Thus, current turbine-based ventilators perform as well as the best conventional ICU ventilators.

Clinical implications and limitations of the study

The study was performed using a lung model whose advantages include standardization of mechanical

characteristics, repeatability of ventilator tests, and an ability to study a broad range of situations. The lung model may closely replicate the patient's work of breathing during assisted mechanical ventilation. In a study involving both test-lung experiments and investigations in patients, simulated breathing effort during PSV was significantly less with flow triggering than with pressure triggering, and flow triggering was associated with significant reductions in all indices of patient's work of breathing [15]. Thus, differences found with the test lung predicted clinical differences in patient's work of breathing. The clinical relevance of statistically significant differences across ventilators may be difficult to determine (e.g., the clinical relevance of the difference between a triggering delay of 40 vs. 50 ms is unclear). In the above-mentioned study [15], lengthening DT from 89 to 155 ms significantly increased patient's work of breathing by about 15%, from 10.5 to 12.2 J/min.

Trigger function and pressurization quality represent only part of the technical performance of the ventilator during PSV. We tested gas trapping due to expiratory resistance, which reflects the ventilator's ability to decompress the circuit during exhalation (function of the expiratory valve), but the cycling-off mechanism was not specifically studied. New modes specifically dedicated for noninvasive ventilation (working with leaks) have been implemented on most ICU ventilators with heterogeneous results [31]. We did not evaluate this important function, which requires a specific bench model.

Conclusion

Technical performances of new-generation ICU ventilators differ widely in terms of trigger function and pressurization quality during PSV. These variations may be associated with differences in patient's work of breathing and patient-ventilator interactions during assisted mechanical ventilation. New-generation turbine-based ventilators perform as well as the best compressed-gas ICU ventilators. Trigger function and pressurization quality showed no significant improvements between ventilators available in 2000 and those available in 2006, suggesting that a technological ceiling may have been reached. Several ventilators show inadequate performance characteristics likely to result in inadequate quality of care for ventilated ICU patients.

References

1. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F (2001) Patient-ventilator interaction. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1059–1063
2. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, Raymondos K, Nin N, Hurtado J, Tomicic V, Gonzalez M, Elizalde J, Nightingale P, Abroug F, Pelosi P, Arabi Y, Moreno R, Jibaja M, D'Empaire G, Sandi F, Matamis D, Montanez AM, Anzueto A (2008) Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 177:170–177
3. Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L (2001) Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med* 163:874–880
4. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L (2006) Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med* 32:1747–1755
5. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L (2006) Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 32:1515–1522
6. Chao DC, Scheinhorn DJ, Stearn-Hassenpflug M (1997) Patient-ventilator trigger asynchrony in prolonged mechanical ventilation. *Chest* 112:1592–1599
7. Beck J, Gottfried SB, Navalesi P, Skrobik Y, Comtois N, Rossini M, Sinderby C (2001) Electrical activity of the diaphragm during pressure support ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 164:419–424
8. Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ (1998) Cycling of inspiratory and expiratory muscle groups with the ventilator in airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1471–1478
9. Richard JC, Carlucci A, Breton L, Langlais N, Jaber S, Maggiore S, Fougere S, Harf A, Brochard L (2002) Bench testing of pressure support ventilation with three different generations of ventilators. *Intensive Care Med* 28:1049–1057
10. Jaber S, Tassaux D, Sebbane M, Pouzeratte Y, Battisti A, Capdevila X, Eledjam JJ, Jolliet P (2006) Performance characteristics of five new anesthesia ventilators and four intensive care ventilators in pressure-support mode: a comparative bench study. *Anesthesiology* 105:944–952
11. Tassaux D, Strasser S, Fonseca S, Dalmas E, Jolliet P (2002) Comparative bench study of triggering, pressurization, and cycling between the home ventilator VPAP II and three ICU ventilators. *Intensive Care Med* 28:1254–1261
12. Battisti A, Tassaux D, Janssens JP, Michotte JB, Jaber S, Jolliet P (2005) Performance characteristics of 10 home mechanical ventilators in pressure-support mode: a comparative bench study. *Chest* 127:1784–1792
13. Bunburaphong T, Imanaka H, Nishimura M, Hess D, Kacmarek RM (1997) Performance characteristics of bilevel pressure ventilators: a lung model study. *Chest* 111:1050–1060
14. Ferreira JC, Chipman DW, Kacmarek RM (2008) Trigger performance of mid-level ICU mechanical ventilators during assisted ventilation: a bench study. *Intensive Care Med* 34:1669–1675
15. Aslanian P, El Atrous S, Isabey D, Valente E, Corsi D, Harf A, Lemaire F, Brochard L (1998) Effects of flow triggering on breathing effort during partial ventilatory support. *Am J Respir Crit Care Med* 157:135–143
16. Sassoon CS, Del Rosario N, Fei R, Rheeman CH, Gruer SE, Mahutte CK (1994) Influence of pressure- and flow-triggered synchronous intermittent mandatory ventilation on inspiratory muscle work. *Crit Care Med* 22:1933–1941
17. Mancebo J, Amaro P, Mollo JL, Lorino H, Lemaire F, Brochard L (1995) Comparison of the effects of pressure support ventilation delivered by three different ventilators during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 21:913–919
18. Bonmarchand G, Chevron V, Chopin C, Jusserand D, Girault C, Moritz F, Leroy J, Pasquis P (1996) Increased initial flow rate reduces inspiratory work of breathing during pressure support ventilation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 22:1147–1154
19. Bonmarchand G, Chevron V, Menard JF, Girault C, Moritz-Berthelot F, Pasquis P, Leroy J (1999) Effects of pressure ramp slope values on the work of breathing during pressure support ventilation in restrictive patients. *Crit Care Med* 27:715–722
20. Chiumello D, Pelosi P, Croci M, Bigatello LM, Gattinoni L (2001) The effects of pressurization rate on breathing pattern, work of breathing, gas exchange and patient comfort in pressure support ventilation. *Eur Respir J* 18:107–114
21. Lyazidi A, Galia F, Thille AW, Di Marco F, Rodriguez P, Brochard L (2006) Performance of intensive care unit ventilators during pressure support ventilation mode: a bench study. *Intensive Care Med* 32:A0337
22. Sassoon CS, Mahutte CK, Te TT, Simmons DH, Light RW (1988) Work of breathing and airway occlusion pressure during assist-mode mechanical ventilation. *Chest* 93:571–576
23. Berger KI, Sorkin IB, Norman RG, Rapoport DM, Goldring RM (1996) Mechanism of relief of tachypnea during pressure support ventilation. *Chest* 109:1320–1327
24. Cinnella G, Conti G, Lofaso F, Lorino H, Harf A, Lemaire F, Brochard L (1996) Effects of assisted ventilation on the work of breathing: volume-controlled versus pressure-controlled ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1025–1033
25. Branson RD, Campbell RS, Davis K Jr, Johnson DJ II (1994) Comparison of pressure and flow triggering systems during continuous positive airway pressure. *Chest* 106:540–544
26. Sassoon CS, Gruer SE (1995) Characteristics of the ventilator pressure- and flow-trigger variables. *Intensive Care Med* 21:159–168
27. Giuliani R, Mascia L, Recchia F, Caracciolo A, Fiore T, Ranieri VM (1995) Patient-ventilator interaction during synchronized intermittent mandatory ventilation. Effects of flow triggering. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1–9
28. Ranieri VM, Mascia L, Petruzzelli V, Bruno F, Brienza A, Giuliani R (1995) Inspiratory effort and measurement of dynamic intrinsic PEEP in COPD patients: effects of ventilator triggering systems. *Intensive Care Med* 21:896–903
29. Miyoshi E, Fujino Y, Mashimo T, Nishimura M (2000) Performance of transport ventilator with patient-triggered ventilation. *Chest* 118:1109–1115
30. Zanetta G, Robert D, Guerin C (2002) Evaluation of ventilators used during transport of ICU patients—a bench study. *Intensive Care Med* 28:443–451
31. Vignaux L, Tassaux D, Jolliet P (2007) Performance of noninvasive ventilation modes on ICU ventilators during pressure support: a bench model study. *Intensive Care Med* 33:1444–1451

DISCUSSION GÉNÉRALE

Nous avons observé que les asynchronies étaient fréquentes au cours de la ventilation mécanique, et près d'un quart des patients (15/62 soit 24%) présentaient des asynchronies nombreuses en ventilation assistée [91]. La durée de ventilation de ces patients était plus longue et le sevrage plus difficile comparé aux autres patients. Ces résultats ont été confirmés dans une étude récente évaluant les asynchronies avec les mêmes critères d'inclusion et la même méthodologie [116]. Les auteurs ont observé des asynchronies fréquentes avec la même incidence que dans notre étude (16/60 soit 27%). En analyse multi-variée, la survenue d'asynchronies fréquentes était un facteur de risque indépendant associée à une durée de ventilation prolongée, confirmant nos résultats [116].

Parmi les macro-asynchronies que nous avons détectées, les efforts inefficaces étaient les asynchronies les plus fréquentes. Plusieurs études ont suggéré que les efforts inefficaces sont plus fréquents lorsque l'assistance ventilatoire est élevée [32, 33, 37], et nos travaux permettent de conclure clairement que les efforts inefficaces sont directement favorisés par une assistance ventilatoire excessive. Dans notre première étude, les patients qui présentaient des efforts inefficaces avaient une AI plus élevée, mais aussi un volume courant plus grand et un pH plus alcalin [91]. Dans notre deuxième étude, il était possible d'éliminer quasi-complètement les efforts inefficaces lorsque que le niveau d'AI était progressivement réduit pour obtenir finalement un volume courant d'environ 6 ml/kg, et cette réduction du niveau d'AI était bien tolérée cliniquement [95]. La vraie fréquence respiratoire du patient n'augmentait pas et les efforts inefficaces étaient simplement démasqués. Le pH était discrètement diminué mais sans acidose respiratoire, et l'effort inspiratoire global (comptant les efforts inefficaces) n'était pas modifié. Tous ces éléments montrent que la majorité des efforts inefficaces était favorisés par un niveau d'AI excessif et que l'optimisation des

réglages du ventilateur permettait de réduire considérablement la fréquence des efforts inefficaces, sans augmenter de façon significative la dépense énergétique des muscles respiratoires. Cependant, les efforts inefficaces persistaient chez certains patients malgré un réglage optimal du ventilateur. Les asynchronies patient-ventilateur sont dépendantes de la mécanique respiratoire du patient et une BPCO sous jacente est un facteur favorisant les efforts inefficaces, même s'ils peuvent survenir en dehors de cette maladie. A un stade avancé de la maladie, une obstruction sévère pourrait être un facteur limitant qui ne permet pas d'éviter certains efforts inefficaces malgré la recherche d'un réglage optimal.

Les efforts inefficaces pourraient être plus fréquents pendant le sommeil que pendant l'éveil [68], et de nombreuses apnées centrales peuvent survenir pendant le sommeil lorsque les patient sont ventilés en AI [65]. La VAC garantit une fréquence minimum et protège contre les apnées nocturnes. Il a été suggéré que la VAC pourrait améliorer la qualité du sommeil en réduisant les éveils et micro-éveils déclenchés par les apnées centrales qui surviennent en AI [56]. Cependant, les mêmes auteurs ont montré qu'une réduction du niveau de ventilation (par addition d'un espace mort) permettait d'éliminer les apnées centrales et de réduire la fragmentation du sommeil à la même valeur qu'en VAC [56]. Cette étude montre que les apnées centrales, comme les efforts inefficaces, sont favorisées par un niveau d'AI excessif. Il est vrai qu'un niveau d'AI adéquat pendant l'éveil peut devenir excessif pendant le sommeil, en raison de la diminution des besoins métaboliques et ventilatoires, provoquant alors des apnées centrales et des efforts inefficaces. Cependant, les patients dorment presque autant le jour que la nuit et dans ces conditions la réduction nocturne du niveau d'assistance ventilatoire n'a pas de sens. Dans notre troisième étude [117], la qualité de sommeil était identique en VAC et en AI. La fréquence des asynchronies n'était pas supérieure en AI, et les apnées centrales étaient peu nombreuses (<10/h). Quand nous avons comparé AI et système SmartCare®, qui permet théoriquement d'éviter les périodes de surassistance, aucune

différence n'a été trouvée en termes de ventilation minute, qualité de sommeil ou fréquence des asynchronies/apnées centrales. Le niveau d'AI réglé par le clinicien était très proche du niveau d'AI moyen ajusté par le SmartCare®, suggérant que l'assistance délivrée par le clinicien était adéquate. Une assistance ventilatoire excessive peut altérer la qualité du sommeil via la survenue d'apnées centrales et d'efforts inefficaces, mais ce sont les réglages du ventilateur qui pourraient avoir le plus d'influence et non le mode ventilatoire. Nos résultats montrent qu'il n'est pas nécessaire de changer le mode ventilatoire en VAC au cours de la nuit, et qu'un réglage simple de l'AI (objectif de volume courant entre 6 et 8 ml/kg) permet de limiter les efforts inefficaces et les apnées centrales.

Les asynchronies peuvent être favorisées par les caractéristiques du patient et les réglages ventilatoires mais sont aussi dépendantes des performances du ventilateur. Le délai entre l'inspiration du patient et l'insufflation du ventilateur comprend le temps pour vaincre l'auto-PEP si elle existe, puis le temps de trigger inspiratoire. Ce temps de trigger correspond au temps de détection de l'effort et dépend directement de la performance du ventilateur. Alors que les performances des ventilateurs s'étaient nettement améliorées jusqu'aux années 2000, nos résultats ne montrent aucune amélioration depuis cette date [118]. Les limites technologiques des meilleurs triggers pneumatiques, basés sur les variations de débit ou de pression, ont possiblement été atteintes. Cependant, les performances de certains ventilateurs étaient très insuffisantes et en dessous des standards que l'on peut espérer en réanimation. Dans certaines conditions, certains ventilateurs étaient incapables de pressuriser avant les 300 premières millisecondes et donc de prendre en charge le travail respiratoire du patient. Le cas du ventilateur AVEA (VIASYS) nous a permis de mettre en évidence des insuffisances, d'en comprendre les raisons et de pouvoir les corriger. Alors que ce ventilateur est largement répandu dans les unités de réanimation en Amérique du nord, ses performances étaient nettement inférieures aux autres ventilateurs testés. En fait, un filtre interne placé sur le circuit

expiratoire augmentait de façon importante les résistances et donc le retour à zéro du débit. Or le trigger inspiratoire détecte l'effort inspiratoire à partir d'une variation du débit par rapport au zéro, et la résistance expiratoire élevée était directement responsable d'un temps de trigger anormalement long. Notre étude sur banc a permis de mettre en évidence ce dysfonctionnement qui a récemment été corrigé par l'industriel avec succès puisque les performances se sont franchement améliorées.

A partir de nos travaux, voici les recommandations que nous pouvons proposer pour le réglage du ventilateur et l'optimisation des interactions patient-ventilateur en VAC, en AI et lors du sommeil.

OPTIMISATION DE LA VENTILATION EN VAC

Assistance ventilatoire excessive

Alors que les efforts inefficaces sont généralement décrits en AI, nous avons constaté qu'ils survenaient aussi bien en AI qu'en VAC [91]. Chez les patients qui présentent des efforts inefficaces en VAC, les paramètres ventilatoires devraient être ajustés de la même façon qu'en AI afin de réduire la dose de ventilation: réduction du volume courant et du temps d'insufflation (augmentation du débit et suppression de la pause inspiratoire), application d'une PEP externe sans dépasser la PEP intrinsèque, trigger inspiratoire le plus sensible tout en évitant les auto-déclenchements.

Assistance ventilatoire insuffisante

Pour un volume courant donné, c'est le débit qui détermine le temps d'insufflation et qui représente le principal réglage en VAC. Ward et al. ont observé une réduction de l'effort inspiratoire lorsque le débit était augmenté de 25 à 65 L/min [48]. Un débit insuffisant

provoque une pressurisation inadéquate notamment chez les patients qui font des grands efforts. Mais l'association d'un petit volume courant et d'un haut débit raccourcit le temps inspiratoire, qui peut devenir plus court que le temps inspiratoire neural du patient, et provoquer des doubles déclenchements. Notre premier article montre que les double-déclenchements survenaient quasi-exclusivement en VAC, du fait d'un temps d'insufflation plus court qu'en AI [91]. De plus, les double-déclenchements étaient associés à une hypoxémie plus profonde et à des pressions plus élevées dans les voies aériennes, suggérant que l'atteinte parenchymateuse était plus sévère. Dans ce cas, il n'existe pas de solution idéale permettant d'allonger le temps d'insufflation pour éliminer ces doubles déclenchements. Un débit plus faible augmente le travail respiratoire et n'est pas toujours confortable pour le patient [48, 119] ; un plus grand volume courant peut favoriser les lésions pulmonaires induites par la ventilation [120], et l'addition d'une pause télé-inspiratoire n'est pas bien tolérée chez un patient qui déclenche tous les cycles du ventilateur. Dans ce cas, deux solutions peuvent être envisagées selon la gravité du patient. Soit le patient s'améliore et ne présente plus tous les critères de SDRA, et dans ce cas il est possible de changer le mode ventilatoire en AI. Soit le patient est sévère et le SDRA persiste, et dans ce cas il paraît préférable d'approfondir la sédation et d'attendre la guérison de la maladie pulmonaire. L'objectif est de contrôler parfaitement le volume courant et d'éliminer complètement les double-déclenchements qui provoquent une augmentation traumatique de la pression de plateau. En effet, les 2 cycles se font suite sans expiration, et pour un volume courant de 6 ml/kg, le patient reçoit 12 ml/kg lors de chaque double-déclenchement, cette dose de ventilation ayant clairement montré une surmortalité en cas de SDRA [71].

Trigger Inspiratoire

Plusieurs études ont observé une réduction du travail respiratoire avec l'utilisation d'un trigger en débit versus un trigger en pression [22, 110-113], et nous avons observé plus d'efforts inefficaces quand le trigger inspiratoire était moins sensible [91]. On peut en déduire que le réglage optimal est trigger en débit réglé à sa valeur minimale (la plus sensible) afin de favoriser tous les cycles, tout en vérifiant l'absence d'auto-déclenchements.

Réglage de la PEP

Il a été montré que l'application d'une PEP externe réduisait les efforts inefficaces chez les patients qui ont des niveaux de PEP intrinsèque élevés [70, 72, 121], en réduisant l'effort inspiratoire nécessaire pour déclencher le ventilateur [51, 122, 123]. Mais la PEP externe ne doit pas dépasser la PEP intrinsèque, afin de ne pas augmenter la résistance expiratoire et majorer l'hyperinflation dynamique. En réalité, il est difficile de régler le niveau de PEP externe optimal car la PEP intrinsèque est variable d'un cycle à l'autre, et dépend de l'intensité de chaque cycle et du volume courant [32, 33]. De plus, la mesure précise de la PEP intrinsèque dynamique nécessite l'enregistrement des pressions œsophagiennes et gastriques [32, 33], qui ne sont pas des mesures réalisées en pratique clinique. On peut cependant faire une approximation de la PEP intrinsèque lors d'une occlusion télé-expiratoire [124], mais cette manœuvre n'est pas interprétable si le patient fait des efforts pendant l'occlusion [40], et cette mesure est donc souvent impossible en AI. Nava et al. ont évalué l'impact de la PEP externe sur la fréquence des efforts inefficaces chez des patients BPCO avec des niveaux de PEP intrinsèque élevés [72]. Le réglage d'une PEP externe optimale, basée sur des mesures physiologiques de PEP intrinsèque, permettrait de réduire la fréquence

des efforts inefficaces de 19% à 4% des efforts inspiratoires ($P < 0.05$) [72]. Cependant, l'application d'une PEP externe ajustée de façon empirique n'est pas toujours efficace. Vitacca et al. ont évalué l'effet d'une PEP externe fixe de 5 cmH₂O avec différents niveaux d'AI et n'ont observé aucune différence sur le volume courant, la fréquence respiratoire et la fréquence des efforts inefficaces avec ou sans PEP [37]. Une PEP de 5 cmH₂O représente la valeur de PEP la plus couramment utilisée en pratique clinique chez les patients BPCO [90]. Cependant, cette valeur pourrait être trop élevée pour de nombreux patients sans bénéfice sur les efforts inefficaces. Chez des patients chroniquement ventilés pour des maladies neuromusculaires, il a été montré que la réduction des efforts inefficaces permettait d'améliorer la qualité du sommeil [69]. Les paramètres ventilatoires réduisant les asynchronies étaient optimisés sur des mesures physiologiques et comprenaient notamment une réduction du niveau de PEP. En effet, le niveau de PEP externe initialement réglé par le clinicien dépassait la PEP intrinsèque dans 2/3 des cas [69]. Dans notre étude, une PEP externe réglée arbitrairement à 5 cmH₂O dépassait aussi la PEP intrinsèque dans 2/3 des cas [95]. Dans notre expérience, les niveaux de PEP intrinsèque observés au cours de la ventilation assistée lors du sevrage dépassent rarement 5 cmH₂O [22, 125, 126], et dans une étude réalisée chez des patients BPCO ventilés, la PEP intrinsèque ne dépassait 5 cmH₂O que dans 40% des cas [51]. Néanmoins, la PEP intrinsèque peut dépasser parfois 10 cmH₂O chez les patients BPCO qui présentent de nombreux efforts inefficaces [47, 75, 121, 127]. Dans ce cas, l'application d'une PEP externe au delà de 5 cmH₂O peut réduire l'effort inspiratoire et les efforts inefficaces.

Comment optimiser la PEP externe sans mesure physiologique ?

Le réglage habituel d'une PEP externe à 5 cmH₂O ne paraît pas adapté chez de nombreux patients BPCO avec ou sans efforts inefficaces. A partir des études physiologiques, un réglage

initial de la PEP à 3 cmH₂O pourrait être plus adéquat afin de réduire le travail respiratoire et les efforts inefficaces sans aggraver l'hyperinflation dynamique. Chez les patients obstructifs qui présentent des efforts inefficaces, Tassaux et al. ont proposé une titration clinique qui consiste à augmenter la PEP externe par paliers de 2 cmH₂O tant que l'augmentation réduit les efforts inefficaces [47, 127]. L'objectif est d'atteindre le niveau de PEP minimal qui permet de réduire au maximum les efforts inefficaces. Ce niveau de PEP se situait entre 5 et 10 cmH₂O dans les 2 études [47, 127]. Une autre méthode est de mesurer la P0.1, qui reflète l'effort inspiratoire, et d'augmenter progressivement la PEP externe tant que la P0.1 diminue [51]. Dans l'étude de Mancebo et al., une PEP externe à 5 cmH₂O permettait de réduire significativement le travail respiratoire mais une augmentation jusqu'à 10 cmH₂O ne réduisait pas plus la P0.1 [51]. La fréquence des efforts inefficaces n'étaient malheureusement pas mentionnée dans l'étude.

Réglage du niveau d'AI

Chao et al. ont montré que la méthode la plus efficace pour réduire les efforts inefficaces était la réduction du niveau d'AI, alors que la PEP externe réduisait mais n'éliminait pas ces efforts inefficaces [70]. Deux études physiologiques ont montré que la réduction du niveau d'AI pouvait minimiser les efforts inefficaces, grâce à la réduction du volume courant et du temps d'insufflation, ce qui permettait d'allonger le temps expiratoire et de limiter l'auto-PEP [33, 72]. Les efforts inefficaces sont favorisés par une assistance ventilatoire excessive, et un niveau d'AI plus faible peut réduire la fréquence des efforts inefficaces sans augmenter le travail respiratoire. En effet, l'énergie liée aux efforts inefficaces représente 10 à 50% du travail respiratoire total [33, 72]. Mais une diminution importante du niveau d'AI augmente le travail respiratoire et provoque une détresse avec acidose respiratoire [72]. En cas d'assistance ventilatoire excessive, la réduction progressive du niveau d'AI peut minimiser voire éliminer

les efforts inefficaces sans modifier la ventilation alvéolaire avec une PCO_2 qui reste stable [95]. Le volume courant diminue et la fréquence respiratoire du ventilateur augmente. Cependant, la vraie fréquence respiratoire du patient reste stable (entre 25 et 30 /min) et les efforts inefficaces sont simplement démasqués. Les efforts inefficaces pourraient être le témoin d'une assistance ventilatoires excessive et permettre une titration optimale du niveau d'AI en réduisant progressivement la pression délivrée.

Réglage du trigger expiratoire

En AI, le temps inspiratoire n'est pas réglable et dépend de la demande ventilatoire du patient. Le temps d'insufflation du ventilateur tend à être plus long que le vrai temps inspiratoire neural du patient [30]. L'expiration survient quand le débit d'inspiration diminue en dessous d'une valeur seuil, généralement réglée à 25% du débit d'inspiration maximal. Tassaux et al. ont récemment évalué l'impact de la réduction du temps inspiratoire sur les asynchronies et l'effort inspiratoire des patients BPCO [47]. Cette étude montre que l'augmentation du trigger expiratoire jusqu'à 70% du débit de pointe améliore la synchronisation patient-ventilateur et réduit les efforts inefficaces sans modifier le travail respiratoire ou la ventilation minute. La réduction du volume courant et la limitation des inspirations prolongées permet de réduire la PEP intrinsèque et l'effort nécessaire pour déclencher le ventilateur.

L'ajustement du trigger expiratoire est un outil supplémentaire pour optimiser la synchronisation. Alors que l'augmentation du trigger expiratoire permet de réduire les efforts inefficaces chez les patients BPCO, la réduction du trigger expiratoire peut au contraire améliorer la synchronisation des patients qui ont une demande ventilatoire élevée, comme au cours du SDRA. En effet, Tokioka et al. retrouvaient une réduction du travail respiratoire quand le trigger expiratoire était diminué de 45 à 1% [42].

Algorithmes de détection du temps inspiratoire neural et des efforts inefficaces en AI

Des algorithmes de détection automatique des asynchronies ont récemment été développés [128-130]. Les efforts inefficaces peuvent être détectés visuellement par l'analyse des signaux du ventilateur. Un effort inefficace est caractérisé par une dépression des voies aériennes avec une ascension simultanée du débit qui approche le zéro sans atteindre un débit positif. A partir de ces observations, des systèmes d'analyse automatique du signal ont été testés avec succès. Sur des milliers de cycles, une analyse informatisée permettait de détecter les efforts inefficaces avec une sensibilité et une spécificité de plus de 90% lorsqu'un effort inefficace était considéré par une dépression d'environ 0,5 cmH₂O concomitante d'une variation de débit d'environ 5 L/min [129]. Une autre étude retrouvait des résultats identiques (sensibilité/spécificité > 90%) pour une détection automatique des efforts inefficaces et des double-déclenchements chez des patients intubés ou même en ventilation non invasive [130]. Ces deux études montrent qu'il est possible améliorer le traitement du signal et de mettre en place sur les ventilateurs des algorithmes de détecter précisément et automatiquement les principales asynchronies. Un nouvel algorithme a été développé pour détecter le début et la fin de l'inspiration à partir de la pression musculaire [128]. L'équipe de Magdy Younes a développé ce système qui calcule de façon automatique et continue la pression musculaire à partir de l'équation du mouvement, avec une extrapolation de la compliance et de la résistance du patient. Cette méthode a été comparée à des enregistrements de patients monitorés avec une sonde œsophagienne afin de comparer le début et la fin de l'inspiration. L'analyse de la pression musculaire permettait de détecter le début de l'inspiration et surtout la fin de l'inspiration avec un délai très inférieur au trigger standard en AI [128]. Cette méthode permettait de détecter 80% des efforts inefficaces enregistrés avec le signal œsophagien.

OPTIMISATION DE LA VENTILATION NOCTURNE

Dans une étude récente qui évaluait la ventilation non invasive au domicile, les efforts inefficaces étaient plus fréquents pendant le sommeil que pendant la veille [68]. Les besoins métaboliques sont réduits pendant le sommeil et l'assistance ventilatoire peut devenir excessive. Cette hyperventilation relative peut favoriser les efforts inefficaces (notamment chez les patients BPCO) mais aussi et surtout des apnées centrales liées à l'hypocapnie induite (notamment chez les patients insuffisants cardiaques). Les apnées sont impossibles en VAC du fait d'une fréquence respiratoire minimale. Au contraire, elles peuvent survenir en AI et sont d'autant plus nombreuses que le niveau d'AI est élevé [56, 65]. Les apnées et les efforts inefficaces sont des événements respiratoires fréquemment observés pendant le sommeil et qui peuvent altérer la qualité du sommeil. Les apnées centrales provoquent des micro-éveils qui fragmentent le sommeil [56] et les efforts inefficaces fréquents sont associés à une diminution du sommeil paradoxal [69]. Les apnées centrales et les efforts inefficaces sont favorisés par une ventilation excessive et la réduction du niveau d'AI permet de réduire ces deux événements respiratoires et d'améliorer la qualité du sommeil [56, 69]. Parthasarathy et al. ont observé un sommeil fragmenté par de nombreuses apnées centrales en AI et les auteurs concluaient que la VAC permettait d'améliorer la qualité du sommeil [56]. Était-ce le mode ventilatoire qui influençait la qualité du sommeil et faudrait-il changer le mode ventilatoire en VAC pendant la nuit ? En réalité, cette étude montrait que ce sont les réglages ventilatoires qui influencent la qualité du sommeil et non le mode ventilatoire lui-même. En effet, la ventilation minute était supérieure en AI, suggérant que la dose de ventilation était plus importante qu'en VAC. La deuxième étape de leur étude était d'ajouter un espace mort sur le circuit des patients ventilés en AI. L'addition d'un espace mort correspond à une réduction de la dose de ventilation. La ventilation minute était réduite et les apnées disparaissaient quasi-

complètement avec une réduction de la fragmentation du sommeil à la même valeur qu'en VAC [56]. Dans notre étude, les apnées étaient peu nombreuses en réglant un niveau d'AI pour obtenir un volume courant d'environ 6 à 8 ml/kg. Ces résultats suggèrent que les réglages ventilatoires peuvent avoir un rôle déterminant sur la qualité du sommeil et qu'un réglage simple et adéquat basé sur un objectif de volume courant permet de limiter les asynchronies ou apnées centrales et d'assurer une bonne qualité de sommeil. Il n'est donc pas nécessaire de changer le mode ventilatoire en VAC pendant la nuit d'autant que nous avons vu que le sommeil survient aussi bien le jour que la nuit chez les patients de réanimation.

NOUVEAUX MODES DE VENTILATION

Deux modes ventilatoires qui délivrent une assistance proportionnelle à l'effort instantané du patient ont récemment été développés. La Proportional-Assist Ventilation (PAV+) est disponible sur le ventilateur Puritan Bennett 840 (TYCO, Carlsbad, CA, États-Unis), et la Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) est disponible sur le Servo I (Maquet, Solna, Suède). A la différence de la ventilation en AI où la pression d'insufflation est identique à chaque cycle respiratoire, l'assistance délivrée en PAV ou en NAVA est variable d'un cycle à l'autre. L'assistance ventilatoire augmente si l'effort augmente et diminue si l'effort est plus faible. La ventilation proportionnelle permet théoriquement de limiter les périodes de sous assistance qui pourraient induire une fatigue diaphragmatique, et les périodes de surassistance qui pourraient favoriser l'hyperinflation dynamique et la survenue des efforts inefficaces. Ces deux modes ont une boucle de contrôle quasi-instantanée (de l'ordre quelques millisecondes), qui ajuste en permanence la pression délivrée en fonction de l'intensité de l'effort du patient et qui l'amplifie selon un facteur de proportionnalité réglable sur le ventilateur.

Proportional-Assist Ventilation (PAV)

La ventilation assistée proportionnelle (Proportional-Assist Ventilation ou PAV) délivre une assistance ventilatoire directement proportionnelle à l'effort du patient, déterminé à partir du débit inspiratoire et du volume insufflé. Le ventilateur doit connaître la résistance des voies aériennes et la compliance du système respiratoire, puis il calcule instantanément l'effort à partir de l'équation du mouvement, c'est-à-dire la pression musculaire générée par le patient.

$P_{VA} = P_0 + (\text{Débit} \times R_{RS}) + (\text{Volume} / Cst_{RS}) - P_{MUS} \text{ Inspi}$; avec P_{VA} : Pression des voies aériennes ; P_0 : Pression de départ (PEP totale) ; R_{RS} : Résistance du système respiratoire ; Cst_{RS} : Compliance statique du système respiratoire ; $P_{MUS} \text{ Inspi}$: Pression musculaire.

En PAV, le trigger inspiratoire est un trigger pneumatique classique et le trigger expiratoire survient quand le débit inspiratoire est nul, donc théoriquement parfaitement synchronisé à la fin de l'effort inspiratoire. Le seul réglage est le gain (en %) qui répartit le pourcentage de pression générée par le ventilateur et l'effort du patient. La PAV est un mode ventilatoire « physiologique » qui permet de mieux prendre en charge le travail respiratoire du patient [131, 132], et d'améliorer la synchronisation patient-ventilateur [35]. Giannouli et al. ont montré qu'il existait nettement moins d'efforts inefficaces en PAV qu'en AI, du fait d'un volume courant délivré plus petit et d'un temps d'insufflation plus court, malgré un niveau d'assistance élevé [35]. La PAV réduit la fréquence des asynchronies et améliore aussi la qualité du sommeil comparé à l'AI [76]. La mécanique respiratoire du patient (résistance et compliance) est difficile à déterminer chez un patient réveillé et peut être variable au cours du temps. Pour ces raisons, le réglage de la PAV est plus complexe qu'en AI. La PAV+ (disponible sur le ventilateur PB 840) permet une mesure automatique de la mécanique respiratoire et pourrait faciliter l'utilisation de la PAV [133, 134]. Le ventilateur mesure de manière automatisée la compliance et la résistance par des micro-occlusions télé-inspiratoire de 300 millisecondes qui surviennent tous les 4 à 10 cycles. Une récente étude vient d'évaluer

la tolérance de la PAV+ comme une alternative à l'AI sur une large population de patients [135]. Dès que les patients déclenchaient le ventilateur en VAC avec une $FiO_2 \leq 65\%$ et une PEP jusqu'à 15 cmH₂O, ils étaient ventilés soit en AI soit en PAV+. Plus de 100 patients dans chaque groupe étaient évalués à une phase précoce du sevrage, comme en témoigne le niveau de pression maximal en AI supérieur à 20 cmH₂O. Le taux d'échec était défini par la nécessité de revenir en VAC dans les 48 premières heures. La PAV était mieux tolérée avec un taux d'échec de 11% (12 sur 108 patients) contre 22 % en AI (22 sur 100 patients) [135], et les asynchronies moins fréquentes. C'est la première grande étude qui montre que la PAV+ est un mode de ventilation efficace chez les patients qui sont en ventilation assistée. D'autres études seront nécessaires pour évaluer si on peut aussi réduire la durée de ventilation.

Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA)

La NAVA est un mode de ventilation plus récent qui délivre une assistance ventilatoire directement proportionnelle à l'activité électrique du diaphragme (EAdi). Ce signal est enregistré de façon continue grâce à des électrodes œsophagiennes branchées sur une sonde naso-gastrique connectée au ventilateur et positionnées en regard du diaphragme crural. Le signal brut provient de l'électromyogramme du diaphragme qui est filtré puis traité et intégré **(Figure 18)**. Il en résulte l'EAdi, qui est un signal électrique dont la valeur est à chaque instant corrélée à la pression musculaire générée par le patient [30]. En NAVA, l'assistance délivrée par le ventilateur est directement proportionnelle à l'EAdi et le clinicien règle un niveau de NAVA (facteur d'amplification de l'effort inspiratoire):

$$\text{Pression délivrée en cm H}_2\text{O } (P_{VA}) = \text{Niveau de NAVA (cmH}_2\text{O} \cdot \mu\text{volt}^{-1}) \cdot \text{EAdi } (\mu\text{volt})$$

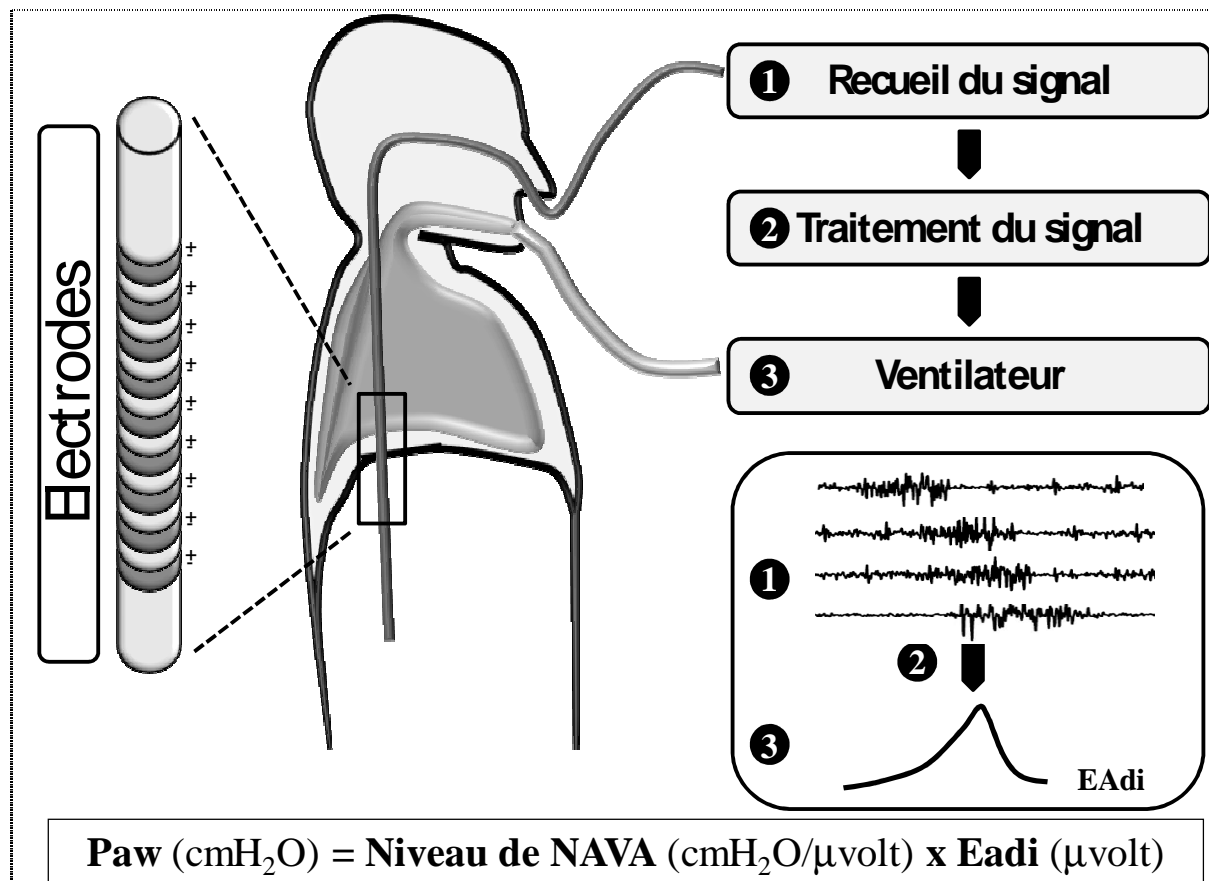
Le trigger inspiratoire est soit neural (seuil d'EAdi) soit pneumatique (trigger traditionnel en débit), et c'est le premier trigger atteint qui déclenche le cycle. Le trigger expiratoire survient à 80% du pic d'EAdi. Il est donc déterminé à partir du véritable temps inspiratoire neural du

patient et n'est pas influencé par le niveau d'assistance. Théoriquement, la NAVA s'affranchit des contraintes de mécanique respiratoire et la PEP intrinsèque ne doit pas être un obstacle au déclenchement du ventilateur puisque c'est un trigger neural. L'assistance est proportionnelle à l'activité électrique du diaphragme et fonctionne comme une boucle autocontrôlée [136]. Lors d'une stimulation diaphragmatique plus forte avec un pic Edi plus élevé, le ventilateur délivre une pression plus élevée qui réduit l'intensité de la stimulation diaphragmatique suivante et la pression délivrée. Une étude récente montre que la variabilité respiratoire est nettement plus grande qu'en AI [137]. Le concept est intéressant mais la NAVA reste expérimentale, et aucune étude clinique ne l'a évalué sur de longues périodes de ventilation. Plusieurs études physiologiques ont comparé la synchronisation en AI et en NAVA avec différents niveaux d'assistance ventilatoire [138-140]. Ces 3 études montrent clairement que les efforts inefficaces qui sont observés avec des niveaux d'AI élevés sont quasi-complètement éliminés lors du passage en NAVA, et ce quelque soit le niveau d'assistance [138-140]. A la différence de l'AI, le temps d'insufflation et le volume courant ne sont pas modifiés lorsque le niveau de NAVA augmente [138]. La NAVA réduit le délai du trigger inspiratoire mais surtout le retard à l'expiration et les insufflations prolongées qui surviennent en AI [139]. La NAVA permet de limiter le volume courant quelque soit le niveau d'assistance [138-140]. Certains auteurs ont donc testé la NAVA chez des patients qui avaient été ventilés pour un SDRA [140]. Dans cette étude, les auteurs ont aussi comparé la NAVA utilisant le trigger pneumatique standard (comme en AI) ou le trigger basé sur le signal EAdi. Quelque soit le trigger utilisé, les efforts inefficaces observés en AI étaient disparaissaient quasi-complètement lors du passage en NAVA. Cependant, ils étaient encore moins fréquents avec l'utilisation du trigger EAdi. Cette comparaison permet de séparer l'effet du trigger et l'effet de la dose de ventilation sur la survenue des efforts inefficaces. C'est donc l'effet de la

ventilation proportionnelle qui détermine un rôle majeur étant donné la quasi disparition des efforts inefficaces avec le trigger pneumatique.

Figure 18: Principe de fonctionnement de la NAVA.

Des électrodes positionnées sur un cathéter œsophagien en regard du diaphragme crural recueillent un signal d'électromyogramme du diaphragme. Ce signal est filtré, traité, intégré afin d'obtenir un tracé d'activité électrique du diaphragme (EAdi) en μ volt. La pression délivrée par le ventilateur est directement proportionnelle à l'EAdi via une valeur de gain, le niveau de NAVA (en $\text{cmH}_2\text{O}/\mu\text{volt}$), réglé par le clinicien.



PERSPECTIVES

Nous avons montré que les asynchronies, quand elles sont fréquentes, sont associées à une durée de ventilation prolongée et un sevrage plus difficile. L'ensemble de notre travail permet de choisir le ventilateur le plus performant, et de déterminer un réglage optimal en AI qui peut être adapté aussi bien pendant la veille que pendant le sommeil.

L'objectif est maintenant de conduire une étude à plus grande échelle afin de déterminer si un réglage optimal peut permettre de réduire la durée de ventilation mécanique. Nous avons vu qu'il est possible de limiter voire d'éliminer les efforts inefficaces en réduisant l'AI pour un volume courant d'environ 6 ml/kg. Il est difficile de comparer deux stratégies de réglages et tolérer de nombreuses asynchronies dans un groupe contrôle. De plus, le réglage optimal déterminé dans notre étude peut être idéal à un certain moment, pour un certain effort et dans certaines conditions de mécanique respiratoire, mais devenir inadapté si les conditions sont modifiées (fièvre, atelectasie, sommeil...). L'objectif serait de pouvoir adapter en continu l'assistance ventilatoire ou d'utiliser un mode qui de part son fonctionnement permet d'améliorer la synchronisation patient-ventilateur. Le système SmartCare® adapte le niveau d'AI et permet de limiter les périodes de surassistance/sous assistance mais c'est un mode en AI et des efforts inefficaces peuvent être détectés en pratique clinique avec ce mode. Le système SmartCare® permet de réduire la durée de sevrage ventilatoire mais aucune étude n'a évalué l'incidence des asynchronies.

On pourrait envisager de comparer l'AI avec une ventilation proportionnelle comme la PAV+ ou la NAVA, ou bien l'AI avec un algorithme de détection de l'effort plus innovant. L'algorithme de Magdy Younes, qui détecte le début et la fin de l'inspiration à partir de la pression musculaire, pourrait réduire nettement le retard entre l'insufflation du ventilateur et le temps inspiratoire neural, et réduire les asynchronies majeures comme les efforts

inefficaces. Cet algorithme n'est qu'un prototype qui n'est pas encore disponible sur un ventilateur. L'avantage de comparer l'AI standard et cet algorithme serait d'évaluer directement l'impact d'une meilleure synchronisation sur la durée de ventilation avec le même mode ventilatoire en délivrant une pression fixe et identique.

L'autre alternative serait de comparer l'AI et un mode avec une assistance proportionnelle. La ventilation proportionnelle permet d'améliorer la synchronisation et d'éliminer quasiment complètement les efforts inefficaces. Cependant, la comparaison entre AI et ventilation proportionnelle ne permet pas d'évaluer directement la synchronisation. En effet, la ventilation proportionnelle pourrait avoir un impact sur les lésions diaphragmatiques en réduisant les périodes de surassistance et de sous assistance. Si un tel mode était capable de réduire la durée de ventilation, il serait difficile de différencier l'effet de la ventilation proportionnelle et/ou d'une meilleure synchronisation. Mais ces deux effets potentiellement bénéfiques pourraient avoir plus d'impact en termes de durée de sevrage. A l'heure actuelle, très peu d'études ont évalué la NAVA et surtout aucune grande étude n'a évalué la faisabilité de ce mode sur des longues périodes. Au contraire, une étude récente a comparé l'AI et la PAV+ sur environ 200 patient pendant ventilés plusieurs jours avec ce mode ventilatoire. Les asynchronies étaient moins fréquentes et le succès du sevrage de la VAC plus fréquent à 48 heures. Nous avons récemment évalué une table simple de réglage de la PAV+ afin de régler l'assistance en fonction de la pression musculaire et donc directement basée sur l'effort du patient. Il est donc possible d'envisager une étude multicentrique visant à comparer l'AI et la PAV+ dans le sevrage ventilatoire avec un objectif principal sur la durée de ventilation.

RÉFÉRENCES

1. Vassilakopoulos T, Petrof BJ (2004) Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 169:336-341
2. Le Bourdelles G, Viires N, Boczkowski J, Seta N, Pavlovic D, Aubier M (1994) Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1539-1544
3. Shanely RA, Zergeroglu MA, Lennon SL, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D, Belcastro A, Powers SK (2002) Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1369-1374
4. Powers SK, Shanely RA, Coombes JS, Koesterer TJ, McKenzie M, Van Gammeren D, Cicale M, Dodd SL (2002) Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm. *J Appl Physiol* 92:1851-1858
5. Gayan-Ramirez G, de Paepe K, Cadot P, Decramer M (2003) Detrimental effects of short-term mechanical ventilation on diaphragm function and IGF-I mRNA in rats. *Intensive Care Med* 29:825-833
6. Sassoon CS, Zhu E, Caiozzo VJ (2004) Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 170:626-632
7. Radell PJ, Remahl S, Nichols DG, Eriksson LI (2002) Effects of prolonged mechanical ventilation and inactivity on piglet diaphragm function. *Intensive Care Med* 28:358-364
8. Anzueto A, Peters JI, Tobin MJ, de los Santos R, Seidenfeld JJ, Moore G, Cox WJ, Coalson JJ (1997) Effects of prolonged controlled mechanical ventilation on diaphragmatic function in healthy adult baboons. *Crit Care Med* 25:1187-1190
9. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, Zhu J, Sachdeva R, Sonnad S, Kaiser LR, Rubinstein NA, Powers SK, Shrager JB (2008) Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 358:1327-1335

10. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet JP, Rabuel C, Bouyabrine H, Courouble P, Koechlin C, Sebbane M, Similowski T, Scheuermann V, Mebazaa A, Capdevila X, Mornet D, Mercier J, Lacampagne A, Philips A, Matecki S Rapidly Progressive Diaphragmatic Weakness and Injury during Mechanical Ventilation in Humans. *Am J Respir Crit Care Med*
11. Gainnier M, Roch A, Forel JM, Thirion X, Arnal JM, Donati S, Papazian L (2004) Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 32:113-119
12. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guerin C, Prat G, Morange S, Roch A Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363:1107-1116
13. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342:1471-1477
14. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonico AE, Light RW, Shintani AK, Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW (2008) Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371:126-134
15. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, Raymondos K, Nin N, Hurtado J, Tomicic V, Gonzalez M, Elizalde J, Nightingale P, Abroug F, Pelosi P, Arabi Y, Moreno R, Jibaja M, D'Empaire G, Sandi F, Matamis D, Montanez AM, Anzueto A (2008) Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 177:170-177

16. Marini JJ, Smith TC, Lamb VJ (1988) External work output and force generation during synchronized intermittent mechanical ventilation. Effect of machine assistance on breathing effort. *Am Rev Respir Dis* 138:1169-1179
17. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, Gasparetto A, Lemaire F (1994) Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 150:896-903
18. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona JF, Valverdu I, Fernandez R, de la Cal MA, Benito S, Tomas R, Carriedo D, Macias S, Blanco J (1995) A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 332:345-350
19. Vitacca M, Vianello A, Colombo D, Clini E, Porta R, Bianchi L, Arcaro G, Vitale G, Guffanti E, Lo Coco A, Ambrosino N (2001) Comparison of two methods for weaning patients with chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation for more than 15 days. *Am J Respir Crit Care Med* 164:225-230
20. Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, Roeseler J, Schortgen F, Dojat M, Cabello B, Bouadma L, Rodriguez P, Maggiore S, Reynaert M, Mersmann S, Brochard L (2006) A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 174:894-900
21. Cereda M, Foti G, Marcora B, Gili M, Giacomini M, Sparacino ME, Pesenti A (2000) Pressure support ventilation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 28:1269-1275
22. Aslanian P, El Atrous S, Isabey D, Valente E, Corsi D, Harf A, Lemaire F, Brochard L (1998) Effects of flow triggering on breathing effort during partial ventilatory support. *Am J Respir Crit Care Med* 157:135-143
23. Richard JC, Carlucci A, Breton L, Langlais N, Jaber S, Maggiore S, Fougere S, Harf A, Brochard L (2002) Bench testing of pressure support ventilation with three different generations of ventilators. *Intensive Care Med* 28:1049-1057

24. Tassaux D, Strasser S, Fonseca S, Dalmas E, Jolliet P (2002) Comparative bench study of triggering, pressurization, and cycling between the home ventilator VPAP II and three ICU ventilators. *Intensive Care Med* 28:1254-1261
25. Mancebo J, Amaro P, Mollo JL, Lorino H, Lemaire F, Brochard L (1995) Comparison of the effects of pressure support ventilation delivered by three different ventilators during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 21:913-919
26. Bonmarchand G, Chevron V, Chopin C, Jusserand D, Girault C, Moritz F, Leroy J, Pasquis P (1996) Increased initial flow rate reduces inspiratory work of breathing during pressure support ventilation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 22:1147-1154
27. Bonmarchand G, Chevron V, Menard JF, Girault C, Moritz-Berthelot F, Pasquis P, Leroy J (1999) Effects of pressure ramp slope values on the work of breathing during pressure support ventilation in restrictive patients. *Crit Care Med* 27:715-722
28. Chiumello D, Pelosi P, Croci M, Bigatello LM, Gattinoni L (2001) The effects of pressurization rate on breathing pattern, work of breathing, gas exchange and patient comfort in pressure support ventilation. *Eur Respir J* 18:107-114
29. Chiumello D, Pelosi P, Taccone P, Slutsky A, Gattinoni L (2003) Effect of different inspiratory rise time and cycling off criteria during pressure support ventilation in patients recovering from acute lung injury. *Crit Care Med* 31:2604-2610
30. Beck J, Gottfried SB, Navalesi P, Skrobik Y, Comtois N, Rossini M, Sinderby C (2001) Electrical activity of the diaphragm during pressure support ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 164:419-424
31. Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ (2000) Assessment of neural inspiratory time in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med* 162:546-552

32. Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ (1998) Cycling of inspiratory and expiratory muscle groups with the ventilator in airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1471-1478
33. Leung P, Jubran A, Tobin MJ (1997) Comparison of assisted ventilator modes on triggering, patient effort, and dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1940-1948
34. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F (2001) Patient-ventilator interaction. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1059-1063
35. Giannouli E, Webster K, Roberts D, Younes M (1999) Response of ventilator-dependent patients to different levels of pressure support and proportional assist. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1716-1725
36. Vitacca M, Barbano L, D'Anna S, Porta R, Bianchi L, Ambrosino N (2002) Comparison of five bilevel pressure ventilators in patients with chronic ventilatory failure: a physiologic study. *Chest* 122:2105-2114
37. Vitacca M, Bianchi L, Zanotti E, Vianello A, Barbano L, Porta R, Clini E (2004) Assessment of physiologic variables and subjective comfort under different levels of pressure support ventilation. *Chest* 126:851-859
38. Georgopoulos D, Prinianakis G, Kondili E (2006) Bedside waveforms interpretation as a tool to identify patient-ventilator asynchronies. *Intensive Care Med* 32:34-47
39. Nava S, Bruschi C, Fracchia C, Braschi A, Rubini F (1997) Patient-ventilator interaction and inspiratory effort during pressure support ventilation in patients with different pathologies. *Eur Respir J* 10:177-183
40. Lessard MR, Lofaso F, Brochard L (1995) Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 151:562-569

41. Kress JP, O'Connor MF, Schmidt GA (1999) Clinical examination reliably detects intrinsic positive end-expiratory pressure in critically ill, mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 159:290-294
42. Tokioka H, Tanaka T, Ishizu T, Fukushima T, Iwaki T, Nakamura Y, Kosogabe Y (2001) The effect of breath termination criterion on breathing patterns and the work of breathing during pressure support ventilation. *Anesth Analg* 92:161-165
43. Imanaka H, Nishimura M, Takeuchi M, Kimball WR, Yahagi N, Kumon K (2000) Autotriggering caused by cardiogenic oscillation during flow-triggered mechanical ventilation. *Crit Care Med* 28:402-407
44. Prinianakis G, Plataki M, Kondili E, Klimathianaki M, Vaporidi K, Georgopoulos D (2008) Effects of relaxation of inspiratory muscles on ventilator pressure during pressure support. *Intensive Care Med* 34:70-74
45. Younes M (2008) Why does airway pressure rise sometimes near the end of inflation during pressure support? *Intensive Care Med* 34:1-3
46. Tassaux D, Michotte JB, Gainnier M, Gratadour P, Fonseca S, Jolliet P (2004) Expiratory trigger setting in pressure support ventilation: from mathematical model to bedside. *Crit Care Med* 32:1844-1850
47. Tassaux D, Gainnier M, Battisti A, Jolliet P (2005) Impact of expiratory trigger setting on delayed cycling and inspiratory muscle workload. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1283-1289
48. Ward ME, Corbeil C, Gibbons W, Newman S, Macklem PT (1988) Optimization of respiratory muscle relaxation during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 69:29-35
49. Cinnella G, Conti G, Lofaso F, Lorino H, Harf A, Lemaire F, Brochard L (1996) Effects of assisted ventilation on the work of breathing: volume-controlled versus pressure-controlled ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1025-1033

50. Conti G, Cinnella G, Barboni E, Lemaire F, Harf A, Brochard L (1996) Estimation of occlusion pressure during assisted ventilation in patients with intrinsic PEEP. *Am J Respir Crit Care Med* 154:907-912
51. Mancebo J, Albaladejo P, Touchard D, Bak E, Subirana M, Lemaire F, Harf A, Brochard L (2000) Airway occlusion pressure to titrate positive end-expiratory pressure in patients with dynamic hyperinflation. *Anesthesiology* 93:81-90
52. Berger KI, Sorkin IB, Norman RG, Rapoport DM, Goldring RM (1996) Mechanism of relief of tachypnea during pressure support ventilation. *Chest* 109:1320-1327
53. Sassoon CS, Mahutte CK, Te TT, Simmons DH, Light RW (1988) Work of breathing and airway occlusion pressure during assist-mode mechanical ventilation. *Chest* 93:571-576
54. Foti G, Cereda M, Banfi G, Pelosi P, Fumagalli R, Pesenti A (1997) End-inspiratory airway occlusion: a method to assess the pressure developed by inspiratory muscles in patients with acute lung injury undergoing pressure support. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1210-1216
55. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ (2000) Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 117:809-818
56. Parthasarathy S, Tobin MJ (2002) Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1423-1429
57. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, Lee B, Kadikar N, Bettger HE, Hanly PJ (2003) Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 167:708-715
58. Hardin KA, Seyal M, Stewart T, Bonekat HW (2006) Sleep in critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 129:1468-1477

59. Aurell J, Elmqvist D (1985) Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 290:1029-1032
60. Beecroft JM, Ward M, Younes M, Crombach S, Smith O, Hanly PJ (2008) Sleep monitoring in the intensive care unit: comparison of nurse assessment, actigraphy and polysomnography. *Intensive Care Med* 34:2076-2083
61. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ (2001) Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 163:451-457
62. Bourne RS, Mills GH (2004) Sleep disruption in critically ill patients--pharmacological considerations. *Anaesthesia* 59:374-384
63. Parthasarathy S, Tobin M (2003) Is sleep disruption related to severity of critical illness? *American J of Respir Crit Care Med* 167:
64. Sebel PS, Bovill JG, Wauquier A, Rog P (1981) Effects of high-dose fentanyl anesthesia on the electroencephalogram. *Anesthesiology* 55:203-211
65. Meza S, Mendez M, Ostrowski M, Younes M (1998) Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol* 85:1929-1940
66. Alexopoulou C, Kondili E, Vakouti E, Klimathianaki M, Prinianakis G, Georgopoulos D (2007) Sleep during proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients. *Intensive Care Med* 33:1139-1147
67. Naughton MT, Bradley TD (1998) Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 19:99-113
68. Fanfulla F, Taurino AE, Lupo ND, Trentin R, D'Ambrosio C, Nava S (2007) Effect of sleep on patient/ventilator asynchrony in patients undergoing chronic non-invasive mechanical ventilation. *Respir Med* 101:1702-1707

69. Fanfulla F, Delmastro M, Berardinelli A, Lupo ND, Nava S (2005) Effects of different ventilator settings on sleep and inspiratory effort in patients with neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 172:619-624
70. Chao DC, Scheinhorn DJ, Stearn-Hassenpflug M (1997) Patient-ventilator trigger asynchrony in prolonged mechanical ventilation. *Chest* 112:1592-1599
71. (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 342:1301-1308
72. Nava S, Bruschi C, Rubini F, Palo A, Iotti G, Braschi A (1995) Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med* 21:871-879
73. McCully KK, Faulkner JA (1986) Characteristics of lengthening contractions associated with injury to skeletal muscle fibers. *J Appl Physiol* 61:293-299
74. Hunter KD, Faulkner JA (1997) Pliometric contraction-induced injury of mouse skeletal muscle: effect of initial length. *J Appl Physiol* 82:278-283
75. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A (2000) Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1115-1123
76. Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, Pasero D, Mirabella L, Braghiroli A, Appendini L, Mascia L, Ranieri VM (2007) Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: pressure support versus proportional assist ventilation. *Crit Care Med* 35:1048-1054
77. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J (1982) A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis* 126:788-791

78. Sassoon CS, Light RW, Lodia R, Sieck GC, Mahutte CK (1991) Pressure-time product during continuous positive airway pressure, pressure support ventilation, and T-piece during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 143:469-475
79. Rechtschaffen A, Kales A (1968) A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Public Health Service, U.S. Government Printing Office
80. Fernandez-Vivas M, Caturla-Such J, Gonzalez de la Rosa J, Acosta-Escribano J, Alvarez-Sanchez B, Canovas-Robles J (2003) Noninvasive pressure support versus proportional assist ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 29:1126-1133
81. Force S-rbdiarfsdamticrTRoaAAoSMT (1999) *Sleep* 22:667-689
82. Xie A, Wong B, Phillipson EA, Slutsky AS, Bradley TD (1994) Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 150:489-495
83. Trinder J, Merson R, Rosenberg JI, Fitzgerald F, Kleiman J, Douglas Bradley T (2000) Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162:808-813
84. Deye N, Lellouche F, Maggiore S, Taille S, Lefrançais F, Pignataro C, Fartoukh M, Harf A, Brochard L (2002) Influence of body posture on the effort to breathe in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 165:A788
85. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama* 270:2957-2963
86. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related

Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707-710

87. Javaheri S, Kazemi H (1987) Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. *Am Rev Respir Dis* 136:1011-1016

88. Viale JP, Duperret S, Mahul P, Delafosse B, Delpuech C, Weismann D, Annat G (1998) Time course evolution of ventilatory responses to inspiratory unloading in patients. *Am J Respir Crit Care Med* 157:428-434

89. Jubran A, Grant BJ, Laghi F, Parthasarathy S, Tobin MJ (2005) Weaning Prediction: Esophageal Pressure Monitoring Complements Readiness Testing. *Am J Respir Crit Care Med*

90. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguia C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ (2002) Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *Jama* 287:345-355

91. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L (2006) Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 32:1515-1522

92. Brochard L, Harf A, Lorino H, Lemaire F (1989) Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 139:513-521

93. Jubran A, Van de Graaff WB, Tobin MJ (1995) Variability of patient-ventilator interaction with pressure support ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152:129-136

94. Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, Dempsey JA (2002) Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1251-1260

95. Thille AW, Cabello B, Galia F, Lyazidi A, Brochard L (2008) Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support ventilation. *Intensive Care Med* 34:1477-1486
96. Dojat M, Miksch S, Hunter J (2000) Knowledge-based information management in intensive care and anesthesia. *Artif Intell Med* 19:185-187
97. Dojat M, Harf A, Touchard D, Lemaire F, Brochard L (2000) Clinical evaluation of a computer-controlled pressure support mode. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1161-1166
98. Bouadma L, Lellouche F, Cabello B, Taille S, Mancebo J, Dojat M, Brochard L (2005) Computer-driven management of prolonged mechanical ventilation and weaning: a pilot study. *Intensive Care Med* 31:1446-1450
99. Toublanc B, Rose D, Glerant JC, Francois G, Mayeux I, Rodenstein D, Jounieaux V (2007) Assist-control ventilation vs. low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. *Intensive Care Med* 33:1148-1154
100. Leung RS, Bradley TD (2001) Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164:2147-2165
101. Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA, Hayes B, Dement WC, Nino-Murcia G (1988) Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 94:32-37
102. Naughton MT (2003) Sleep disorders in patients with congestive heart failure. *Curr Opin Pulm Med* 9:453-458
103. Spath-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL (1991) Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry* 29:575-584
104. Brooks D, Horner RL, Kimoff RJ, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA (1997) Effect of obstructive sleep apnea versus sleep fragmentation on responses to airway occlusion. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1609-1617

105. Jaber S, Tassaux D, Sebbane M, Pouzeratte Y, Battisti A, Capdevila X, Eledjam JJ, Jolliet P (2006) Performance characteristics of five new anesthesia ventilators and four intensive care ventilators in pressure-support mode: a comparative bench study. *Anesthesiology* 105:944-952
106. Battisti A, Tassaux D, Janssens JP, Michotte JB, Jaber S, Jolliet P (2005) Performance characteristics of 10 home mechanical ventilators in pressure-support mode: a comparative bench study. *Chest* 127:1784-1792
107. Bunburaphong T, Imanaka H, Nishimura M, Hess D, Kacmarek RM (1997) Performance characteristics of bilevel pressure ventilators: a lung model study. *Chest* 111:1050-1060
108. Ferreira JC, Chipman DW, Kacmarek RM (2008) Trigger performance of mid-level ICU mechanical ventilators during assisted ventilation: a bench study. *Intensive Care Med* 34:1669-1675
109. Sassooun CS, Del Rosario N, Fei R, Rheeman CH, Gruer SE, Mahutte CK (1994) Influence of pressure- and flow-triggered synchronous intermittent mandatory ventilation on inspiratory muscle work. *Crit Care Med* 22:1933-1941
110. Branson RD, Campbell RS, Davis K, Jr., Johnson DJ, 2nd (1994) Comparison of pressure and flow triggering systems during continuous positive airway pressure. *Chest* 106:540-544
111. Sassooun CS, Gruer SE (1995) Characteristics of the ventilator pressure- and flow-trigger variables. *Intensive Care Med* 21:159-168
112. Giuliani R, Mascia L, Recchia F, Caracciolo A, Fiore T, Ranieri VM (1995) Patient-ventilator interaction during synchronized intermittent mandatory ventilation. Effects of flow triggering. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1-9

113. Ranieri VM, Mascia L, Petruzzelli V, Bruno F, Brienza A, Giuliani R (1995) Inspiratory effort and measurement of dynamic intrinsic PEEP in COPD patients: effects of ventilator triggering systems. *Intensive Care Med* 21:896-903
114. Miyoshi E, Fujino Y, Mashimo T, Nishimura M (2000) Performance of transport ventilator with patient-triggered ventilation. *Chest* 118:1109-1115
115. Zanetta G, Robert D, Guerin C (2002) Evaluation of ventilators used during transport of ICU patients -- a bench study. *Intensive Care Med* 28:443-451
116. de Wit M, Miller KB, Green DA, Ostman HE, Gennings C, Epstein SK (2009) Ineffective triggering predicts increased duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 37:2740-2745
117. Cabello B, Thille AW, Drouot X, Galia F, Mancebo J, d'Ortho MP, Brochard L (2008) Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison of three ventilatory modes. *Crit Care Med* 36:1749-1755
118. Thille AW, Lyazidi A, Richard JC, Galia F, Brochard L (2009) A bench study of intensive-care-unit ventilators: new versus old and turbine-based versus compressed gas-based ventilators. *Intensive Care Med* 35:1368-1376
119. Manning HL, Molinary EJ, Leiter JC (1995) Effect of inspiratory flow rate on respiratory sensation and pattern of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 151:751-757
120. Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto A (2005) Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 31:922-926
121. Appendini L, Purro A, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Spada E, Donner CF, Rossi A (1996) Partitioning of inspiratory muscle workload and pressure assistance in ventilator-dependent COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1301-1309

122. Smith TC, Marini JJ (1988) Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol* 65:1488-1499
123. MacIntyre NR, Cheng KC, McConnell R (1997) Applied PEEP during pressure support reduces the inspiratory threshold load of intrinsic PEEP. *Chest* 111:188-193
124. Ranieri VM, Giuliani R, Cinnella G, Pesce C, Brienza N, Ippolito EL, Pomo V, Fiore T, Gottfried SB, Brienza A (1993) Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 147:5-13
125. Straus C, Louis B, Isabey D, Lemaire F, Harf A, Brochard L (1998) Contribution of the endotracheal tube and the upper airway to breathing workload. *Am J Respir Crit Care Med* 157:23-30
126. Diehl JL, El Atrous S, Touchard D, Lemaire F, Brochard L (1999) Changes in the work of breathing induced by tracheotomy in ventilator-dependent patients. *Am J Respir Crit Care Med* 159:383-388
127. Tassaux D, Gannier M, Battisti A, Jolliet P (2005) Helium-oxygen decreases inspiratory effort and work of breathing during pressure support in intubated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 31:1501-1507
128. Younes M, Brochard L, Grasso S, Kun J, Mancebo J, Ranieri M, Richard JC, Younes H (2007) A method for monitoring and improving patient: ventilator interaction. *Intensive Care Med* 33:1337-1346
129. Chen CW, Lin WC, Hsu CH, Cheng KS, Lo CS (2008) Detecting ineffective triggering in the expiratory phase in mechanically ventilated patients based on airway flow and pressure deflection: feasibility of using a computer algorithm. *Crit Care Med* 36:455-461

130. Mulqueeny Q, Redmond SJ, Tassaux D, Vignaux L, Jolliet P, Ceriana P, Nava S, Schindhelm K, Lovell NH (2009) Automated detection of asynchrony in patient-ventilator interaction. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009:5324-5327
131. Ranieri VM, Giuliani R, Mascia L, Grasso S, Petruzzelli V, Puntillo N, Perchiazzi G, Fiore T, Brienza A (1996) Patient-ventilator interaction during acute hypercapnia: pressure-support vs. proportional-assist ventilation. *J Appl Physiol* 81:426-436
132. Grasso S, Puntillo F, Mascia L, Ancona G, Fiore T, Bruno F, Slutsky AS, Ranieri VM (2000) Compensation for increase in respiratory workload during mechanical ventilation. Pressure-support versus proportional-assist ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 161:819-826
133. Younes M, Webster K, Kun J, Roberts D, Masiowski B (2001) A method for measuring passive elastance during proportional assist ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 164:50-60
134. Younes M, Kun J, Masiowski B, Webster K, Roberts D (2001) A method for noninvasive determination of inspiratory resistance during proportional assist ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 163:829-839
135. Xirouchaki N, Kondili E, Vaporidi K, Xirouchakis G, Klimathianaki M, Gavriilidis G, Alexandropoulou E, Plataki M, Alexopoulou C, Georgopoulos D (2008) Proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients: comparison with pressure support. *Intensive Care Med*
136. Spahija J, Beck J, de Marchie M, Comtois A, Sinderby C (2005) Closed-loop control of respiratory drive using pressure-support ventilation: target drive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 171:1009-1014
137. Schmidt M, Demoule A, Cracco C, Gharbi A, Fiamma MN, Straus C, Duguet A, Gottfried SB, Similowski T Neurally adjusted ventilatory assist increases respiratory variability and complexity in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 112:670-681

138. Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, De Lucia M, Corte FD, Navalesi P (2008) Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 34:2010-2018
139. Spahija J, de Marchie M, Albert M, Bellemare P, Delisle S, Beck J, Sinderby C Patient-ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med* 38:518-526
140. Terzi N, Pelieu I, Guittet L, Ramakers M, Seguin A, Daubin C, Charbonneau P, du Cheyron D, Lofaso F Neurally adjusted ventilatory assist in patients recovering spontaneous breathing after acute respiratory distress syndrome: physiological evaluation. *Crit Care Med* 38:1830-1837