

UNIVERSITÉ PARIS EST

ECOLE DOCTORALE SCIENCE ET VIE DE LA SANTÉ

Faculté de médecine de Créteil

Institut Mondor de Recherche biomédicale

**VARIATIONS DU VOLUME PULMONAIRE AU COURS DE
LA VENTILATION MÉCANIQUE : MODES
VENTILATOIRES ET MANŒUVRES POSITIONNELLES**

Par Jean Dellamonica

Thèse de Doctorat de Physiologie, Physiopathologie

Dirigée par

Le Professeur Laurent Brochard

*Soutenue publiquement le **14 septembre 2012***

JURY :

Professeur Gilles Hilbert (Rapporteur)

Professeur Laurent Papazian (Rapporteur)

Professeur Gilles Bernardin (Examineur)

Professeur Michel Carles (Examineur)

Professeur Samir Jaber (Examineur)

Professeur Jordi Mancebo (Examineur)

À Capucine Constant Antoine et Thibault

Remerciements

J'adresse de sincères remerciements aux membres du Jury qui ont accepté de juger ce travail.

Aux Professeurs Gilles Hilbert, Laurent Papazian, Gilles Bernardin, Michel Carles, Samir Jaber et Jordi Mancebo qui nous font l'honneur de siéger au jury de cette thèse.

Au Professeur Laurent Brochard qui m'a accepté dans son équipe pendant un an. Merci de m'avoir confié ce sujet et de m'avoir guidé pour le réaliser.

Au Professeur Gilles Bernardin qui m'a donné envie d'être réanimateur.

A Frédérique Schortgen qui m'a aidé depuis le début.

A mes collègues et amis Hervé, Pierre-Eric, Rémi, Sébastien, Ludovic, Céline, Loïc, Daisy, Bernard, Annalisa qui m'ont libéré pour que je puisse écrire ; à mes amis de la *respiratory team*.

Résumé

Le Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une pathologie fréquente et grave. Son traitement fait appel à la ventilation mécanique qui est indispensable pour maintenir une oxygénation suffisante mais elle peut induire des lésions pulmonaires responsables d'une morbidité importante. Le volume pulmonaire est diminué au cours du SDRA ; sa mesure a longtemps été du domaine de la recherche clinique mais une technique de mesure au lit du patient a récemment été proposée : le lavage de l'azote. Ce travail avait pour but de tester la mesure du volume pulmonaire par la technique du lavage de l'azote dans des conditions d'utilisation comparables à celles du SDRA c'est à dire avec des niveaux de pression expiratoire positive (PEP) et de FiO_2 élevés. Une fois cette étape préliminaire validée, nous avons utilisé la mesure du volume pulmonaire pour évaluer le recrutement induit par des réglages de PEP différents et lors de changements de position.

Nous avons montré dans l'étude n°1 que les mesures étaient suffisamment précises et reproductibles pour une utilisation clinique. La PEP et le niveau d'oxygénation influençaient peu les mesures. Dans l'étude n°2, le recrutement induit par une PEP de type « recrutement maximal » réglée pour obtenir une pression de plateau (Pplat) entre 28 et 32 cmH_2O , a été estimé à partir des mesures de volume pulmonaire comparées à l'augmentation minimale prédite du volume pulmonaire. Une bonne corrélation avec le recrutement mesuré par la technique des courbes pression - volume était trouvée sous réserve d'une élimination des mesures incohérentes.

Parallèlement, la mesure du volume pulmonaire et l'oxygénation de patients en SDRA et Acute Lung Injury (ALI) ont été analysées lors de changements de position (Position demi-assise puis assise). Cette étude montre que le volume pulmonaire est augmenté lors de la verticalisation et particulièrement chez les patients augmentant leur oxygénation > 20%. Les patients ne répondant pas au positionnement avaient des volumes pulmonaires plus élevés et qui variaient peu.

Les différents travaux réalisés ont permis de montrer la simplicité d'utilisation de la technique. Ceci offre des perspectives de recherche au lit du patient plus accessibles qu'avec les techniques de référence (scanner et dilution de l'hélium), et également des perspectives

cliniques. Une approche de la déformation pulmonaire induite par la ventilation (strain) et potentiellement des lésions induites par la ventilation mécanique est rendue possible par la mise à disposition en clinique de cette technique.

Summary

The acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a frequent and severe form of acute respiratory failure. Mechanical ventilation is the cornerstone of treatment but it may induce a specific form of lung injury (Ventilator induced Lung Injury) responsible for superimposed morbidity and mortality. Lung volume is dramatically decreased during ARDS. Lung volume measurements remained limited to clinical research until recently when the nitrogen washout/washin technique has been adapted for bedside use and implemented in an intensive care ventilator. The aim of this work was to test the nitrogen washout/washin method in clinical conditions of ARDS treatment with high Positive End Expiratory Pressure (PEEP) and high oxygen fraction (FiO_2). Once this preliminary validation study was realised, we used the technique to assess the amount of lung recruitment induced by PEEP and positioning.

We showed in the first study that accuracy and reproducibility of the technique were acceptable. PEEP and FiO_2 had a minor influence on measurements. In the second study, the recruitment induced by a “maximal recruitment” PEEP set to obtain a plateau pressure between 28-32 cmH₂O has been estimated using end-expiratory lung volume (EELV) measurements. A significant correlation was found between the recruitment measured on Pressure/Volume curves and the recruitment estimated comparing the predicted minimal increase in lung volume and the true increase in EELV.

In a third study, we have evaluated the concomitant effects of verticalization on EELV and oxygenation following a change from supine to semi recumbent, seated and back to supine position. In this third study, verticalization (seated position) resulted in a significant concomitant increase in lung volume and oxygenation. Interestingly, patients responding to verticalization had lower EELV at baseline than non-responders. Only the group of patients increasing their $PaO_2/FiO_2 > 20\%$ during verticalization had a significant increase in their EELV compared to non-responders.

These three studies confirmed the feasibility of the technique, easier than the gold standard techniques (helium dilution or CT scan), and offering both research and clinical perspectives.

This technique should also allow an easier approach of the strain induced by ventilation and assess the risk of ventilation induced lung injury.

Mots clefs

Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA)

Volume pulmonaire

Volume pulmonaire de fin d'expiration

Pression expiratoire positive (PEP)

Recrutement

Ventilation mécanique

Réanimation- soins intensifs

Key words

Acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Acute Lung Injury (ALI)

Lung volume

End expiratory lung volume (EELV)

Positive end expiratory pressure (PEEP)

Recruitment

Mechanical ventilation

Intensive care

Table des matières

Introduction	9
Ventilation mécanique et volume pulmonaire du patient ventilé en réanimation	13
<i>Épidémiologie</i>	14
<i>Vers une nouvelle définition</i>	14
<i>Pronostic et évolution</i>	15
Le volume pulmonaire au cours du SDRA.....	16
<i>Méthodes de mesure du volume pulmonaire</i>	16
<i>Les déterminants du volume pulmonaire</i>	20
Problématique de la ventilation du SDRA.....	23
<i>Objectifs de la ventilation</i>	23
<i>Les lésions induites par la ventilation mécaniques (VILI)</i>	23
<i>Recommandations pour la ventilation mécanique</i>	25
<i>Vers une ventilation adaptée au patient</i>	26
Objectifs de la thèse : utilisation du volume pulmonaire au lit du patient en pratique	28
Précision et reproductibilité des mesures.....	30
Résumé de l'étude 1:	31
Recrutement induit par la PEP et par le positionnement	41
Méthode de mesure du recrutement induit par la PEP (étude 2)	42
<i>Courbes pression - volume</i>	42
<i>Simplification de la mesure du recrutement</i>	43
Positionnement au cours du SDRA	61
<i>Décubitus ventral</i>	61
<i>Positionnement demi assis et assis (Etude 3 – article soumis)</i>	61
Discussion.....	83
La mesure du volume pulmonaire en pratique	84
Positionnement des patients hypoxémiques.....	85
Vers une ventilation adaptée au volume pulmonaire disponible – approche du strain.....	87
Revisiter le recrutement induit par les courbes PV	89
Conclusion	91
Références	93

Introduction

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une pathologie fréquente et sévère chez les patients hospitalisés en réanimation [1, 2]. La définition de 1994 [3] largement utilisée jusqu'à présent a été récemment modifiée afin de classifier plus précisément les patients sur leur niveau de gravité [4]. Bien que de nombreuses études aient permis une amélioration des connaissances physiopathologiques du syndrome, la mortalité reste élevée. Une analyse rétrospective par tranche de 2 ans des études réalisées de 1994 à 2005 a montré une diminution progressive de la mortalité [5] qui demeure élevée. Une autre analyse séparée des études « observationnelles » et randomisées de 1984 à 2006 a plutôt montré une stabilité de la mortalité depuis la publication de l'AECC bien que la mortalité soit plus faible dans les études randomisées [6]. Ces différences s'expliquent en partie par des interprétations différentes des études observationnelles (l'utilisation de critères d'exclusion notamment) et de la mortalité (groupes interventionnel et contrôle additionnés pour Phua et al [6]) analysées par ces auteurs. De nombreuses approches ont été explorées pour tenter d'améliorer la prise en charge des SDRA : répartition des lésions sur la radiographie du thorax [7-10], origine pulmonaire ou extra-pulmonaire du SDRA [11, 12] mais c'est actuellement sur la gravité de l'hypoxémie et une définition plus précise de la sévérité clinique que l'on s'oriente [13, 14]. En effet, l'inclusion des patients en SDRA et ALI (Acute Lung Injury) dans les études cliniques a pu entraîner un bruit de fond qui a probablement nuit aux différentes tentatives de diminution de la morbi-mortalité [15]. Les améliorations techniques des ventilateurs (pressurisation, miniaturisation, logiciels embarqués ...) ainsi que des techniques d'imagerie (scanner, échographie, impédancemétrie) ont offert aux cliniciens de nombreux outils d'exploration et de monitoring permettant de repenser la prise en charge globale des patients. Chacune d'elle, avec ses points forts et ses points faibles (précision, interprétation aisée, reproductibilité, coût...) donne la perspective d'optimiser le traitement symptomatique incontournable et principal facteur potentiellement aggravant : la ventilation mécanique [16].

Au quotidien, les techniques de monitoring des volumes pulmonaires au lit du patient offrent la perspective d'un traitement adapté au patient, et qui sortent des contraintes des « techniques de références » que sont le scanner et la dilution de l'hélium.

L'intérêt croissant des réanimateurs pour la mesure du volume pulmonaire repose en partie sur le concept de « baby lung » développé depuis les années 80 et le risque de VILI (Ventilator induced lung injury : lésions pulmonaires induites par la ventilation) [17]. Au cours du SDRA, l'atteinte parenchymateuse apparemment « globale » a en réalité une répartition inhomogène des lésions avec des zones aérées, des zones faiblement aérées ou non aérées. Rapidement, on a pu corrélérer la quantité de tissu non aéré au degré d'hypoxémie, au shunt et à l'hypertension pulmonaire mais surtout la quantité de tissu aéré a été corrélée à la compliance pulmonaire. Celle-ci est en fait conservée si on la rapporte au volume aérée c'est-à-dire en calculant la compliance spécifique (compliance mesurée divisée par le volume pulmonaire de fin d'expiration) [18]. Les risques associés à la ventilation sont ainsi directement liés au volume aéré encore disponible. Le volume pulmonaire « ventilable » et le volume de poumon non aéré mais potentiellement recrutable deviennent donc des enjeux de la prise en charge ventilatoire.

Récemment, la miniaturisation, la vitesse d'analyse et la précision des capteurs d'oxygène et de dioxyde de carbone ont permis d'adapter la technique du lavage de l'azote à la mesure du volume pulmonaire ventilé [19]. Cette technique a été installée sur un ventilateur de soins intensifs (*Engström*[®], General Electric, Madison, WI, USA). La spirométrie couplée à l'analyse des gaz obtenue grâce à un pneumotachographe, associé à une ligne de prélèvement de gaz au niveau de la pièce en Y permettent une mesure de volume pulmonaire sur une vingtaine de cycles respiratoires.

Ce travail a pour objectif d'évaluer la précision et la reproductibilité de la mesure du volume pulmonaire par la technique du lavage de l'azote au cours du SDRA puis de tester cette mesure au cours d'interventions thérapeutiques réalisées en pratique courante (réglage de la PEP et positionnement des patients). Un rappel sur le SDRA et les objectifs de la ventilation mécanique est important dans ce cadre : offrir une oxygénation raisonnable en limitant les lésions induites par la ventilation. Les différentes techniques de mesure du volume pulmonaire seront détaillées ainsi que les retombées attendues de ces mesures en pratique courante.

Dans un second temps, nous montrerons le travail dans lequel nous avons testé la reproductibilité et la précision du lavage de l'azote pour mesurer le volume pulmonaire de

fin d'expiration au cours du SDRA. L'utilisation de la technique chez des patients ventilés avec des niveaux de PEP différents et des FiO_2 élevées correspondant à la pratique clinique au cours du SDRA sera présentée et discutée dans l'étude 1. Puis nous présenterons une technique d'évaluation du recrutement induit par des variations de PEP dérivée des mesures de volume pulmonaire. Cette technique est discutée et détaillée dans l'étude 2 et a fait l'objet d'un brevet international. Enfin, nous discuterons l'intérêt de la mesure du volume pulmonaire pour monitorer les options thérapeutiques au cours du SDRA en analysant les résultats d'une étude sur le positionnement (étude 3).

Ventilation mécanique et volume pulmonaire du patient ventilé en réanimation

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë

Épidémiologie

Les données épidémiologiques européennes [1, 2] les plus récentes montrent une incidence du SDRA de 5.9/100000 habitants/an et 7.2/100000 habitants de plus de 18 ans/an, loin des 58.7/100000 [20] ou 33.8/100000 [21] aux Etats-Unis et 34/100000 dans 3 états d'Australie [22]. La population analysée, la durée des études observationnelles, le mode de screening, le nombre de lits de réanimation disponibles par habitant et l'utilisation de définitions différentes pour caractériser les SDRA sont vraisemblablement responsables de ces variations majeures d'incidence. L'incidence probable du SDRA en Europe [2] et en France [23] semble plus proche de celle retrouvée dans l'étude ALIEN soit environ 7.2/100000 habitants/an.

Vers une nouvelle définition

L'utilisation de la définition de la Conférence de Consensus Américano-Européenne (AECC) [3] contribue sans doute par son imprécision, notamment sur l'absence de prise en compte de la PEP et de la FiO_2 , à ces écarts d'incidence. Certes, l'AECC a permis, 25 ans après la première description du SDRA, de définir la pathologie et d'améliorer nos connaissances en permettant des essais thérapeutiques de grande envergure, mais, comme toute définition, elle nécessite d'être révisée et ajustée à la lumière des données récentes de la littérature. L'absence de linéarité du rapport PaO_2/FiO_2 avec les variations de FiO_2 [24, 25] ou de PEP [26], la variabilité inter observateur des interprétations des radiographies pulmonaires [27] entraînent une inhomogénéité des patients étudiés qui a pu nuire aux recherches entreprises [6]. Analysée par tranche de 2 ans, l'évolution de la mortalité semble en diminution depuis 1994 [5]. En revanche, une revue systématique de 1984 à 2006 des 53 études observationnelles comportant plus de 50 patients a montré une stabilité de la mortalité due au SDRA dans le temps [6]. Dans cette revue, les auteurs suggéraient que l'utilisation d'une définition « plus stricte » du syndrome que l'AECC [3] n'était pas un facteur indépendant pour prédire la mortalité.

Pronostic et évolution

L'utilisation d'une définition clinique plus précise a néanmoins récemment été proposée : « définition de Berlin », elle devrait permettre non seulement de donner une incidence plus fiable de la maladie pour les études à venir mais aussi de caractériser la gravité et ainsi les traitements dispensés. Le groupe de travail s'est attaché à donner une définition « faisable, fiable et valide », impliquant l'utilisation de critères mesurables et reproductibles au lit du patient (tableau 1).

	Léger	Modéré	Sévère
Timing	Début aigu < 1 semaine d'un contexte clinique compatible, nouveau/aggravation de symptômes cliniques		
Hypoxémie (mmHg)	200 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 avec PEP ou CPAP ≥ 5cmH ₂ O	100 < PaO ₂ /FiO ₂ < 200 avec PEP ≥ 5cmH ₂ O	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 avec PEP ≥ 5cmH ₂ O
Origine de l'œdème	Défaillance respiratoire non expliquée essentiellement par une défaillance cardiaque ou une surcharge volémique		
Anomalies radiologiques	Opacités bilatérales Non expliquées par des épanchements, atélectasies ou nodules		

Tableau 1: classification des SDRA proposée par la Task force internationale

La première estimation de « validité prédite » sur des bases de données cliniques (4188 patients) et physiologiques (269 patients) d'ALI & SDRA existantes montre une bonne correspondance entre la classification « légère - modérée - sévère » proposée et la mortalité 27%, 32% et 45% pour la base clinique et 20%, 41% et 52% pour la base physiologique [4]. Les critères auxiliaires proposés initialement tels que : le nombre de quadrants atteints à la radiographie, l'estimation de l'espace mort ou le calcul de la compliance n'ont finalement pas été inclus dans la définition car non suffisamment prédictifs. Des études prospectives sont nécessaires pour tester l'efficacité de cette définition pour caractériser les différents niveaux de gravité et surtout si des options thérapeutiques différentes peuvent améliorer le pronostic des patients mieux sélectionnés. Des méta-analyses récentes suggéraient déjà que les patients les plus graves tiraient un bénéfice de traitements adaptés : décubitus ventral [14, 28] et PEP plus élevées [15, 29].

Le volume pulmonaire au cours du SDRA

L'atteinte parenchymateuse apparemment globale au cours du SDRA a en réalité une répartition inhomogène avec des zones normalement aérées, faiblement aérées et non aérées. De plus, la répartition de ces zones est inégalement répartie sur l'ensemble du poumon. L'analyse scannographique a conduit à la définition de SDRA lobaires, patchy et diffus [7] en fonction de la répartition des lésions pulmonaires. Par ailleurs, une diminution majeure de la Capacité Résiduelle Fonctionnelle (CRF) ou (volume pulmonaire de fin d'expiration si une PEP est appliquée) a été décrite dès les premières publications sur le SDRA [30] mais sa mesure est restée longtemps réservée à la recherche clinique. La quantité de tissu non aéré est corrélée au degré d'hypoxémie ce qui en a fait naturellement un objectif de la prise en charge. Reconnue comme un objectif de prise en charge bien avant d'être disponible, la mesure de la CRF en pratique était souhaitée par de nombreuses équipes [31-33].

Méthodes de mesure du volume pulmonaire

Une technique idéale de mesure du volume pulmonaire devrait être précise, reproductible, facile à utiliser en pratique courante, réalisable sans déconnection du ventilateur et utilisable quel que soit le mode ventilatoire. L'obtention de mesures répétées sans risque pour le patient en un minimum de temps pourrait permettre un monitoring des actions thérapeutiques entreprises. De nombreuses méthodes ont été testées dans cette indication.

Le scanner thoracique

Une des difficultés d'interprétation des mesures de volume pulmonaire est l'hétérogénéité des volumes mesurés selon la technique utilisée. Ainsi, le scanner thoracique, basé sur la mesure des densités (le tissu a une densité proche de celle de l'eau) [34], pourrait être considéré comme la technique de référence car il permet de dissocier les zones aérées des zones tissulaires et liquidiennes. Initialement proposée sur une seule coupe juxtadiaphragmatique [35, 36] la mesure du recrutement alvéolaire induit par la PEP en quantifiant la diminution des zones non aérées a été améliorée par Malbouisson et al. [37] qui, en utilisant une acquisition scannographique hélicoïdale complète ont mesuré le recrutement et les espaces aérés de PEP=0 (CRF) jusqu'à PEP=15 cmH₂O sur la totalité du

parenchyme pulmonaire. Plus récemment, le scanner a été utilisé pour définir des zones de « poumon potentiellement recrutables » [38] confirmant la grande hétérogénéité des patients et surtout la nécessité de reproduire les scanners à différentes pressions pour obtenir des informations dignes d'intérêt.

La première limite du scanner est que le volume mesuré correspond au volume pulmonaire « aéré » qui n'est pas obligatoirement superposable au volume disponible pour la ventilation, en partie du fait des limites de précision de la technique dans des zones inhomogènes, et par exemple en présence de bulles. Par ailleurs, les risques associés au transport de patients instables et à l'exposition aux rayons, la disponibilité et le coût en limitent l'utilisation. De plus, le scanner ne permet que des mesures ponctuelles et surtout le monitoring des interventions thérapeutiques est impossible en dehors de la recherche. Enfin, le volume calculé est en général extrapolé à partir de mesures faites manuellement par contournage sur quelques coupes diminuant ainsi la précision.

Impédancemétrie

Cette méthode moderne permet de manière non invasive d'obtenir une imagerie en temps réel d'une coupe de poumon ventilé. Des électrodes disposées à la surface du thorax recueillent l'impédance du tissu pulmonaire en générant des impulsions électriques répétées. Une distribution de la ventilation sur une coupe pulmonaire est visible et des analyses du recrutement et dérecrutement induit par la PEP ont été proposées [39, 40]. Un calcul de la compliance locale pixel par pixel peut être réalisé en ventilation en pression en analysant les variations d'impédance, ceci permet un monitoring « chiffré » des variations de PEP avec une bonne corrélation aux mesures réalisées par scanner [40]. Le même reproche d'analyse partielle du poumon peut être appliquée à cette technique d'analyse sur une coupe mais sa simplicité d'utilisation au lit du patient avec des mesures répétées cycle à cycle est prometteuse. Enfin, elle n'offre pas à proprement parler de mesure du volume pulmonaire mais une vision indirecte par les variations de « volume de tissu » traduction des variations d'impédance électrique.

Mesure du volume induit par la PEP au dessus de la CRF ou PEP-volume

Le volume expiré à partir d'une ventilation en PEP lors d'une expiration prolongée jusqu'à la pression atmosphérique (sans PEP) correspond au volume pulmonaire présent dans le poumon au dessus du volume de relaxation du système respiratoire ou CRF : il ne comprend donc pas la CRF et ne peut donc pas être considéré comme une mesure absolue de volume pulmonaire. Sa mesure reflète uniquement le volume contenu dans les poumons du à l'application d'une PEP. Cette méthode a été largement utilisée pour évaluer les effets de la PEP sur le recrutement alvéolaire en reconstruisant des courbes pression - volume et en se basant sur l'hypothèse que le volume de relaxation du système n'était pas modifié par la PEP [41, 42].

Mesure du volume pulmonaire absolu au lit du patient

Trois techniques récemment améliorées pourraient avoir une place au lit du patient : la dilution de l'hélium, du méthane et le lavage de l'azote ou de l'oxygène « wash-out/wash-in ».

Dilution de l'hélium ou du méthane mesurée avec le système « bag in box »

Le principe est basé sur l'absence de diffusion du gaz dans la barrière alvéolo-capillaire : un volume connu d'hélium (ou de méthane) est dilué dans le circuit respiratoire du patient n'entraînant qu'une modification négligeable de sa ventilation (volume courant, fréquence respiratoire et PEP sont maintenus). L'analyse de la décroissance (dilution) de l'hélium jusqu'à l'équilibre permet de mesurer le volume pulmonaire du patient. Décrit initialement avec des déconnexions [43, 44], l'utilisation du système « bag in box » permet d'éviter une déconnexion et a été validé chez les patients en ventilation en volume contrôlé et plus récemment en ventilation en pression (pression contrôlée et aide inspiratoire) [45]. Bien que réalisable au lit du patient, cette technique nécessite un appareillage complexe et onéreux comprenant un analyseur rapide de gaz, des réserves de méthane ou d'hélium ainsi que le système « Bag-in-box » limitant son utilisation hors de la recherche.

Lavage de l'azote

La technique modifiée du lavage de l'azote a bénéficié de l'amélioration (vitesse, précision et miniaturisation) des analyseurs d'oxygène et de CO₂ permettant de limiter les variations

d'oxygène nécessaires à la mesure. Le volume pulmonaire est calculé grâce à une modification de la FiO_2 : la mesure de l'oxygène et du CO_2 permettent de déduire la concentration d'azote en tenant compte de la diffusion des gaz dans l'alvéole [19]. Cette méthode, automatique et simple d'utilisation a été installée en option sur un ventilateur de soins intensifs (*Engström*[®], General Electric, Madison, WI, USA). La spirométrie couplée à l'analyse des gaz, obtenue grâce à un pneumotachographe associé à une ligne de prélèvement de gaz au niveau de la pièce en Y permettent une mesure de volume pulmonaire sur une vingtaine de cycles respiratoires. La mesure est la moyenne d'un point obtenu lors de l'augmentation de la FiO_2 (wash-out) et d'un autre point obtenu lors du retour à la FiO_2 de base (wash-in).

Cette nouvelle technique de mesure automatisée nécessite d'être comparée aux techniques existantes. Chiumello et al [46] ont montré une bonne corrélation entre les mesures du volume pulmonaire par le scanner thoracique et le lavage de l'azote mais uniquement pour des utilisations à PEP basse (5cmH₂O) et des FiO_2 basses qui ne correspondent pas à la ventilation des SDRA les plus sévères.

Lavage de l'oxygène

Le lavage de l'oxygène a été récemment adapté aux patients en ventilation mécanique : le système LUFU (Lung Function) associe un ventilateur (Evita 4, Dräger, Lubeck, Allemagne), un analyseur d'oxygène et un ordinateur. Le lavage de l'azote et de l'oxygène utilisent tous les deux une variation de la FiO_2 pour mesurer le volume pulmonaire mais contrairement au lavage de l'azote qui mesure l' O_2 et le CO_2 pour en déduire la concentration en N_2 , le lavage de l'oxygène utilise une synchronisation très précise du monitoring de débit et de l'analyseur d'oxygène en supposant une stabilité de la consommation d' O_2 pendant la mesure. Ces deux techniques, très proches, fournissent une mesure wash-in puis une mesure wash-out lors du retour à la FiO_2 initiale. Dans une étude chez des patients en ventilation contrôlée et assistée, Patroniti et al. [47] ont comparé le lavage de l'oxygène à la dilution de l'hélium, technique de référence. Le wash-out et le wash-in de l'oxygène étaient bien corrélés à la dilution de l'hélium, avec une bonne reproductibilité (32 ± 160 mL et -15 ± 147 mL respectivement pour le wash-in et le wash-out). Une variation de la FiO_2 de 20% a

été utilisée dans cette étude mais une variation de 10% est théoriquement suffisante [48]. Ce système n'est actuellement pas commercialisé par la société Dräger qui l'a mis au point.

Les déterminants du volume pulmonaire

Gravité et position

De nombreux facteurs inhérents à l'état du patient ventilé tels que la force de gravité, la pression abdominale, le poids du cœur sont associés à la diminution de volume pulmonaire au cours de la ventilation mécanique [9]. L'hyperpression abdominale est associée à une sévérité accrue de la défaillance respiratoire prolongeant la durée d'hospitalisation et la mortalité [49]. Le positionnement est la réponse naturelle à ces constatations physiques. Le décubitus ventral [50] et la verticalisation [51] sont régulièrement utilisés pour améliorer l'oxygénation et le volume pulmonaire. La réponse en terme de volume pulmonaire est variable d'un patient à l'autre ainsi, dans une étude sur 16 patients en SDRA, Richard et al. ont montré une répartition bimodale des variations d'oxygénation des patients lors du positionnement assis. Tous les patients qui augmentaient leur rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de plus de 40% augmentaient leur volume pulmonaire [51]. Une répartition si tranchée des patients n'a pas été retrouvée lors des études sur le décubitus ventral.

La pathologie pulmonaire

Au cours du SDRA, l'œdème et l'inflammation pulmonaire entraînent une augmentation de la densité qui prédomine dans les zones supérieures [10] bien que les zones collabées prédominent dans les lobes inférieurs. Chiumello et al.[18] ont mesuré, avec la méthode de l'hélium, la CRF de patients ventilés pour différentes pathologies : des patients à poumons sains (avec une pathologie médicale, ou une chirurgie programmée non abdominale ou thoracique) et des patients en ALI et en SDRA. Les patients chirurgicaux avaient une CRF proche de la théorique [52] ($83 \pm 37\%$) avec une compliance normale alors que les patients contrôles médicaux (ventilés depuis plus de 48h) et les ALI/SDRA avaient une CRF significativement plus basse (environ 50% de la théorique) et une compliance diminuée. Il faut noter que la CRF théorique est une donnée calculée [52, 53] à partir de formules incluant âge, poids et taille à partir de l'observation de différentes catégories de populations (sexe, race, tabagisme) mais qu'il n'existe pas de données concernant les patients allongés,

sédatisés et ventilés. Des auteurs ont montré que le volume pulmonaire des patients ventilés même avec des poumons « normaux » ne s'approche de la CRF théorique que lorsque une PEP élevée (15 cmH₂O) est appliquée [54]. Pour la défaillance pulmonaire, qu'elle soit primitive ou secondaire, le volume pulmonaire reste très inférieur à la théorique quelque soit la PEP [54].

Effet de la PEP

La PEP est un des déterminants majeurs du volume pulmonaire chez le patient ventilé et a fortiori en SDRA. Dès les premières publications, la PEP est reconnue comme traitement efficace de l'hypoxémie [55] et rapidement une augmentation de la CRF est associée à son augmentation [30]. Mais les effets et intérêts de la PEP au cours du SDRA ont été difficiles à interpréter car l'analyse des différentes études animales montre des résultats discordants selon que le VT est maintenu constant ou diminué. L'application des recommandations a conduit à limiter le volume courant pour l'ensemble des patients mais au prix d'une diminution du volume pulmonaire de fin d'expiration, l'application d'une PEP permet de recruter le volume « perdu » par cette baisse du Vt [56]. Enfin, si la PEP augmente le volume pulmonaire chez tous types de patients ventilés, elle ne permet d'atteindre la CRF théorique que pour des niveaux élevés (15cmH₂O) et lorsque la ventilation est administrée pour une cause non pulmonaire [54]. Une PEP minimale est nécessaire au cours du SDRA afin de limiter les lésions d'ouverture / fermeture mais les données ne sont pas assez solides pour permettre de recommander une PEP élevée pour tous les patients. Dans la méta-analyse reprenant les données individuelles des trois essais multicentriques randomisés en ajustant sur les variables individuelles, la réduction de la mortalité dans le groupe haute PEP atteignait juste le critère de significativité (RR, 0.90 CI : 0.81-1.00 p=0.049) [15]. La différence de mortalité ainsi observée (5% de différence absolue) nécessitait en effet plus de 1000 patients par groupe pour être démontrée. Certaines équipes appliquent une règle de distension minimale et se contentent d'une PEP minimale sans obérer le pronostic de leur patient [23].

Effet du volume courant

L'influence du Vt sur le volume pulmonaire a principalement été montrée sur le dérecrutement induit par sa baisse lors des essais des années 90 [56-58]. Ceci était également connu lors de ventilation à bas volume courant au cours d'anesthésie [59, 60].

Effet des manœuvres de recrutement

En partie proposées à cause du dérecrutement induit par la baisse du volume courant, elles sont inconstamment appliquées et avec des méthodes très disparates rendant leur analyse difficile. Les manœuvres de recrutement augmentent l'oxygénation et le volume pulmonaire de façon ponctuelle et inconstantes mais semblent moins efficaces que la PEP pour obtenir un recrutement comparable [61]. Enfin, il a été montré qu'une même manœuvre de recrutement appliquée sur une ventilation à « haut » volume (10ml/kg poids prédit ou PP) n'entraînait pas de recrutement indiquant que le poumon maintenu ouvert par le Vt conventionnel n'était pas recruté [56]. La proposition actuelle pour réaliser des manœuvres de recrutement limitant les effets hémodynamiques tout en obtenant un effet maximal sur l'oxygénation serait de ne pas dépasser une durée de 10 secondes [62].

Problématique de la ventilation du SDRA

Objectifs de la ventilation

Malgré une recherche importante, aucun traitement pharmacologique efficace n'a été trouvé et la ventilation mécanique reste la pierre angulaire de la prise en charge [63]. La difficulté du SDRA est d'administrer une ventilation mécanique rendue nécessaire par l'hypoxémie et l'épuisement respiratoire tout en maintenant des pressions alvéolaires suffisamment basses et en limitant les lésions dues à l'ouverture et à la fermeture cyclique des alvéoles.

Les lésions induites par la ventilation mécaniques (VILI)

On considère qu'une part de la mortalité est attribuable aux VILI confirmant l'importance de leur prévention. Les VILI sont la conséquence de l'application de forces mécaniques (pression, volume) sur un poumon lésé mais elles peuvent également survenir chez des patients ventilés initialement sans ALI [64, 65]. La surdistension induite par l'insufflation du volume courant ainsi que l'alternance d'ouvertures et de fermetures des voies aériennes sont certainement des mécanismes physiopathologiques impliqués dans leur genèse [66]. La surdistension liée à de hautes pressions trans-pulmonaires ou de hauts volumes courants est classiquement jugée responsable de barotrauma ou volutrauma mais leur impact n'est pas univoque. Un effet délétère d'une PEP élevée serait attendu sur des poumons normaux mais chez le rat normal ventilé à haut volume, une haute PEP protège le poumon des VILI [67]. Concernant le volume courant, les hauts Vt semblent délétères même en l'absence d'ALI [64, 65, 68].

L'instabilité alvéolaire

D'autre part, les lésions d'ouvertures fermetures apparaissent dans les régions où la pression de fin d'expiration est trop faible pour empêcher le collapsus. La réouverture à chaque cycle de ces régions entraîne du cisaillement (shear stress) supposé délétère. À l'état basal, le poumon grâce : au surfactant, à l'interdépendance alvéolaire, aux propriétés mécaniques de la cage thoracique, garde un volume minimal en fin d'expiration. La défaillance d'un de ces mécanismes induit une instabilité alvéolaire qui est elle-même influencée par la PEP et le volume courant (figure 1) [69]. Ainsi, l'instabilité alvéolaire plutôt

que d'apparition concomitante au VILI pourrait être selon certains auteurs le mécanisme principal induisant les VILI [66] expliquant l'effet bénéfique de la PEP.

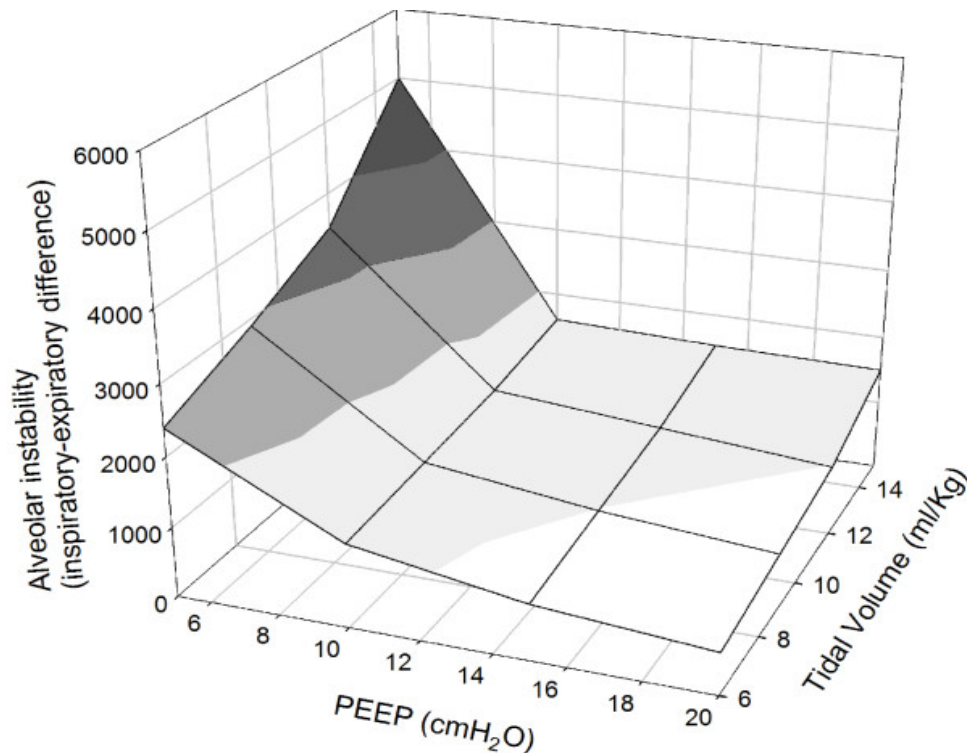


Figure 1 : différence entre le volume des alvéoles en téléinspiratoire et téléexpiratoire avec différents V_t et PEP. Selon Albacea et Blanch [66] à partir de Halter et al. [69]

Concept de stress et de strain

L'équipe de L. Gattinoni [70] a proposé un parallèle entre poumon et mécanique:

- L'équivalent de la tension ou *stress* (distribution des forces par unité de surface s'opposant à une charge externe) dans le poumon total serait représenté par la pression transpulmonaire.
- Le *strain* serait la déformation de la structure associée au *stress* soit pour le poumon le changement de volume (Volume courant) par rapport au volume pulmonaire de base (CRF ou volume pulmonaire de fin d'expiration si une PEP est appliquée).

La structure anatomique du poumon repose sur des fibres extensibles (élastine) et des fibres inextensibles (collagène) qui sont « repliées » au repos. La capacité pulmonaire totale représente le maximum d'extension de ces fibres et la CRF leur état au repos. Lors de leur

mise en tension, les fibres s'opposent à la pression transpulmonaire (ΔP) appliquée : $\Delta P =$
pression des voies aériennes – pression pleurale

Dans le concept proposé, la tension et la déformation sont liées par une relation linéaire dont le coefficient multiplicateur est l'élastance *pulmonaire spécifique* :

$$\Delta P \text{ (stress)} = \text{élastance spécifique} \times \text{variation de volume} / \text{CRF (strain)}$$

$$\text{soit : } \Delta P = E_{Lsp} \times V_t / \text{CRF}$$

Cette équation permet d'unifier les concepts de baro et volotraumatisme en associant la *Pression transpulmonaire* (ΔP) et le Volume courant en fonction de la CRF. En utilisant ce concept, Chiumello et al. [18] ont montré que la pression de plateau et le V_t rapporté au poids prédit (V_t/PP) n'étaient pas suffisamment précis pour évaluer le stress et le strain notamment à cause d'une surestimation du strain lorsque du recrutement de nouvelles alvéoles intervient. Enfin, l'utilisation d'une large cohorte de SDRA « scannés » à PEP 5, PEP 15 et Pplat de 45 cmH₂O de pression inspiratoire, a permis de montrer que l'utilisation d'une PEP élevée chez les recruteurs en limitant le volume de tissu subissant des ouvertures/fermetures limiterait les effets délétères potentiels de l'excès de strain [71]. La répartition de ces zones d'ouverture/fermeture était préférentiellement dans les régions dépendantes et péri-hilaires et serait un facteur de risque indépendant de mortalité.

Recommandations pour la ventilation mécanique

L'approche traditionnelle de la ventilation avec des volumes courants de 10 à 15mL/kg qui se justifiait par le maintien d'une capnie (et d'un pH) normale a été identifiée comme facteur causal ou aggravant des (VILI) [72]. Dès 1993, une limitation de la pression de plateau a été recommandée par une conférence de consensus [73], mais c'est la publication de l'essai de l'ARDS network [74] qui, en démontrant une baisse de mortalité dans le groupe avec limitation des pressions et des volumes, qui a entraîné l'adhésion. Cet essai reste à ce jour le seul à avoir montré une diminution de la mortalité des ALI/SDRA et c'est vers la compréhension et la limitation des VILI que la recherche se tourne maintenant. La recommandation d'experts organisée par la SRLF en 2005 [75] a proposé des objectifs de prise en charge des SDRA à partir des données physiopathologiques existantes. L'accent était mis sur la prévention du baro-volotraumatisme en limitant le volume courant et la pression

de plateau. Le choix d'un ventilateur de réanimation permettant un monitoring aisé des pressions de plateau et de la PEP_{totale} ($PEP_{réglée} + PEP_{intrinsèque}$) et une compensation automatique de la compliance du circuit étaient recommandés. Le niveau de réglage de la PEP n'était pas abordé précisément.

Vers une ventilation adaptée au patient

Une difficulté rencontrée dans la prise en charge des patients en SDRA est leur inhomogénéité. La relative imprécision de la définition [3] concernant les anomalies radiologiques a certes contribué à ce flou mais la répartition des lésions pulmonaires [7] et leur réponse aux variations de pression [8], malgré des rapports PaO_2/FiO_2 comparables, sont très variables [38].

Concernant le réglage de la PEP, une méta-analyse globale montrait un effet positif de la PEP élevée [5]. Surtout, la méta-analyse individuelle [15] rassemblant les données brutes des trois essais randomisés négatifs testant l'intérêt d'une haute PEP [13, 74, 76] (avec des algorithmes distincts) montrait que les patients les plus graves (SDRA) bénéficiaient d'une haute PEP et non les ALI. De même, à rapport PaO_2/FiO_2 comparable [77], l'application d'une PEP élevée (15cmH₂O) afin de limiter le collapsus expiratoire se fait au prix d'une surdistension des territoires normalement aérés chez 1/3 des patients. De plus, même en appliquant les recommandations pour limiter les VILI, (VT 6ml/kg PP et Pplat<30cmH₂O) Terragni et al. ont montré que certains patients avec une Pplat proche de 30 cm H₂O subissaient de la surdistension pulmonaire qui était accompagnée d'une augmentation des cytokines proinflammatoires recueillies par lavage broncho-alvéolaire [78].

Un réglage de la PEP univoque pour l'ensemble des patients ne paraît pas réaliste. Des stratégies pour limiter l'hyperinflation liée au volume courant et à la PEP ont donc été développées. L'utilisation de circuits extracorporels pour assurer l'oxygénation [79] ou l'élimination du CO₂ [80] en complément de la ventilation montrent des résultats encourageants mais au prix d'une morbidité encore élevée. Ces deux techniques de recours permettent de limiter la ventilation minute et notamment le volume courant en attendant une amélioration « spontanée » des lésions. Ainsi, l'application d'une ventilation mécanique

« stéréotypée » pour les patients en SDRA a des limites et nous pousse à imaginer de nouvelles stratégies pour tenter d'adapter la ventilation au patient et à son évolution.

Le pourcentage de poumon potentiellement recruté est très variable d'un patient à l'autre [38] et semble fortement associé à la réponse à la PEP. Cette variabilité pourrait expliquer en partie pourquoi la PEP n'est bénéfique que pour les patients les plus graves [15]. Chez les moins graves, le bénéfice de la PEP peut être perdu dans de la surdistension délétère. Les limites actuelles reposent sur la quantification du poumon potentiellement recruté par des méthodes plus accessibles que les scanners à différentes pressions. Et ce d'autant plus que recrutement et surdistension sont des phénomènes concomitants [81, 82].

Objectifs de la thèse : utilisation du volume pulmonaire au lit du patient en pratique

L'analyse des données dont nous disposons permet aujourd'hui les conclusions suivantes :

- a. La ventilation mécanique est nécessaire au cours du SDRA mais peut être responsable de lésions pulmonaires ; une ventilation protectrice, limitant le volume courant et la pression de plateau est nécessaire pour limiter les VILI.
- b. Le volume courant et la pression de plateau ne sont pas des témoins suffisants pour évaluer le *stress* et le *strain* subit par le poumon au cours de la ventilation. Le *strain* peut être calculé si l'on dispose du volume pulmonaire de fin d'expiration.
- c. Le volume pulmonaire est modifié par la ventilation mécanique et ses réglages (PEP, volume courant, positionnement). Il pourrait devenir un objectif de monitoring à condition qu'une mesure simple, précise, et reproductible soit disponible au lit du patient.
- d. Différentes techniques de mesures du volume pulmonaire ont été proposées mais aucune n'a été testée avec les conditions de ventilation du SDRA. De plus, les différents moyens utilisés au quotidien pour améliorer l'oxygénation n'ont pas été évalués avec une mesure du volume pulmonaire de fin d'expiration.

Ce travail a eu donc pour but d'évaluer la fiabilité et les résultats obtenus avec une mesure de volume pulmonaire de fin d'expiration disponible au lit du patient dérivée du lavage de l'Azote, afin d'évaluer sa capacité à monitorer l'effet des manœuvres entreprises pour améliorer la ventilation au cours du SDRA.

Nous avons choisi d'évaluer la précision et la reproductibilité du lavage de l'azote en le comparant au volume induit par la PEP avant de tester cette mesure du volume pulmonaire pour évaluer le recrutement induit par la PEP et le positionnement assis.

Dans un premier temps, sur une étude prospective multicentrique, il nous a semblé indispensable d'étudier la reproductibilité (capacité de la méthode à toujours donner la même valeur) et la précision (capacité de la méthode à donner la bonne valeur) en utilisant

deux niveaux de PEP dont un permettant un « recrutement maximal ». Une modification de volume pulmonaire due aux variations de PEP était attendue. (étude n°1)

Nous avons ensuite étudié le recrutement induit par une variation de PEP chez des patients en SDRA. L'évaluation du recrutement par les courbes pressions volume reconstruites sur un même axe de volume a été comparée à une estimation utilisant la mesure du volume pulmonaire dérivée du lavage de l'azote. Cette technique d'estimation a fait l'objet d'un brevet international déposé en 2010. (étude n°2)

Enfin, nous avons évalué les effets du positionnement demi-assis et assis sur l'oxygénation et le volume pulmonaire chez des patients en SDRA et ALI. De nouveaux lits permettant un positionnement assis jambes pendantes afin de limiter les pressions abdominales ont été utilisés. (étude n° 3)

Les différentes études qui composent cette thèse ont apporté certaines réponses, mais ont aussi généré de nouvelles questions. Celles ci sont autant de perspectives pour des travaux ultérieurs. Certains de ces travaux seront abordés brièvement dans la dernière partie de ce travail.

Précision et reproductibilité des mesures

RESEARCH**Open Access**

Accuracy and precision of end-expiratory lung-volume measurements by automated nitrogen washout/washin technique in patients with acute respiratory distress syndrome

Jean Dellamonica^{1,2,9*}, Nicolas Lerolle^{3,4}, Cyril Sargentini⁴, Gaetan Beduneau⁵, Fabiano Di Marco⁶, Alain Mercat⁴, Jean-Christophe M Richard⁵, Jean-Luc Diehl³, Jordi Mancebo⁷, Jean-Jacques Rouby⁸, Qin Lu⁸, Gilles Bernardin² and Laurent Brochard^{1,9,10}

Cette étude a été réalisée en préambule à toute utilisation de la mesure de volume pulmonaire proposée par l'industriel (*Engström*[®], General Electric, Madison, WI, USA). La méthode mise au point par une équipe suédoise avait été testée sur poumon test et sur des patients, principalement des ALI en post opératoire [19]. Une autre équipe s'était intéressée à la comparaison de la méthode du lavage de l'azote aux techniques dites de référence que sont la dilution de l'hélium et le scanner thoracique [46]. Les corrélations étaient très bonnes avec les deux techniques mais les patients testés ne correspondaient pas aux patients les plus graves pour lesquels cette technique de mesure pourrait avoir un intérêt. Seules des PEP basses (5 cmH₂O) étaient testées, de plus, les variations de FiO₂ utilisées étaient de 20% augmentant théoriquement la fiabilité de la mesure mais n'étant pas toujours possible au cours des SDRA sévères où les FiO₂ sont très élevées.

Deux aspects sont abordés dans cet article : la reproductibilité et précision des mesures mais également une comparaison à une technique de mesure disponible au lit du patient (la mesure du volume induit par la PEP).

Résumé de l'étude 1:

Introduction : Le volume pulmonaire de fin d'expiration (EELV) est diminué au cours du SDRA, et des mesures d'EELV au lit du patient pourraient aider au réglage de la PEP. Le

lavage de l'azote est disponible au lit du patient pour la mesure de l'EELV mais sa précision et sa reproductibilité n'ont pas été testées dans des conditions réelles. Le but de cette étude était : **a.** de définir la précision des mesures chez des patients en SDRA à deux niveaux de PEP (trois mesures consécutives par niveau de PEP) **b.** de comparer les changements (Δ) induits par la PEP de EELV et de volume induit par la PEP (au dessus de la CRF) mesuré par spirométrie passive. L'augmentation minimale prédite de volume pulmonaire a été calculée à partir de la compliance statique à faible PEP et de la variation de PEP pour s'assurer de la validité de ces mesures.

Méthode : Étude multicentrique (5 centres universitaires) avec inclusion de 34 patients. Δ EELV et Δ volume induit ont été comparés pour des PEP basses (6 cmH₂O) et PEP hautes (15 cmH₂O)

Résultats : Après exclusion de 3 patients pour des problèmes techniques, la variabilité du lavage de l'azote était <4% et la plus grande différence entre les mesures était de 81 ±64mL. Δ EELV et Δ volume induit étaient faiblement corrélés ($r^2=0.47$), limites de l'intervalle de confiance (-414mL à 608mL). Pour 4 patients avec les PEP les plus élevées (≥ 16 cmH₂O), Δ EELV était plus faible que l'augmentation minimale prédite de volume pulmonaire suggérant des mesures erronées possiblement dues à des fuites sur le circuit. L'exclusion de ces 4 patients de l'analyse améliorait la corrélation entre Δ EELV et Δ volume induit par la PEP ($r^2=0.80$).

Conclusion : chez la plupart des patients, la technique du lavage de l'azote a une bonne précision et une bonne reproductibilité même pour des PEP élevées. Pour des pressions plus élevées, la précision peut être limitée en cas de micro-fuites sur le circuit respiratoire. L'augmentation minimale prédite de volume pulmonaire pourrait aider à s'assurer de la validité des mesures.

RESEARCH

Open Access

Accuracy and precision of end-expiratory lung-volume measurements by automated nitrogen washout/washin technique in patients with acute respiratory distress syndrome

Jean Dellamonica^{1,2,9*}, Nicolas Lerolle^{3,4}, Cyril Sargentini⁴, Gaetan Beduneau⁵, Fabiano Di Marco⁶, Alain Mercat⁴, Jean-Christophe M Richard⁵, Jean-Luc Diehl³, Jordi Mancebo⁷, Jean-Jacques Rouby⁸, Qin Lu⁸, Gilles Bernardin² and Laurent Brochard^{1,9,10}

Abstract

Introduction: End-expiratory lung volume (EELV) is decreased in acute respiratory distress syndrome (ARDS), and bedside EELV measurement may help to set positive end-expiratory pressure (PEEP). Nitrogen washout/washin for EELV measurement is available at the bedside, but assessments of accuracy and precision in real-life conditions are scant. Our purpose was to (a) assess EELV measurement precision in ARDS patients at two PEEP levels (three pairs of measurements), and (b) compare the changes (Δ) induced by PEEP for total EELV with the PEEP-induced changes in lung volume above functional residual capacity measured with passive spirometry (Δ PEEP-volume). The minimal predicted increase in lung volume was calculated from compliance at low PEEP and Δ PEEP to ensure the validity of lung-volume changes.

Methods: Thirty-four patients with ARDS were prospectively included in five university-hospital intensive care units. Δ EELV and Δ PEEP volumes were compared between 6 and 15 cm H₂O of PEEP.

Results: After exclusion of three patients, variability of the nitrogen technique was less than 4%, and the largest difference between measurements was 81 ± 64 ml. Δ EELV and Δ PEEP-volume were only weakly correlated ($r^2 = 0.47$); 95% confidence interval limits, -414 to 608 ml). In four patients with the highest PEEP (≥ 16 cm H₂O), Δ EELV was lower than the minimal predicted increase in lung volume, suggesting flawed measurements, possibly due to leaks. Excluding those from the analysis markedly strengthened the correlation between Δ EELV and Δ PEEP volume ($r^2 = 0.80$).

Conclusions: In most patients, the EELV technique has good reproducibility and accuracy, even at high PEEP. At high pressures, its accuracy may be limited in case of leaks. The minimal predicted increase in lung volume may help to check for accuracy.

Introduction

In acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS), functional residual capacity (FRC) is markedly decreased as a result of numerous factors, including alveolar collapse, pulmonary edema with alveolar flooding, supine position, sedation-induced

diaphragm inactivity, and cardiac enlargement [1-5]. Measuring FRC (or end-expiratory lung volume [EELV] when PEEP is applied) might help to measure the aerated lung available for ventilation and to better monitor the effects of ventilation strategies. Reproducible measurement techniques that can be used at the bedside are needed to minimize overdistention and to determine which patients may benefit from recruitment strategies. Repeated CT scans and gas-dilution techniques are two validated methods of lung-volume measurement but are

* Correspondence: jean.dellamonica@inserm.fr
¹Réanimation Médicale, AP-HP, Centre Hospitalier Albert Chenevier, Henri Mondor, avenue Marechal de Lattre de Tassigny, Créteil, 94000, France
Full list of author information is available at the end of the article

so complex that their use has been confined to research settings. Recently, washout/washin techniques using oxygen [6,7] or nitrogen [8,9] have been made available in ICU ventilators, allowing bedside EELV measurement. A comparison of the nitrogen washout/washin EELV measurement with helium dilution or CT scan had shown good correlations in stable patients ventilated with low-PEEP levels [8]. The limitations of the nitrogen washout/washin technique for EELV measurement under other conditions, such as high FiO_2 or high PEEP, have not been fully investigated [10].

PEEP-induced changes in lung volume (referred to as PEEP-volume) can also be assessed simply at the bedside by using passive spirometry. This accurate method requires a long expiration to zero end-expiratory pressure (ZEEP), where FRC is assumed to be reached. When considering the changes induced by two different levels of PEEP in a given patient, the difference in EELV (that is, $\Delta\text{EELV} = \text{EELV}_{\text{high PEEP}} - \text{EELV}_{\text{low PEEP}}$) should theoretically be similar to the difference in $\Delta\text{PEEP-volume}$ ($\text{PEEP-volume}_{\text{high PEEP}} - \text{PEEP-volume}_{\text{low PEEP}}$), assuming that the FRC has not been modified by the PEEP changes (see Figure 1).

We designed a multicenter study with the primary objective of investigating the precision (reproducibility) of the nitrogen washout/washin technique for EELV measurement in patients with ALI/ARDS at two PEEP levels, including a high level, with a small variation in oxygen concentration (10%). Our secondary objective was to evaluate the accuracy of the technique by

comparing PEEP-induced changes (Δ) in lung volume with the nitrogen technique or the PEEP-volume above the FRC measured with passive spirometry. As PEEP-volume is relatively easy to measure accurately with a calibrated pneumotachograph, it may therefore be considered a "gold standard." Because we expected possible discrepancies between the two techniques, we also compared the measured changes in lung volume (ΔEELV and $\Delta\text{PEEP-volume}$) with the minimal predicted increase in lung volume, computed from static compliance (C_{stat}) at low PEEP and ΔPEEP . The minimal predicted increase in lung volume was considered the smallest-volume increase that can occur. We have also used this method to evaluate alveolar recruitment, as described elsewhere [11].

Material and methods

This was a multicenter study performed in five French medical intensive care units at the Henri Mondor University Hospital in Créteil, European Georges Pompidou University Hospital in Paris, Angers University Hospital in Angers, l'Archet 1 University Hospital in Nice, and Charles Nicolle University Hospital in Rouen. In compliance with French legislation, the institutional review board of the Henri Mondor University Hospital approved the protocol for all centers and waived the need for informed consent, as PEEP optimization was considered part of standard care. The patients or next of kin received information about the study.

Patients

Patients were enrolled if they met the standard criteria for acute lung injury (ALI) [12]: partial pressure of arterial oxygen over fraction of inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) less than 300 mm Hg, bilateral pulmonary infiltrates on the chest radiograph, and no clinical evidence of left atrial hypertension. Most patients had ARDS, defined as $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ less than 200 mm Hg. Exclusion criteria were age younger than 18 years, pregnancy, history of chronic obstructive pulmonary disease and/or lung surgery, and hemodynamic instability, defined as an increase in vasoactive drug (epinephrine, norepinephrine) dosages in the last 6 hours. All bedside anterior-posterior chest radiographs were reviewed by two independent observers (JJR and QL) according to CT Scan ARDS Study Group criteria to determine the pattern of aeration loss: lobar radiologic hyperattenuation predominating in the lower lobes (focal disease), diffuse radiologic hyperattenuation evenly distributed throughout the upper and lower lobes (white lungs), or patchy radiologic hyperattenuation involving the upper and lower lobes with persistent aeration of part of the upper lobes [13]. Patients with diffuse or patchy aeration loss were classified as having nonfocal disease [14].

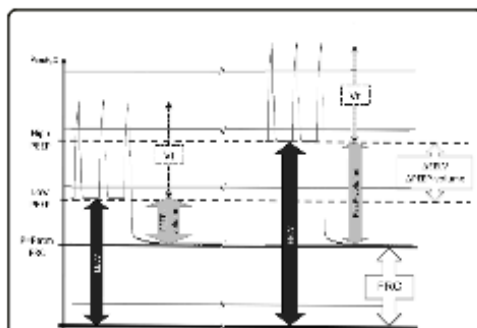


Figure 1 Schematic representation of the pressure-time diagram at the end of each epoch in a single patient. Data at both PEEP levels studied are presented. P_{atm} , atmospheric pressure; EELV, end-expiratory lung volume measured by using the nitrogen technique; PEEP-volume, volume trapped by PEEP above the functional residual capacity, measured by using a long exhalation to atmospheric pressure (zero end-expiratory pressure); V_T , tidal volume; ΔEELV , $\text{EELV}_{\text{high PEEP}} - \text{EELV}_{\text{low PEEP}}$; $\Delta\text{PEEP-volume}$, $\text{PEEP-volume}_{\text{high PEEP}} - \text{PEEP-volume}_{\text{low PEEP}}$.

Ventilation strategies

All patients received volume-assist control ventilation by using an Engström ICU ventilator (Version V4 and V5) with a CVOX module sensor (V4.5) General Electric, Madison (WI). This ventilator provides bedside EELV measurements by using the multibreath nitrogen-washout technique (MBNW) [8,15-18]. The oxygenation goal was achieved by adjusting FiO_2 , which was maintained constant during the study. Tidal volume was set at 6 ml/kg of predicted body weight. All patients received two PEEP levels, each for 45 minutes, in random order. PEEP levels were set as in the EXPRESS study [19]. In the minimal-distention strategy, PEEP and inspiratory P_{plat} were kept as low as possible while keeping arterial oxygen saturation at 88% to 92% or more. External PEEP was set to maintain total PEEP (the sum of external and intrinsic PEEP) between 5 and 9 cm H_2O . In the optimized recruitment strategy, PEEP was adjusted based on P_{plat} and was kept as high as possible without increasing the inspiratory P_{plat} above 28 to 30 cm H_2O . All patients were sedated. Neuromuscular blocking agents were administered only if deemed necessary by the clinician in charge.

Measurements

Lung volume and precision of measurements

At the end of each 45-minute period, blood was drawn for arterial blood gas measurement, and EELV was measured 3 times by using the MBNW technique to assess precision. This technique has been described elsewhere [9,16]. In brief, continuous measurement of end-tidal O_2 and CO_2 during a change in FiO_2 (here, 10%) allows the calculation of nitrogen washout and washin and subsequently of the aerated lung volume. Two assumptions are made: heterogeneity in alveolar gas distribution is considered constant during the measurement procedure, and cellular metabolism and gas exchange between lung capillaries and alveoli are considered stable during the MBNW procedure. The mean of the washout and washin data is computed automatically if the difference between the two is less than 20% (cut-off determined by the manufacturer). Because FRC is a volume measured without PEEP (that is, at atmospheric pressure), we used the term end-expiratory lung volume (EELV) for the volume measured in our study. Three EELV measurements were performed at each PEEP level.

PEEP-volume (above FRC) by using passive spirometry

Prolonged exhalation (15 seconds) to the elastic equilibrium volume at ZEEP was performed, at the end of a 45-minute period, to standardize lung-volume history. Pressure and flow were recorded by using a dedicated computer linked to the ventilator (sample every 0.04 seconds), pressure, and flow curves were drawn off-line by using the software (Acknowledge 3.7.3) **Goleta Ca.**

Volumes were measured by flow integration. PEEP-volume above FRC was obtained by subtracting the insufflated tidal volume from the flow-signal integration of this long exhalation. PEEP-volume was measured at the end of each of the two PEEP periods.

Measurement of compliance

C_{stat} of the respiratory system was computed by dividing tidal volume by P_{plat} (measured during an end-inspiratory pause (1 second)) minus total PEEP. Total PEEP was measured by using an expiratory pause (1 second).

A pressure-volume curve was obtained during low-flow inflation from the low PEEP level to 30 cm H_2O to check that compliance (C_{min}) was linear or not decreasing within this range.

Minimal predicted increase in lung volume

The minimal predicted increase in lung volume [20] is the smallest possible lung-volume increase that can be induced by PEEP. It was computed from C_{stat} at low PEEP, as follows:

Minimal predicted increase in lung volume (milliliters) = $C_{stat@lowPEEP} \cdot \Delta PEEP$
where $\Delta PEEP$ is the difference between high and low PEEP.

This minimal increase should be equal to (if no recruitment occurs) or smaller than (if alveolar recruitment occurs) $\Delta EELV$ and $\Delta PEEP$ -volume. We evaluated the slope of the pressure-volume curve during tidal inflation to check that compliance did not decrease over tidal inflation and, therefore, that the computed minimal increase was indeed the lowest possible increase that could occur.

Statistical analysis

All variables are described as median (interquartile range). Precision of the nitrogen technique results was assessed by calculating the coefficient of variation for the three pairs of washout/washin measurements. The coefficient of variation was calculated as the SD of the differences divided by the mean of all measurements. The Bland and Altman method [21] was used to evaluate reproducibility of the nitrogen technique and to evaluate agreement between $\Delta EELV$ and $\Delta PEEP$ -volume. The largest difference between the three EELV measurements at each PEEP level was plotted against the mean. Accuracy of the technique was assessed by comparing the changes in lung volume induced by the PEEP increase. $\Delta EELV$ was plotted against $\Delta PEEP$ -volume. Correlations were evaluated by using linear regression (r^2). Paired values were compared by using the Wilcoxon test. The Fisher t test and Mann-Whitney U test were used when appropriate. Values of p smaller than 0.05 were considered significant.

Table 1 Patient characteristics

	N = 34
Age, years	61.0 (45, 72)
Males/Females (n)	28/6
SAPS 2	55.5 (35, 65)
Vasoactive agents (n of patients/total patients)	20/34
Pulmonary/extrapulmonary cause of ALVARDS (number of patients)	26/8
Diffuse/Focal aeration loss (number of patients)	28/6
Ventilation days, median (IQR)	13 (11; 21)
Alive at ICU discharge, number of patients/total patients	22/4
SAPS II, Simplified Acute Physiology Score [32].	

Results

We studied 37 patients, of whom three were excluded from the analysis because of poor signal quality (two patients had unstable signals during PEEP-volume recording (spontaneous breathing), and one had greater than 20% differences between washout and washin values). Table 1 reports the main characteristics of the 34 patients included in the analysis, 32 with ARDS and two with ALI. Table 2 reports data on ventilation mechanics, ventilator settings, measured volumes, and calculated volumes at each PEEP level. Both PEEP strategies were well tolerated by all patients. No patients experienced any significant desaturation during the study measurements (EELV or PEEP-volume).

Precision of the nitrogen technique

The 34 patients had three pairs of EELV measurements at each PEEP level (that is, 204) (Figure 2). Of these measurements, six (2.9%), in six different patients (two

Table 2 Arterial blood gas values and ventilation during the minimal-distention (low PEEP) and high-recruitment (high PEEP) periods

	Low PEEP	High PEEP	p value
pH	7.37 (7.32; 7.44)	7.36 (7.30; 7.41)	0.014
PaO ₂ /FiO ₂	135 (106; 175)	174 (122; 220)	< 0.0001
SaO ₂ (%)	95 (93; 97)	97 (95; 99)	0.0001
PaCO ₂ (mm Hg)	41 (36; 46)	42 (36; 48)	0.1
PEEP _{low} (cm H ₂ O)	6 (5; 6)	15 (13; 17)	< 0.0001
P _{plateau} (cm H ₂ O)	18 (16; 22)	29 (29; 31)	< 0.0001
C _{stat} (ml/cm H ₂ O)	33.3 (25.0; 39.9)	28.6 (23.9; 33.8)	0.003
C _{lin} (ml/cm H ₂ O)	36.0 (26.0; 42.7)	30.0 (24.8; 34.5)	< 0.0001
EELV (ml)	908 (693; 1,180)	1573 (1,025; 1,905)	< 0.0001
PEEP-volume (ml)	186 (120; 261)	815 (473; 1,122)	< 0.0001

C_{stat}, static compliance computed as tidal volume/P_{plateau} at low PEEP-low PEEP; C_{lin}, linear compliance measured on the linear part of the pressure-volume curve; values of p for the comparison were calculated for low PEEP versus high PEEP; values are expressed as median (interquartile range).

at low PEEP and four at high PEEP) showed greater than 20% differences between washout and washin values and were therefore excluded. The coefficient of variability for the remaining measurements was 3.0% at low PEEP and 3.9% at high PEEP (*p* < 0.0001).

The largest mean difference between the three pairs of EELV measurements was 81 ± 64 ml. The difference was larger at higher PEEP levels (53 ± 43 ml versus 108 ± 69 ml; *p* = 0.004) but was similar when expressed as a percentage of EELV (Figure 2). Mean FiO₂ was 67 ± 17%; the highest FiO₂ levels were not associated with greater EELV variability.

Comparison with PEEP-induced changes in lung volume and accuracy of the method

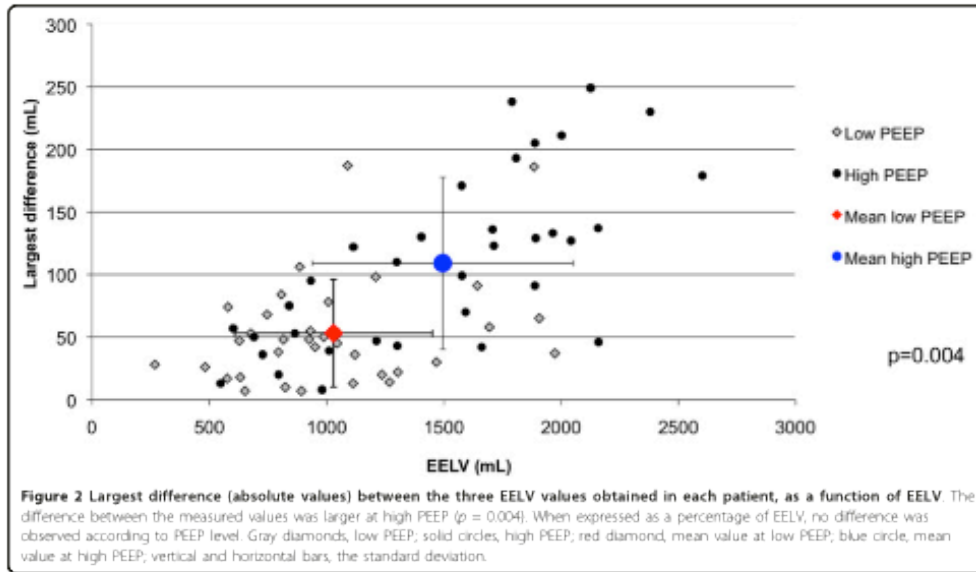
Minimal predicted increase in lung volume, ΔEELV, and ΔPEEP-volume are shown in Figure 3.

ΔEELV and ΔPEEP-volume were only modestly correlated with each other (Figure 4a) (ΔEELV = 62.4 + [0.73 ΔPEEP-volume]; *r*² = 0.47). Bias between these two measuring methods was 97 ± 255 ml, with a 95% confidence interval for limits of agreement of -414 to 608 ml (Figure 5).

The relation between the minimal predicted increase in lung volume and ΔEELV was dispersed (Figure 4b). In particular, four patients had ΔEELV values that were substantially lower than the minimal predicted increase in lung volume (red dots; Figure 4b), suggesting underestimation of the volume change by EELV measurement. All four patients received PEEP levels ≥ 16 cm H₂O, compared with only five of the 30 remaining patients (*p* = 0.003), and three had focal aeration loss compared with only three (10%) of the 30 remaining patients (*p* = 0.01). FiO₂ was high (80% ± 16%) in these patients but was not significantly higher than that in the other patients (*p* = 0.1). The cause of ARDS (pulmonary or extrapulmonary) was not associated with measurement discrepancies. The high PEEP values suggested possible occurrence of leaks that could invalidate the measurements. When we excluded these four patients whose ΔEELV values were lower than the predicted minimal increase in lung volume, the correlation between ΔEELV and ΔPEEP-volume became substantially stronger (*r*² = 0.80; Figure 4c).

Discussion

The main results of this physiological study can be summarized as follows: (a) the MBNW technique at two PEEP levels provided reproducible EELV measurements with acceptable precision; and (b) compared with ΔPEEP-volume and the minimal predicted increase in lung volume due to PEEP, ΔEELV measured by using the nitrogen technique seemed accurate for measuring lung-volume variations induced by PEEP. In a few

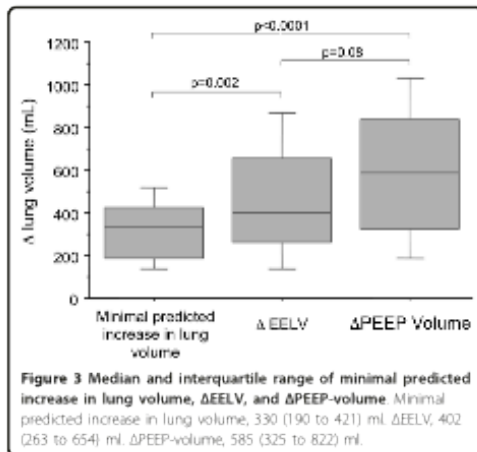


patients, however, the method could give erroneous results, especially in case of high pressures. Comparing with the minimal predicted increase in lung volume may help to detect these errors.

Nitrogen technique variability

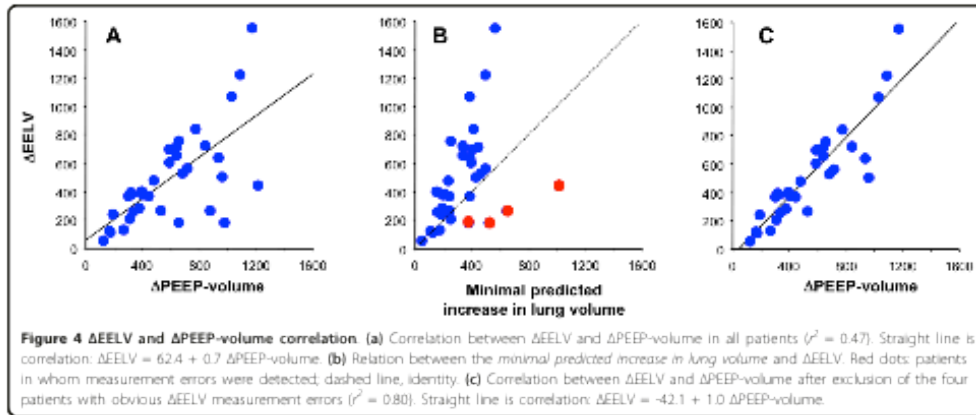
The MBNW technique described by Olegard *et al.* [9] allows bedside EELV measurement by using small and safe FiO_2 increases and decreases ($\pm 10\%$). Precision was

greater with larger FiO_2 changes [8,16], because nitrogen changes were greater. The small (10%) FiO_2 change used in our study may have contributed to the test-retest variability but was deemed safer for our hypoxemic patients. All measurements were performed at the steady state 45 minutes after a change in PEEP, and no other interventions likely to affect cardiac output were performed, the patients being considered stable. Fewer than 3% of the EELV measurements failed (greater than 20% difference between washout and washin). Because the technique used to measure EELV involves computing the mean of washin and washout values [9], we assessed test-retest variability without comparing washout with washin. The variability we found in patients with ALI or ARDS at each PEEP level was comparable to that reported by Olegard *et al.* [9], who studied chiefly postoperative patients. As with the helium-dilution technique, absolute variability of the nitrogen technique in our study increased with higher PEEP and higher EELV. However, variability relative to absolute lung volume did not differ for higher EELV values (Figure 2). The lower precision reported by the manufacturer for $FiO_2 > 70\%$ was not replicated here, but the flawed measurements seemed to occur at higher FiO_2 values.



PEEP-induced changes in lung volume

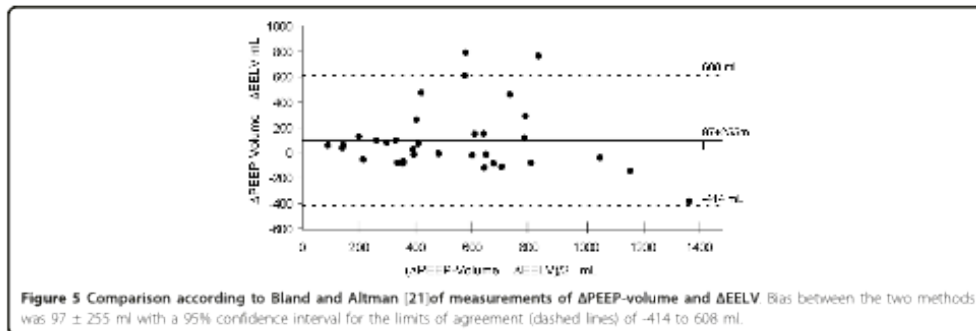
EELV values at low PEEP in our study were very low (less than 1,000 ml at low PEEP) and similar to values



obtained previously by using CT scan [2,22] or helium dilution [23] in ARDS patients. PEEP-volume and EELV represent different volumes obtained with two totally independent methods. We thus compared lung-volume changes induced by PEEP. Δ EELV and Δ PEEP-volume; both evaluated the PEEP-induced lung volume increase. The correlation was good in some patients but poor in others (Figure 5). The variability of EELV values may have contributed to a poor correlation. We sought to detect obviously flawed data by using a third method. Katz *et al.* [20] demonstrated that the lung-volume increase induced by PEEP changes was larger than expected from the airway-pressure change and compliance at low PEEP, indicating progressive lung recruitment [11]. We therefore calculated the minimal predicted increase in lung volume induced by PEEP, which is easily derived from C_{stat} at low PEEP [20]. In addition, by tracing a pressure-volume curve over the tidal-volume range at low PEEP, we checked that compliance did not decrease significantly within this volume

range, to ensure that no volume increase smaller than the calculated minimal increase could occur. This method might prove useful at the bedside to assess the lower Δ EELV limit. Any difference between Δ EELV and this minimal predicted increase in lung volume may be considered an estimate of alveolar recruitment [11]. Δ PEEP-volume may slightly underestimate the lung-volume change, because of the assumption that FRC is unchanged after exhalation from high or low PEEP (Figure 3). Yet recent data [24] suggest that FRC may increase after high PEEP compared with low-PEEP ventilation. We used a 15-second expiration to ZEEP to minimize this problem. Our analysis, made at two PEEP levels, shown elsewhere, suggested that FRC was stable for our measurements [11].

Obvious discrepancies occurred in four patients. All four patients had the highest set PEEP levels (> 16 cm H_2O). Although not proven, it is very possible that microleaks due to high set PEEP may explain discrepancies by decreasing the $EELV_{high\ PEEP}$ measurement and



therefore $\Delta EELV$. The higher set FiO_2 values in these four patients may have adversely affected measurement precision, although further studies are needed to evaluate this possibility. Patients with focal aeration loss are at higher risk of hyperinflation versus recruitment [25], and the lung-volume distribution due to PEEP depends closely on disparities in regional lung compliance [26]. Another hypothesis could be that EELV discrepancies in patients with higher PEEP and focal aeration loss may be related to differences in regional gas distribution. MBNW equilibration may be impaired by regional time-constant inequalities [27], and a higher dead space due to higher PEEP [28] and hyperinflation [29-31]. In clinical practice, we suggest comparing the increase in EELV with PEEP to the minimal predicted increase in lung volume to detect erroneous measurements.

Conclusions

The MBNW technique exhibits acceptable accuracy and precision for lung-volume measurement at different PEEP levels in patients with ARDS. Substantial underestimation of lung-volume changes may occur, at least in some patients, presumably in case of leaks due to high pressures, and additional measurements may be required to check this accuracy.

Key messages

- Nitrogen washin/washout technique exhibits acceptable accuracy and precision for lung-volume measurement at different PEEP levels and high FiO_2 in patients with ARDS.
- Underestimation of lung-volume changes may occur in some patients presumably in case of leaks due to high pressures.

Abbreviations

ALI: acute lung injury; ARDS: acute respiratory distress syndrome; C_{dyn} : linear compliance; C_{stat} : static compliance; EELV: end-expiratory lung volume; FRC: functional residual capacity; MBNW: multibreath nitrogen washout; PEEP: positive end-expiratory pressure; PEEP-volume: trapped lung volume due to PEEP; $P_{plateau}$: plateau pressure; V_T : tidal volume.

Acknowledgements

General Electric provided the Engström ventilators for the study and a research grant, but had no access to the data, analysis, or interpretation.

Author details

¹Réanimation Médicale, AP-HP, Centre Hospitalier Albert Chenevier, Henri Mondor, avenue Marechal de Lattre de Tassigny, Créteil, 94000, France. ²Réanimation Médicale, CHU de Nice, Hôpital L'Arche, Université de Nice Sophia Antipolis, Route de St Antoine de Ginestière, Nice 06200, France. ³Réanimation Médicale, AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, rue Leblanc, Paris 75015, France. ⁴Réanimation Médicale, CHU Angers, rue Lattre, Angers 49100, France. ⁵Réanimation Médicale & UPRES EA 3830, CHU Charles Nicolle, rue Germont, Rouen 76031, France. ⁶Pneumologia Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano, via A. di Rudini 8, Milano 20142, Italy. ⁷Sevei de Medicina Intensiva, Hospital de Sant Pau, C. Sant Quinti 89, Barcelona, 08041, Spain. ⁸Réanimation Polyvalente, AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière, UPMC, Université Paris 6, Boulevard de l'Hôpital, Paris 75014,

France. ⁹INSERM U-955, Université Paris EST, avenue Marechal de Lattre de Tassigny, Créteil 94000, France. ¹⁰Intensive Care Department, University Hospital and University of Geneva, rue Gabrielle Perret-Gentil, Geneva 1211, Switzerland.

Authors' contributions

JD designed the study, and participated in data acquisition, statistical analysis, interpretation, and wrote the manuscript. NL participated in study design, data acquisition, statistical analysis, and manuscript editing. CS participated in data acquisition. GB participated in data acquisition. FDM participated in study design. AM, JCMR, JLD, and GB participated in study design and manuscript editing. JM participated in manuscript editing. JLR and QL participated in data analysis and manuscript editing. LB participated in study design, data analysis and interpretation, and manuscript writing. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

JD, LB, JCMR, AM, and their institution are involved in a patent with General Electric describing a method used to estimate alveolar recruitment. A grant was also received from General Electric for the conduct of the study. General Electric had no access to the data or to the content of the manuscript. All authors kept full control of the analysis of the data and the writing of the manuscript. JM and his team are currently doing research regarding FRC measurements, which is sponsored by a GE grant. NL, CS, GB, JLD, FDM, JLR, QL, and GB declare that they have no competing interests.

Received: 29 July 2011 Revised: 4 December 2011

Accepted: 7 December 2011 Published: 7 December 2011

References

1. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR: **Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 1998, **338**:347-54.
2. Gattinoni L, Calzoni P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G: **Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 2006, **354**:1775-86.
3. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS: **Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.** *JAMA* 1999, **282**:54-61.
4. Roubt JJ, Constantin JM, Roberto De A, Girardi C, Zhang M, Lu Q: **Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome.** *Anesthesiology* 2004, **101**:228-34.
5. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Como E, Menaldo E, Davini O, Gandini G, Herrmann P, Mascia L, Quintel M, Slutsky AS, Gattinoni L, Ranieri VM: **Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 2007, **175**:160-6.
6. Patroniti N, Saini M, Zanella A, Weismann D, Isgro S, Bellani G, Foti G, Pesenti A: **Measurement of end-expiratory lung volume by oxygen washin-washout in controlled and assisted mechanically ventilated patients.** *Intensive Care Med* 2008, **34**:2235-40.
7. Marsch S, Boehm SH, Weismann D, Reissmann H, Beckmann M, Fuelekrug B, Meyer A, Schulte Am Esch J: **Determination of functional residual capacity by oxygen washin-washout: a validation study.** *Intensive Care Med* 2007, **33**:912-16.
8. Chiumello D, Cressoni M, Chiarichetti M, Tallarini F, Botticelli M, Berto V, Mletto C, Gattinoni L: **Nitrogen washout/washin, helium dilution and computed tomography in the assessment of end expiratory lung volume.** *Crit Care* 2008, **12**:R150.
9. Ollgaard C, Sondergaard S, Houtz E, Lundin S, Stenqvist O: **Estimation of functional residual capacity at the bedside using standard monitoring equipment: a modified nitrogen washout/washin technique requiring a small change of the inspired oxygen fraction.** *Anesth Analg* 2005, **101**:206-12, table of contents.
10. Brewer LM, Orr JA, Sherman MR, Fulcher EH, Markowitz BA: **Measurement of functional residual capacity by modified multiple breath nitrogen washout for spontaneously breathing and mechanically ventilated patients.** *Br J Anaesth* 2011, **107**:796-805.

11. Dellamonica J, Lerolle N, Sargentini C, Beduneau G, Di Marco F, Mercat A, Richard JC, Diehl JL, Mancebo J, Rouby JJ, Lu Q, Bernardin G, Brochard L: PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome: two methods to estimate alveolar recruitment. *Intensive Care Med* 2011, **37**:1595-1604.
12. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Maini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM: The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Intensive Care Med* 1998, **24**:378-98.
13. Malbousson LM, Busch CJ, Puybasset L, Lu Q, Cluzel P, Rouby JJ: Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. CT Scan ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **161**:2005-12.
14. Rouby JJ, Puybasset L, Nieszowska A, Lu Q: Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med* 2003, **31**:S285-95.
15. Henze H, Eichler W: Measurements of functional residual capacity during intensive care treatment: the technical aspects and its possible clinical applications. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009, **53**:1121-30.
16. Bikker IG, Scohy TV, Ad JCB, Bakker J, Gommers D: Measurement of end-expiratory lung volume in intubated children without interruption of mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009, **35**:1749-53.
17. Bikker IG, van Bommel J, Reis Miranda D, Bakker J, Gommers D: End-expiratory lung volume during mechanical ventilation: a comparison with reference values and the effect of positive end-expiratory pressure in intensive care unit patients with different lung conditions. *Crit Care* 2008, **12**:R145.
18. Scohy TV, Bikker IG, Hofland J, de Jong PL, Bogers AJ, Gommers D: Alveolar recruitment strategy and PEEP improve oxygenation, dynamic compliance of respiratory system and end-expiratory lung volume in pediatric patients undergoing cardiac surgery for congenital heart disease. *Paediatr Anaesth* 2009, **19**:1207-12.
19. Mercat A, Richard JC, Vieille B, Jabot S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L, Expiratory Pressure (Express) Study Group: Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008, **299**:646-55.
20. Katz JA, Ozanne GM, Zinn SE, Fairley HB: Time course and mechanisms of lung-volume increase with PEEP in acute pulmonary failure. *Anesthesiology* 1981, **54**:9-16.
21. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986, **1**:307-10.
22. Malbousson LM, Muller JC, Constantin JM, Lu Q, Puybasset L, Rouby JJ: Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**:1444-50.
23. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, Tallini F, Cozzi P, Cressoni M, Colombo A, Maini JJ, Gattinoni L: Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, **178**:346-55.
24. Patroniti N, Bellani G, Cortinovis B, Foti G, Maggioni E, Manfio A, Pesenti A: Role of absolute lung volume to assess alveolar recruitment in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 2010, **38**:1300-1307.
25. Weira SR, Puybasset L, Lu Q, Richecoeur J, Cluzel P, Coriat P, Rouby JJ: A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury: significance of the lower inflection point detected on the lung pressure-volume curve. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **159**:1612-23.
26. Puybasset L, Gusman P, Muller JC, Cluzel P, Coriat P, Rouby JJ: Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. CT Scan ARDS Study Group. *Adult Respiratory Distress Syndrome. Intensive Care Med* 2000, **26**:1215-27.
27. Pelosi P, Cereda M, Foti G, Giacomini M, Pesenti A: Alterations of lung and chest wall mechanics in patients with acute lung injury: effects of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **152**:531-7.
28. Melkintso Dessap A, Charron C, Devaquet J, Aboob J, Jardin F, Brochard L, Weillard-Baron A: Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2009, **35**:1850-8.
29. 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* 2000, **342**:1301-8.
30. Crasso S, Fanelli V, Cafarelli A, Anacleto R, Amabile M, Ancona G, Fiore T: Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **171**:1002-8.
31. Weira SR, Puybasset L, Richecoeur J, Lu Q, Cluzel P, Gusman PB, Coriat P, Rouby JJ: A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **158**:1571-7.
32. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993, **270**:2957-63.

doi:10.1186/cc10587

Cite this article as: Dellamonica et al.: Accuracy and precision of end-expiratory lung-volume measurements by automated nitrogen washout/washin technique in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical Care* 2011, **15**:R294.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



**Recrutement induit par la PEP et par le
positionnement**

Méthode de mesure du recrutement induit par la PEP (étude 2)

Intensive Care Med
DOI 10.1007/s00134-011-2333-y

ORIGINAL

J. Dellamonica
N. Lerolle
C. Sargentini
G. Beduneau
F. Di Marco
A. Mercat
J. C. M. Richard
J. L. Diehl
J. Mancebo
J. J. Rouby
Q. Lu
G. Bernardin
L. Brochard

PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome. Two methods to estimate alveolar recruitment

Courbes pression - volume

Le recrutement alvéolaire correspond à la réouverture d'alvéoles préalablement collabées non accessible à la ventilation. Le recrutement induit par la PEP est un élément fondamental de la prise en charge du SDRA. C'est Katz et al. en 1981 [83] qui ont montré que le volume télé-expiratoire mesuré pendant une ventilation avec PEP était plus élevé que celui attendu au même niveau de pression si la ventilation avait été réalisée sans PEP. Dix ans plus tard, une méthode « simple » de mesure du volume recruté a été proposée par l'équipe de VM Ranieri [41, 84]. L'analyse de courbes pression - volume était réalisée grâce à la reconstruction des courbes sur un même axe de volume. Une courbe était réalisée à PEP=0 puis d'autres en partant des différents niveaux de PEP. Le recrutement correspond au décalage de la courbe vers le haut par rapport à la courbe à PEP=0 ; en l'absence de recrutement, les courbes sont superposées.

Choix des PEP étudiés

Dans l'étude 2, plutôt que de définir arbitrairement deux niveaux de PEP, les réglages de l'étude Express [13] ont été reproduits ; ceci permettait d'utiliser un niveau de PEP maximal en restant dans les limites données pour la ventilation protectrice. En pratique, les niveaux de PEP étaient comparables aux 5 et 15 cmH₂O utilisés dans de nombreuses études [37, 38, 85].

Technique de réalisation

Les courbes pression - volume ont été réalisées sur les ventilateurs *Engström* fournis pour l'étude. Aucun débranchement du patient n'était nécessaire. Afin de faire varier en même temps deux paramètres ventilatoires (Fréquence respiratoire faible 4/min et débit lent 5L/min), le ventilateur était passé en mode VACI-VC (avec un niveau d'AI=0) pour la durée de la courbe pression - volume. Dans l'étude 2, nous avons adapté la méthode des courbes pression - volume précédemment utilisée [42] à nos besoins, seules deux courbes ont donc été réalisées à partir des deux niveaux de PEP utilisés. Le volume recruté par l'augmentation de PEP a été mesuré au niveau de la PEP haute (voir figure 1 étude 2). Le choix de ne pas réaliser de courbe PV en partant de PEP=0 était motivé par la recherche de simplicité pour une méthode utilisable au lit du patient sans risque de dérecrutement induit par une période prolongée à PEP 0. La réalisation des courbes PV a été nécessaire pour valider notre estimation du volume recruté.

Simplification de la mesure du recrutement

Utilisation au lit du patient

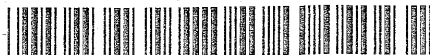
La technique de mesure proposée dans l'étude 2 permet, au lit du patient, d'estimer le recrutement alvéolaire induit par une modification de PEP. Les mesures de volumes pulmonaires (EELV) sont réalisées par le ventilateur (un click), une validation préalable afin d'éliminer des mesures erronées est nécessaire (cf étude 1) puis une estimation du volume recruté est réalisable par quelques calculs simples.

Valorisation

Une déclaration d'invention avec un brevet international a été déposée le 30 septembre 2011.



European Patent Office
80298 MUNICH
GERMANY
Tel. +49 (0)89 2399 - 0
Fax +49 (0)89 2399 - 4465



For any questions about
this communication:
Tel.: +31 (0)70 340 45 00

Dellamonica, Jean
Réanimation Médicale
Chu Nice Hopital Archet
151 route Saint-Antoine de Ginestiere
06200 Nice
FRANCE

Date
30.09.11

Reference	Application No./Patent No. 11173362.2 - 2320
Applicant/Proprietor General Electric Company, et al	

Designation as inventor - communication under Rule 19(3) EPC

You have been designated as inventor in the above-mentioned European patent application. Below you will find the data contained in the designation of inventor and further data mentioned in Rule 143(1) EPC:

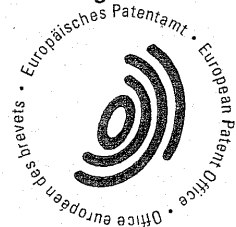
DATE OF FILING : 08.07.11
PRIORITY : US/12.07.10/ USA 834354
TITLE : Methods of evaluating a patient for peep therapy
DESIGNATED STATES : AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
PL PT RO RS SE SI SK SM TR

INVENTOR (PUBLISHED = 1, NOT PUBLISHED = 0):

1/Brochard, Laurent/Réanimation Médicale Hôpital Henri Mondor 51 Avenue de Lattre de Tassigny/94010 Creteil-Cedex/FR
1/Mercat, Alain/Réanimation Médicale Chu Angers 4 rue Larry/49933 Angers-Cedex 9/FR
1/Richard, Jean-Christophe M./Réanimation Médicale Chu Charles Nicolle 1 rue de Germond/76031 Rouen/FR
1/Dellamonica, Jean/Réanimation Médicale Chu Nice Hopital Archet 151 route Saint-Antoine de Ginestiere/06200 Nice/FR

DECLARATION UNDER ARTICLE 81 EPC:
The applicant(s) has (have) acquired the right to the European patent.

Receiving Section



J. Dellamonica
N. Lerolle
C. Sargentini
G. Beduneau
F. Di Marco
A. Mercat
J. C. M. Richard
J. L. Diehl
J. Mancebo
J. J. Rouby
Q. Lu
G. Bernardin
L. Brochard

PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome. Two methods to estimate alveolar recruitment

Received: 14 July 2010
Accepted: 26 July 2011
Published online: 25 August 2011
© Copyright jointly held by Springer and ESICM 2011

Electronic supplementary material

The online version of this article (doi:10.1007/s00134-011-2333-y) contains supplementary material, which is available to authorized users.

J. Dellamonica · L. Brochard
Réanimation Médicale, AP-HP, Centre Hospitalier Albert Chenevier-Henri Mondor, Créteil, France

J. Dellamonica · G. Bernardin
Réanimation Médicale, CHU de Nice, Hôpital L'Archet, Université de Nice Sophia Antipolis, Nice, France

N. Lerolle · J. L. Diehl
Réanimation Médicale, AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

N. Lerolle · C. Sargentini · A. Mercat
Réanimation Médicale, CHU Angers, Angers, France

G. Beduneau · J. C. M. Richard
Réanimation Médicale, CHU Charles Nicolle, Rouen, France

F. Di Marco
Pneumologia, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

J. C. M. Richard
UPRES EA 3830, Rouen, France

J. Mancebo
Servei de Medicina Intensiva,
Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain

J. J. Rouby · Q. Lu
Réanimation polyvalente, AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière, UPMC, Université Paris 6, Paris, France

J. Dellamonica (✉) · L. Brochard
INSERM U-955, Université Paris EST, Créteil, France
e-mail: jean.dellamonica@inserm.fr
Tel.: +33-4-92035510
Fax: +33-4-92035607

L. Brochard
Intensive Care Department, University Hospital and University of Geneva, Geneva, Switzerland

Abstract Purpose: Lung volumes, especially functional residual capacity (FRC), are decreased in acute respiratory distress syndrome (ARDS). Positive end-expiratory pressure (PEEP) contributes to increased end-expiratory lung volume (EELV) and to improved oxygenation, but differentiating recruitment of previously nonaerated lung units from distension of previously open lung units remains difficult. This study evaluated simple methods derived from bedside EELV measurements to assess PEEP-induced lung recruitment while monitoring strain.

Methods: Prospective multicenter study in 30 mechanically ventilated patients with ARDS in five university

hospital ICUs. Two PEEP levels were studied, each for 45 min, and EELV (nitrogen washout/washin technique) was measured at both levels, with the difference (Δ) reflecting PEEP-induced lung volume changes. Alveolar recruitment was measured using pressure-volume (PV) curves. High and low recruiters were separated based on median recruitment at high PEEP. Minimum predicted increase in lung volume computed as the product of Δ PEEP by static compliance was subtracted from Δ EELV as an independent estimate of recruitment. Estimated and measured recruitments were compared. Strain induced by PEEP was also calculated from the same measurements.

Results: FRC was $31 \pm 11\%$ of predicted. Median [25th–75th percentiles] PEEP-induced recruitment was 272 [187–355] mL. Estimated recruitment correlated with recruited volume measured on PV curves ($p = 0.68$), with a slope close to identity. The Δ EELV/FRC ratio differentiated high from low recruiters (110 [76–135] vs. 55 [23–70]%, $p = 0.001$). Strain increase due to PEEP was larger in high recruiters ($p = 0.002$). **Conclusion:** PEEP-induced recruitment and strain can be assessed at the bedside using EELV measurement. We describe two bedside methods for predicting low or high alveolar recruitment during ARDS.

Keywords Nitrogen washout/washin · Acute respiratory distress syndrome · Mechanical ventilation · End-expiratory lung volume · Positive end-expiratory pressure · Functional residual capacity · Lung recruitment

Introduction

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is characterized by a major loss of lung volume. In this context, lung-protective ventilation combining low tidal volume and positive end-expiratory pressure (PEEP) aims to limit lung overdistension as well as opening and closing phenomenon of small airways and alveoli [1, 2]. Because low tidal volume ventilation could be responsible for alveolar instability, PEEP can be useful to keep open the recruited alveoli [3]. PEEP contributes to maintaining adequate oxygenation, to reduce FiO_2 , and to recruit nonaerated lung volume, but its optimum level remains controversial [4]. Several approaches have been proposed to evaluate PEEP-induced recruitment. The amount of potentially recruitable lung has been best evaluated using computed tomography (CT) [5], but this approach is too complex for use in everyday practice. Multiple pressure-volume (PV) curves repositioned on the same volume axis can provide an acceptable bedside evaluation of PEEP-induced volume recruitment [6]. Measuring recruitment requires multiple PV curves, and therefore this technique also remains reserved for clinical research. The benefits of PEEP, however, may be greatest in patients with high lung recruitability [7, 8]. A method for evaluating the amount of potentially recruitable lung might therefore contribute to improved individual patient care. Moreover, lung deformation induced by tidal inflation and PEEP, also referred to as strain, contributes to the development of ventilator-induced lung injury (VILI) [9]. Measuring functional residual capacity (FRC) or end-expiratory lung volume (EELV) when PEEP is applied might help to monitor the effects of ventilation strategies and may also hold promise as a means of evaluating both lung recruitability and PEEP-induced strain.

The aim of this study was to evaluate simple indexes derived from bedside EELV measurements using the nitrogen washout/washin technique to assess PEEP-induced lung recruitment and to monitor strain in patients with ARDS. PEEP-induced recruitment was measured from PV curves as a reference technique. Our goal was to provide a method to measure or estimate PEEP-induced recruitment as well as strain at the bedside without the need to use pressure-volume curves or CT scan.

This study has been previously presented in abstract form [10].

Methods

This multicenter study was conducted in five medical intensive care units in French university hospitals: Henri Mondor Hospital in Créteil, European Georges Pompidou Hospital in Paris, Angers University Hospital, L'Archet Hospital in Nice, and Charles Nicolle Hospital in Rouen. In keeping with French law, the Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes Ile-de-France IX) approved the protocol for all five centers. PEEP adjustment was considered part of standard care, and the ethics committee therefore waived the need for written informed consent. Oral and written information was given to the study patients or their next of kin.

Patients

Patients were enrolled if they met standard criteria for acute lung injury [11]: partial pressure of arterial oxygen over fraction of inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) less than 300 mmHg, bilateral pulmonary infiltrates on the chest radiograph, and no clinical evidence of left atrial hypertension. Exclusion criteria were age younger than 18 years, pregnancy, history of chronic obstructive pulmonary disease, history of lung resection surgery, and hemodynamic instability defined as an increase in vasoactive drug (epinephrine, norepinephrine) level in the last 6 h.

Ventilation strategies

All patients received volume assist control ventilation using an Engström ICU ventilator (Engström, General Electric, Madison, WI, USA) with continuous intravenous sedation for suppressing spontaneous ventilation, with or without paralysis. The oxygenation goal was achieved by adjusting FiO_2 , which was maintained constant during the study. Tidal volume was set at 6 mL/kg of predicted body weight. All patients received two PEEP levels, each for 45 min, in random order. PEEP levels were set as in the EXPRESS study [12]. In the minimum distension strategy, PEEP and inspiratory plateau pressure were kept as low as possible while keeping arterial oxygen saturation at 88–92% or more. External PEEP was set to maintain total PEEP (the sum of external and intrinsic PEEP) between 5 and 9 cmH_2O . In the high recruitment strategy, PEEP was adjusted based on P_{plat} and was kept

as high as possible without increasing P_{plat} above 28–30 cmH_2O . Each PEEP level was maintained for 45 min, and measurements were performed at the end of each 45 min period.

Measurements and derived variables

Lung volumes

At the end of each 45 min period, blood was drawn for arterial blood gas measurement and end-expiratory lung volume was measured three times using the nitrogen washout/washin technique, as previously described [13–15]. In brief, continuous measurement of end-tidal O_2 and CO_2 during a change in FiO_2 (here, 10%) allows the calculation of nitrogen washout and then washin of the aerated lung volume. The mean of the washout and washin data is computed automatically if the difference between the two is less than 20% (cut-off determined by the manufacturer). FRC is a volume measured without PEEP (i.e., at atmospheric pressure).

Prolonged exhalation (15 s) to FRC (at ZEEP) was performed at the end of a 45 min period to standardize lung volume history. PEEP-induced increase in lung volume above FRC (referred to as PEEP volume) was obtained by subtracting the insufflated tidal volume from the flow signal integration of this long exhalation. PEEP volume was measured at the end of each of the two PEEP periods. In patients who were not paralyzed, the absence of spontaneous breathing activity was checked during the recording. Two patients were excluded because spontaneous activity could not be suppressed.

FRC was calculated at high and low PEEP as the difference between EELV and PEEP volume. We decided against directly measuring FRC at ZEEP to avoid ventilating patients at ZEEP for several minutes. We did not find any difference between values calculated from measurements obtained at high PEEP and low PEEP and therefore give the mean FRC from calculations at high and low PEEP. This also permitted us to check that FRC remained constant whatever the PEEP at which it was measured. Theoretical FRC (FRC_{th}) was calculated using the formula developed by Ibáñez and Raurich [16] for spontaneously breathing patients in the supine position.

PV curve technique and measurement of alveolar recruitment (Fig. 1)

The multiple pressure-volume (PV) curve technique allows measurement of alveolar recruitment. Low flow (5 L/min)

insufflation of the tidal volume was performed from each PEEP level without disconnecting the ventilator [17], using a dedicated computer connected to the ventilator data recording using a 40 ms sampling time. Both PV curves (low and high PEEP) were stored and later plotted on the same graph. A minimum of two PV curves is necessary for measuring recruitment. The two PV curves are traced starting from two different end-expiratory pressures (a low PEEP and a high PEEP) and are subsequently plotted on the graph with the same volume axis, starting from zero pressure and zero volume or FRC. To do this, the volume above FRC at each PEEP level (i.e., PEEP volume) was measured, thus giving the starting volume above FRC for each curve. Recruitment is measured as the difference in volume between the two curves for a given static pressure (usually the highest PEEP level since the two curves pass through this pressure value). It is referred to as Rec_{mes} .

Lung volume change and estimation of alveolar recruitment using the minimum predicted increase in lung volume

Independently of PV curves and PEEP volume, we measured the increase in EELV (nitrogen technique) when PEEP was increased from a low level to a higher one. At the lowest PEEP level, the product of respiratory system compliance and the pressure increase between the two PEEP levels gives an estimate of the minimum predicted increase in lung volume for this change in pressure [18]. When the change in EELV was larger than this minimum predicted volume gain, the difference was considered to be an estimate of recruitment and is referred to as estimated recruitment, $\text{Rec}_{\text{estim}}$.

The *minimal predicted increase in lung volume* is the smallest possible increase in lung volume due to PEEP and is smaller than or equal to (if no recruitment occurs) ΔEELV . In four patients the minimum predicted increase in lung volume was >10% larger than the observed ΔEELV ; this suggested substantial measurement errors in ΔEELV likely due to leaks; indeed, these patients were all ventilated with the highest PEEP levels used in this study (>16 cmH_2O), and we suspected that leakages explained these measurement errors during EELV measurements. We therefore decided to exclude these four patients from the analysis.

$\text{Rec}_{\text{estim}}$ and Rec_{mes} were obtained independently, from different variables.

The equations describing these calculations are as follows:

$$\text{Rec}_{\text{estim}}(\text{mL}) = \Delta\text{EELV between the two PEEP levels} - \text{Minimal predicted increase in lung volume at low PEEP} \quad (1)$$

or

$$\text{Rec}_{\text{estim}}(\text{mL}) = \Delta\text{EELV between the two PEEP levels} - [\text{respiratory system compliance at low PEEP} \times \text{Difference between the two PEEP levels}] \quad (2)$$

or

$$\text{Rec}_{\text{estim}}(\text{mL}) = (\text{EELV at high PEEP} - \text{EELV at low PEEP}) - [(V_t/(\text{Plat} - \text{low PEEP}) \times (\text{high PEEP} - \text{low PEEP}))] \quad (3)$$

Volumes are expressed in mL, and pressures in cmH₂O.

Analysis of recruiters

As no threshold has been widely accepted to consider a patient as “recruiter” or “nonrecruiter” and for comparison purposes, we classified each patient as a high or low recruiter based on whether Rec_{estim} was above or below the median for the study population. Two “groups” were thus compared.

Strain induced by PEEP

Lung deformation due to the stress induced by volume inflation (tidal volume and PEEP) from the FRC has been calculated as alveolar strain [18]. We speculated that it could be interesting at the bedside to weight the relative increase in strain versus the relative increase in recruitment. Here, we measured only PEEP-induced strain, excluding the strain induced by tidal volume inflation. When increasing PEEP, the newly opened lung regions should not generate additional strain. Strain was then calculated for high and low PEEP as follows:

$$\text{Strain high PEEP} = (\text{EELV at high PEEP} - \text{FRC})/(\text{FRC} + \text{Rec}_{\text{mes}})$$

$$\text{Strain low PEEP} = (\text{EELV at low PEEP} - \text{FRC})/\text{FRC}$$

Statistical analysis

Results are described as median [interquartile range]. Nonparametric tests were used. Mann-Whitney *U* test or

Fisher’s exact test, as appropriate, were applied for between-group comparisons. Paired values were compared using Wilcoxon test. The relationship between continuous variables was evaluated using Spearman rank order correlation. Bland and Altman plots [19] of differences between Rec_{mes} and Rec_{estim} versus their mean were constructed to evaluate agreement between these two values.

We constructed receiver operating characteristics (ROC) curves to evaluate the performance of $\Delta\text{EELV}/\text{FRC}$ for separating high from low recruiters. The area under the ROC curve and its 95% CI were estimated [20]. We chose the cutoff point giving the highest accuracy for the diagnosis of high recruiters. A *p* value <0.05 was considered significant.

Results

We studied 30 patients. The two PEEP levels were 5 [5–5] cmH₂O and 15 [13–16] cmH₂O and were well tolerated by all patients. Tables 1 and 2 report the main characteristics of the 30 patients, 29 with ARDS and 1 with ALI. Table 3 indicates ventilatory parameters and blood gases while Table 4 indicates volumes (measured

and calculated) and strain in all patients and in the low and high recruiters. As expected, Pplat and PaO₂/FiO₂ were higher with high PEEP, whereas PaCO₂ was not affected by the PEEP level.

Table 1 Arterial blood gas values and ventilation during the minimum distension (low PEEP) and high recruitment (high PEEP) periods

	Low PEEP	High PEEP	<i>p</i> value
PEEP _{tot} (cmH ₂ O)	5 [5]	15 [13–16]	<0.0001
Pplat (cmH ₂ O)	19 [16–23]	29 [29–31]	<0.0001
C _{stat} (mL/cmH ₂ O)	31.4 [24.1–38.6]	28.0 [23.4–31.9]	0.02
C _{lin} (mL/cmH ₂ O)	32.7 [25.0–40.8]	29.0 [24.5–32.9]	<0.0001
pH	7.38 [7.33–7.44]	7.37 [7.31–7.41]	0.03
PaO ₂ /FiO ₂	142 [106–176]	173 [126–215]	<0.0001
SaO ₂ (%)	95 [93–97]	98 [95–99]	<0.0001
PaCO ₂ (mmHg)	39.5 [36.0–45.7]	41.0 [35.2–45.7]	0.8
EELV (mL)	888 [658–1,078]	1,487 [987–1,803]	<0.0001
PEEP volume (mL)	170 [112–245]	662 [463–961]	<0.0001
Strain	0.27 [0.19–0.34]	0.70 [0.53–0.83]	<0.0001

All data are median [interquartile range]

Low PEEP Lowest PEEP set to achieve SaO₂ ≥ 88%, high PEEP PEEP set to obtain a plateau pressure of 28–32 cmH₂O, C_{stat} static compliance calculated as VT/(Pplat–PEEP), C_{lin} linear compliance measured on the linear part of the pressure/volume curve

The *p* values refer to the comparison of low to high PEEP

Table 2 Main characteristics of patients in the low and high recruiter subgroups defined based on the median recruited volume (Rec_{med}) measured on pressure-volume curves

	All patients <i>n</i> = 30	Low recruiters <i>n</i> = 15	High recruiters <i>n</i> = 15	<i>p</i> value
Age (years)	61 [50–72]	62 [54–74]	56 [46–63]	0.4
Males/females (<i>n</i>)	24/6	11/4	13/2	0.07
SAPS 2	56 [35–67]	56 [43–65]	56 [34–68]	0.9
Days of ARDS at inclusion (D)	2 [1–4]	3 [2–5]	2 [1–3]	0.05
Vasoactive agents (number of patients)	17	9	8	0.7
Pulmonary/extrapulmonary cause of ARDS (number of patients)	23/7	11/4	12/3	0.7
Focal/diffuse aeration loss (number of patients)	3/27	1/14	2/13	0.5

Values are median [interquartile range] unless otherwise indicated. Median recruitment was 272 mL [187–355]

The *p* values refer to the comparison of low and high recruiters

Table 3 Ventilatory parameters and blood gases in the low and high recruiter subgroups defined based on the median recruited volume (Rec_{med}) measured on pressure-volume curves

	All patients <i>n</i> = 30	Low recruiters <i>n</i> = 15	High recruiters <i>n</i> = 15	<i>p</i> value
Ventilatory parameters				
Low PEEP (cmH ₂ O)	5 [5]	5 [5]	5 [5]	0.9
High PEEP (cmH ₂ O)	15 [13–16]	13 [12–15]	16.0 [14.5–16.5]	0.002
ΔPEEP (cmH ₂ O)	9 [7–10]	7 [6–9]	10 [9–11]	0.004
Pplat, low PEEP (cmH ₂ O)	19 [16–23]	22 [19–25]	16 [15–18]	0.001
Pplat, high PEEP (cmH ₂ O)	29 [29–31]	30 [29–32]	29 [29–30]	0.2
C _{stat} , low PEEP (mL/cmH ₂ O)	31.4 [24.1–38.6]	25.0 [23.5–32.4]	38.2 [30.2–40.5]	0.009
C _{stat} , high PEEP (mL/cmH ₂ O)	28.0 [23.4–31.9]	26.5 [20.9–27.9]	30.0 [27.7–32.8]	0.05
Blood gas values				
PaCO ₂ , low PEEP (mmHg)	39.5 [36.0–45.7]	43.0 [35.5–47.5]	39.0 [35.0–42.5]	0.3
PaCO ₂ , high PEEP (mmHg)	41.0 [35.2–45.7]	46.0 [38.0–51.5]	38.0 [36.5–41.5]	0.06
ΔPaCO ₂ (mmHg)	2.0 [–2.0 to 4.0]	2.0 [–0.5 to 4]	–2.0 [–4.0 to 2.5]	0.06
PaO ₂ /FiO ₂ , low PEEP (mmHg)	142 [106–176]	120 [103–150]	148 [113–185]	0.08
PaO ₂ /FiO ₂ , high PEEP (mmHg)	173 [126–215]	158 [116–208]	190 [143–276]	0.1

Values are median [interquartile range] unless otherwise indicated. Median recruitment was 272 mL [187–355]

The *p* values refer to the comparison of low and high recruiters

Table 4 Pulmonary volumes and strain in the low and high recruiter subgroups defined based on the median recruited volume (Rec_{mes}) measured on pressure-volume curves

	All patients <i>n</i> = 30	Low recruiters <i>n</i> = 15	High recruiters <i>n</i> = 15	<i>p</i> value
Volumes				
PEEP volume, low PEEP (mL)	170 [112–245]	157 [126–239]	184 [99–248]	0.8
PEEP volume, high PEEP (mL)	662 [463–961]	471 [356–644]	923 [726–1094]	0.001
Δ PEEP volume (mL)	501 [314–705]	322 [224–458]	713 [609–944]	0.0002
EELV, low PEEP (mL)	888 [658–1,078]	816 [629–1,023]	931 [776–1,067]	0.4
EELV, high PEEP (mL)	1,487 [987–1,803]	1,080 [885–1,504]	1,645 [1,487–2,000]	0.03
Δ EELV (mL)	444 [276–689]	373 [192–402]	658 [534–804]	0.0007
FRC ^a (mL)	685 [526–900]	582 [482–885]	743 [546–966]	0.5
Δ EELV/FRC (%)	73 [39–106]	55 [23–70]	110 [76–135]	0.001
FRC _{th} ^b (mL)	2,266 [1,896–2,540]	2,211 [1,841–2,814]	2,266 [2,089–2,512]	0.8
Minimum predicted increase in lung volume ^c (mL)	249 [182–393]	180 [145–237]	382 [289–432]	0.001
Rec_{mes} (mL)	272 [191–355]	187 [135–214]	355 [319–494]	<0.0001
Rec_{estim} (mL)	187 [67–297]	74 [22–215]	278 [145–475]	0.007
Strain, low PEEP ^d	0.27 [0.19–0.34]	0.29 [0.21–0.34]	0.25 [0.13–0.37]	0.47
Strain, high PEEP ^e	0.70 [0.53–0.83]	0.60 [0.48–0.77]	0.79 [0.66–0.91]	0.04
Δ Strain ^f	0.43 [0.31–0.55]	0.32 [0.28–0.40]	0.55 [0.46–0.60]	0.002

Values are median [interquartile range] unless otherwise indicated. Median recruitment was 272 mL [187–355]

The *p* values refer to the comparison of low and high recruiters

EELV End expiratory lung volume measured using the nitrogen washout/washin technique, *Δ EELV* difference between *EELV* values at high and low PEEP, *PEEP volume* volume trapped by PEEP, *Δ PEEP volume* difference between PEEP volumes at high and low PEEP, *Δ PEEP* calculated as the difference between high PEEP and low PEEP, *FRC* functional residual capacity

^a FRC was calculated as the mean of estimated FRC at low and high PEEP, with estimated $FRC_{low\ PEEP} = (EELV_{low\ PEEP} - PEEP\ volume_{low\ PEEP})$ (Fig. 1)

^b Theoretical FRC (FRC_{th}) was calculated using the formula proposed by Ibáñez and Raurish [16]

^c Minimum predicted increase in lung volume was calculated as $C_{stat} \times \Delta$ PEEP, where C_{stat} is static compliance [tidal volume/(Pplat measured at low PEEP – low PEEP)] and Δ PEEP is the difference between high PEEP and low PEEP

^d Strain, low PEEP = $(EELV\ at\ low\ PEEP - FRC\ at\ low\ PEEP)/FRC\ at\ low\ PEEP$

^e Strain, high PEEP = $(EELV\ at\ high\ PEEP - FRC\ at\ high\ PEEP)/(FRC\ at\ high\ PEEP + Rec_{mes})$

^f Δ Strain = strain, high PEEP – strain, low PEEP

Lung volumes

Mean FRC (calculated from low and high PEEP) was 742 mL [546–890] (Table 4) and represented $31 \pm 11\%$ of FRC_{th} [16]. Only four patients had FRC values close to FRC_{th} at high PEEP (Fig. 2).

Comparison of measured and estimated PEEP-induced alveolar recruitment

The PV curve technique gave a value of Rec_{mes} of 272 mL [191–355]. The *EELV* technique gave a Rec_{estim} of 187 mL [67–297], well correlated to Rec_{mes} ($\rho = 0.68$; $p = 0.0002$) (Fig. 3). Bias between the two methods was 66 ± 145 mL with a 95% confidence interval for limits of agreement (dashed line in Fig. 3) of –223 to 357 mL (see ESM, Fig. E1).

Rec_{mes} was always lower than the observed Δ EELV and was correlated with Δ EELV ($\rho = 0.79$; $p < 0.0001$).

Compared to low recruiters, high recruiters had higher Δ EELV and Δ PEEP volume values. Also the Δ PEEP was larger in higher recruiters (10 cmH₂O [9–11] vs. 7 cmH₂O [6–9]; $p = 0.004$).

The Δ EELV/FRC ratio clearly differentiated high recruiters from low recruiters with little overlap (110% [76–135] vs. 55% [23–70]; $p = 0.001$) (Fig. 3). ROC curve for Δ EELV/FRC as a criterion for separating high recruiters from low recruiters had an area under curve of 0.84 (95% CI 0.67–0.95). The Δ EELV/FRC cutoff point giving the highest accuracy for separating high from low recruiters was 73% (sensitivity = 80%, specificity = 80%, positive likelihood ratio = 4.0, negative likelihood ratio = 0.25; Figs. E2, E3); (Fig. 4).

PEEP-induced strain

Alveolar strain induced by PEEP was 0.27 [0.19–0.34] at low PEEP and 0.70 [0.53–0.83] at high PEEP ($p < 0.0007$) (Fig. E4). PEEP increased the strain more in high than in low recruiters.

Discussion

In this study, we describe the value of a quantitative estimate (Rec_{estim}) and a semiquantitative physiological

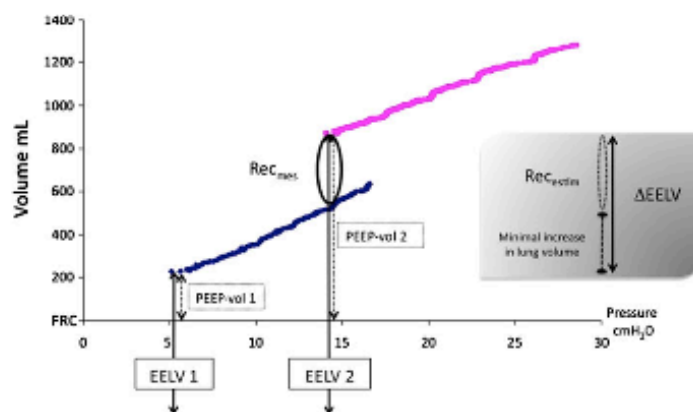
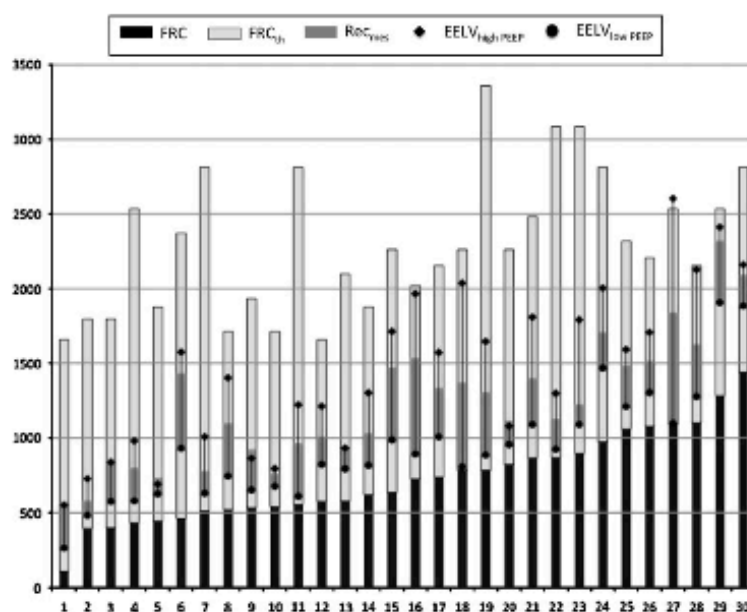


Fig. 1 Example of pressure-volume curves in a single patient, at both positive end-expiratory pressure (PEEP) levels studied (here low PEEP = 5 cmH₂O and high PEEP = 14 cmH₂O), repositioned on the same volume axis. The *solid line* indicates end-expiratory lung volume (EELV) measured using nitrogen washout/washin technique. EELV represents the aerated volume in the lungs at the end of expiration. *Dashed line* indicates the PEEP volume, i.e., expired volume from PEEP to elastic pressure measured using

a prolonged exhalation to zero end expiratory pressure. FRC is estimated as the mean of (EELV_{low PEEP} - PEEP volume_{low PEEP}) and (EELV_{high PEEP} - PEEP volume_{high PEEP}). Rec_{mes} is the recruitment induced by PEEP change measured on the graph. Rec_{critim} is the recruitment calculated using Δ EELV - the minimal predicted increase in lung volume, which is the product of compliance and Δ PEEP. Grey inset is a schematic representation of Rec_{critim}.

Fig. 2 Distribution of functional residual capacity (FRC), theoretical FRC (FRC_{th}), end-expiratory lung volume (EELV) measured at high and low PEEP, and measured lung recruitment (Rec_{mes}) in the 30 study patients



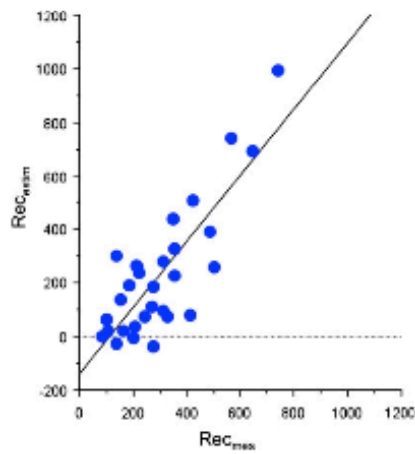


Fig. 3 Correlation between recruited volume measured on pressure-volume curves (measured recruitment, Rec_{mes}) and recruitment estimated using the nitrogen technique ($Rec_{estim} = \Delta EELV - \text{minimum predicted increase in lung volume}$). $Rec_{estim} = -136 + 1.2(Rec_{mes})$; $r = 0.68$; $p = 0.0002$

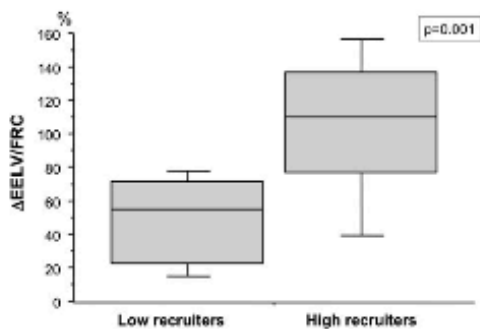


Fig. 4 $\Delta EELV/FRC$ in low recruiters (55% [23–70]) and high recruiters (110% [76–135]); $p = 0.001$

parameter ($\Delta EELV/FRC$), based on lung volume measurements, for assessing PEEP-induced alveolar recruitment at the bedside without the need for multiple PV curves or CT scan. Measurement of EELV at two PEEP levels allows both an estimation of alveolar recruitment and a calculation of the PEEP-induced alveolar strain. The $\Delta EELV/FRC$ ratio performed well for differentiating low from high recruiters. As expected, alveolar strain was higher with higher PEEP levels.

A recent study using helium dilution showed that patients ventilated for surgical or nonpulmonary reasons had FRC values close to 80% of FRC_{th}, whereas ARDS

patients had much lower FRC values ($42 \pm 21\%$ of FRC_{th}) [21]. Here, using the same FRC estimation formula [16], we found extremely low FRC values ($31 \pm 11\%$ of FRC_{th}). These results emphasize the major aeration loss that occurs during ARDS as shown since the early descriptions of ARDS [22, 23].

High PEEP, even set to reach a safe P_{plat} [12], failed to decrease mortality in any of the individual multicenter trials, and some evidence suggests that PEEP should be set according to the potential lung recruitability [24]. Caironi et al. suggested that limiting the amount of opening and closing tissue prevailed over the potential harmful effect of increasing strain with high PEEP only in high recruiters. Since amounts of opening and closing lung tissue are greater in highly recruitable lung, evaluating the recruitment at the bedside could be of clinical interest. Here, we suggest simple, reproducible, bedside methods with few correcting parameters for quantitatively or qualitatively evaluating the alveolar recruitment induced by increasing the PEEP level. PV curves and radiological assessment of lung volume can be used to monitor PEEP-induced recruitment [5, 17, 25, 26]. A CT study showed wide variations in the percentage of potentially recruitable lung, defined as the increase in lung aeration when airway pressure increased from 5 to 45 cmH₂O, in a large cohort of patients with ARDS or ALI [5]. The CT scan technique is, however, time-consuming and not applicable for clinical practice. Numerous studies showed good reproducibility and feasibility of PV curves for evaluating PEEP-induced recruitment, and a comparison with CT scans showed acceptable results for clinical practice [27]. Performing multiple PV curves as required for assessment of recruitment, although feasible, is difficult to introduce into clinical practice. Using bedside measurements (EELV, Cstat, and PEEP) all provided by an intensive care ventilator, we were able to separate high from low recruiters and to estimate PEEP-induced recruitment with imperfect but reasonable accuracy. Nitrogen (or oxygen) washout/washin correlates sufficiently well with helium dilution to be suitable for lung volume measurement in everyday practice [28, 29]. Other advantages of EELV are the lack of need for ventilator discontinuation and the PEEP stability during the measurement. Furthermore, light sedation may be sufficient to perform the measurement, in contrast to PV curves.

Strain can be evaluated with the same measurements. In an earlier study [21], the expected strain increase when PEEP increased from 5 to 15 cmH₂O was assessed using an estimate of recruitment to adjust the calculation of lung strain. Here, we used the measured recruitment to confirm these results. We found the highest strain for high recruiters at high PEEP, consistent with the results of Caironi et al., who found similar results for patients with high potentially recruitable lung [9].

From a technical standpoint, Patroniti et al. [30] suggested that the method used to estimate the PEEP volume

above FRC with PEEP (long exhalation to ZEEP) may underestimate recruitment because the true FRC may be modified after the use of high PEEP. Therefore, our method might have slightly underestimated recruitment. In the study by Patroniti et al., the error was about 167 ± 78 ml between 5 and 15 cmH₂O of PEEP. Such underestimation would not invalidate our results, for the following reasons: (1) any underestimation of absolute recruitment would occur in all patients and, therefore, our method would still separate high and low recruiters; (2) we waited at least 15 s to reach FRC, which should have minimized any differences between the PEEP levels; and (3) low and high PEEP levels were tested in random order. Last, we calculated FRC from EELV and PEEP volume at the two PEEP levels; these two calculations showed no difference between low and high PEEP, suggesting that there was no substantial difference between the two PEEP levels in terms of true FRC.

From a clinical standpoint, we found that $\Delta\text{EELV}/\text{FRC} \geq 73\%$ was an accurate cut-off for separating low from high recruiters when titrating PEEP as described in the EXPRESS trial [16]. This result requires confirmation in a larger population but suggests that our method may hold promise for use at the bedside to help differentiate recruiters from nonrecruiters and, therefore, to better titrate PEEP.

Our study has several limitations. In patients with ALI/ARDS, PEEP-induced alveolar recruitment can be defined as the volume entering the poorly aerated and nonaerated alveolar structures following the PEEP increase. Compared to the reference CT method, the PV curve method has acceptable accuracy. However, the PV

curve method can underestimate lung recruitment in patients with focal aeration loss [27]. Furthermore, in contrast to radiological techniques, our method cannot be used to measure end-inspiratory lung volume and, therefore, cannot evaluate intra-tidal strain. Last, our definition of low and high recruiters, based on the median value, was arbitrary and needs to be reevaluated with a large database.

In summary, we demonstrated that simple and relatively accurate bedside methods can be used to assess both alveolar recruitment and strain induced by PEEP. These methods may help to tailor PEEP and ventilation to the needs of individual patients based on the amount of potentially recruitable lung, whose estimation may predict the response to various ventilator settings.

Acknowledgments General Electric provided the "Engström" ventilators for the study and a research grant, but had no access to the data, analysis, interpretation or writing of the manuscript.

Conflict of interest Four authors and their institution are involved in a patent with General Electric describing the method used to estimate alveolar recruitment described in the manuscript. The following persons and their institutions are involved: Jean Dellamonica for CHU de Nice, Hôpital L'Archet, Université de Nice Sophia Antipolis, France; Alain Mercat for CHU Angers, Angers, France; Jean-Christophe M. Richard for CHU Charles Nicolle, Rouen, France; Laurent Brochard for Assistance Publique-Hopitaux de Paris, groupe hospitalier Henri Mondor, Créteil, France and Université Paris EST, Créteil, France. A grant was also received from General Electric for the conduct of the study. General Electric had no access to the data nor to the content of the manuscript. All authors kept full control of the analysis of the data and the writing of the manuscript.

References

- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347–354
- Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayr JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS (1999) Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 282:54–61
- Richard JC, Maggiore SM, Jonson B, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L (2001) Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1609–1613
- Phoenix SI, Paravastu S, Columb M, Vincent JL, Nirmalan M (2009) Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 110:1098–1105
- Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G (2006) Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354:1775–1786
- Richard JC, Brochard L, Vandelet P, Breton L, Maggiore SM, Jonson B, Clabault K, Leroy J, Bonmarchand G (2003) Respective effects of end-expiratory and end-inspiratory pressures on alveolar recruitment in acute lung injury. *Crit Care Med* 31:89–92
- Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M, Quintel M, Russo SG, Cornejo R, Bugedo G, Carlesso E, Russo R, Caspani L, Gattinoni L (2010) Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 181:578–586
- Brochard L (2010) New goals for positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: a paradigm shift or the end of an area of uncertainty? *Am J Respir Crit Care Med* 181:528–530
- Gattinoni L, Pesenti A (2005) The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 31:776–784
- Dellamonica J, Lerolle N, Sargentini C, Thille A, Beduneau G, DiMarco F, Mercat A, Richard J-CM, Brochard L (2008) Comparison of two methods to measure PEEP-induced changes in lung volume. *Am J Respir Crit Care Med* 177:A244

11. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM (1998) The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodelling. *Intensive Care Med* 24:378-398
12. Mercat A, Richard JC, Vieille B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:646-655
13. Olegard C, Sondergaard S, Houltz E, Lundin S, Stenqvist O (2005) Estimation of functional residual capacity at the bedside using standard monitoring equipment: a modified nitrogen washout/washin technique requiring a small change of the inspired oxygen fraction. *Anesth Analg* 101:206-212
14. Scohy TV, Bikker IG, Hoffland J, de Jong PL, Bogers AJ, Gommers D (2009) Alveolar recruitment strategy and PEEP improve oxygenation, dynamic compliance of respiratory system and end-expiratory lung volume in pediatric patients undergoing cardiac surgery for congenital heart disease. *Paediatr Anaesth* 19:1207-1212
15. Bikker IG, Scohy TV, Ad JCB, Bakker J, Gommers D (2009) Measurement of end-expiratory lung volume in intubated children without interruption of mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 35:1749-1753
16. Ibanez J, Raurich JM (1982) Normal values of functional residual capacity in the sitting and supine positions. *Intensive Care Med* 8:173-177
17. Lu Q, Vieira SR, Richecoeur J, Puybasset L, Kalfon P, Coriat P, Rouby JJ (1999) A simple automated method for measuring pressure-volume curves during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 159:275-282
18. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D (2003) Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl* 47:15s-25s
19. Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1:307-310
20. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P (1981) Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. Principles and applications. *Ann Intern Med* 94:557-592
21. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, Tallarini F, Cozzi P, Cressoni M, Colombo A, Marini JJ, Gattinoni L (2008) Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 178:346-355
22. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB (1972) Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 51:2315-2323
23. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD (1975) Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 292:284-289
24. Rouby JJ, Constantin JM, Roberto De A, Girardi C, Zhang M, Lu Q (2004) Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 101:228-234
25. Rouby JJ, Puybasset L, Nieszkowska A, Lu Q (2003) Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med* 31:S285-S295
26. Jonson B, Richard JC, Straus C, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L (1999) Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1172-1178
27. Lu Q, Constantin JM, Nieszkowska A, Elman M, Vieira S, Rouby JJ (2006) Measurement of alveolar derecruitment in patients with acute lung injury: computerized tomography versus pressure-volume curve. *Crit Care* 10:R95
28. Chiumello D, Cressoni M, Chierichetti M, Tallarini F, Botticelli M, Berto V, Mietto C, Gattinoni L (2008) Nitrogen washout/washin, helium dilution and computed tomography in the assessment of end expiratory lung volume. *Crit Care* 12:R150
29. Patroniti N, Saini M, Zanella A, Weismann D, Isgro S, Bellani G, Foti G, Pesenti A (2008) Measurement of end-expiratory lung volume by oxygen washin-washout in controlled and assisted mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 34:2235-2240
30. Patroniti N, Bellani G, Cortinovis B, Foti G, Maggioni E, Manfio A, Pesenti A (2010) Role of absolute lung volume to assess alveolar recruitment in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 38:1300-1307

**PEEP-Induced Changes in Lung Volume in Acute Respiratory Distress Syndrome. Two
Methods to Estimate Alveolar Recruitment**

J Dellamonica,^{1,2,10} N Lerolle,^{3,4} C Sargentini,⁴ G Beduneau,⁵ F Di Marco,⁶ A Mercat,⁴ JC M
Richard,^{5,7} JL Diehl,³ J Mancebo,⁸ JJ Rouby,⁹ Q Lu,⁹ G Bernardin,² L Brochard^{1,10,11}

Electronic supplemental Material

Communicating author: Jean Dellamonica, Réanimation Médicale, CHU l'Archet, Nice,
France

E-mail: jean.dellamonica@inserm.fr; Tel.: +33-4-92-03-55-10 Fax: +33-4-92-03-56-07

Figure E1 :

Bland and Altman plots [R1] of measured recruitment (Rec_{mes}) and estimated recruitment (Rec_{estim}). Bias between the two methods was 66 ± 145 mL with a 95% confidence interval for limits of agreement (dashed lines) of -223 to 357 mL.

Figure E2 :

Receiver-operating characteristic curve of $\Delta EELV/FRC$ in low and high recruiters. The best cut-off was $\Delta EELV/FRC = 73\%$ (ROC-AUC=0.84 [0.67; 0.95]; sensitivity=80%; specificity=80%; positive likelihood ratio=4.0; and negative likelihood ratio=0.25.

Figure E3: Receiver-operating characteristic curve of $\Delta EELV$ in low and high recruiters. The best cut-off was $\Delta EELV = 504$ mL (ROC-AUC=0.86 [0.73; 1.00]; sensitivity=87%; specificity=80%; positive likelihood ratio=4.3; and negative likelihood ratio=0.2

Figure E4 :

Strain measured at low and high PEEP for low and high recruiters.

Alveolar strain induced by PEEP was higher for high recruiters ($p=0.002$) while Δ strain was significantly higher ($p=0.003$).

Figure E1 : Bland & Altman plots of Rec_{mes} and Rec_{estim}

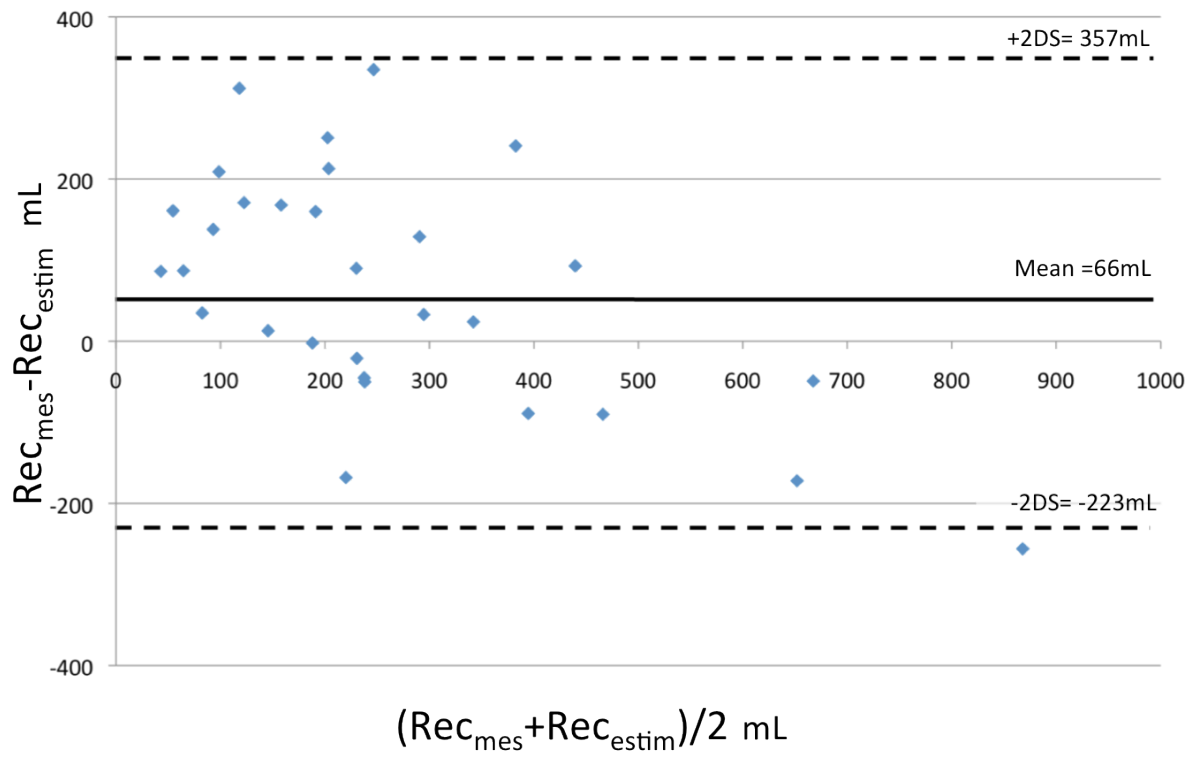


Figure E2 : ROC curve representation of Δ EELV/FRC to predict low and high recruiters

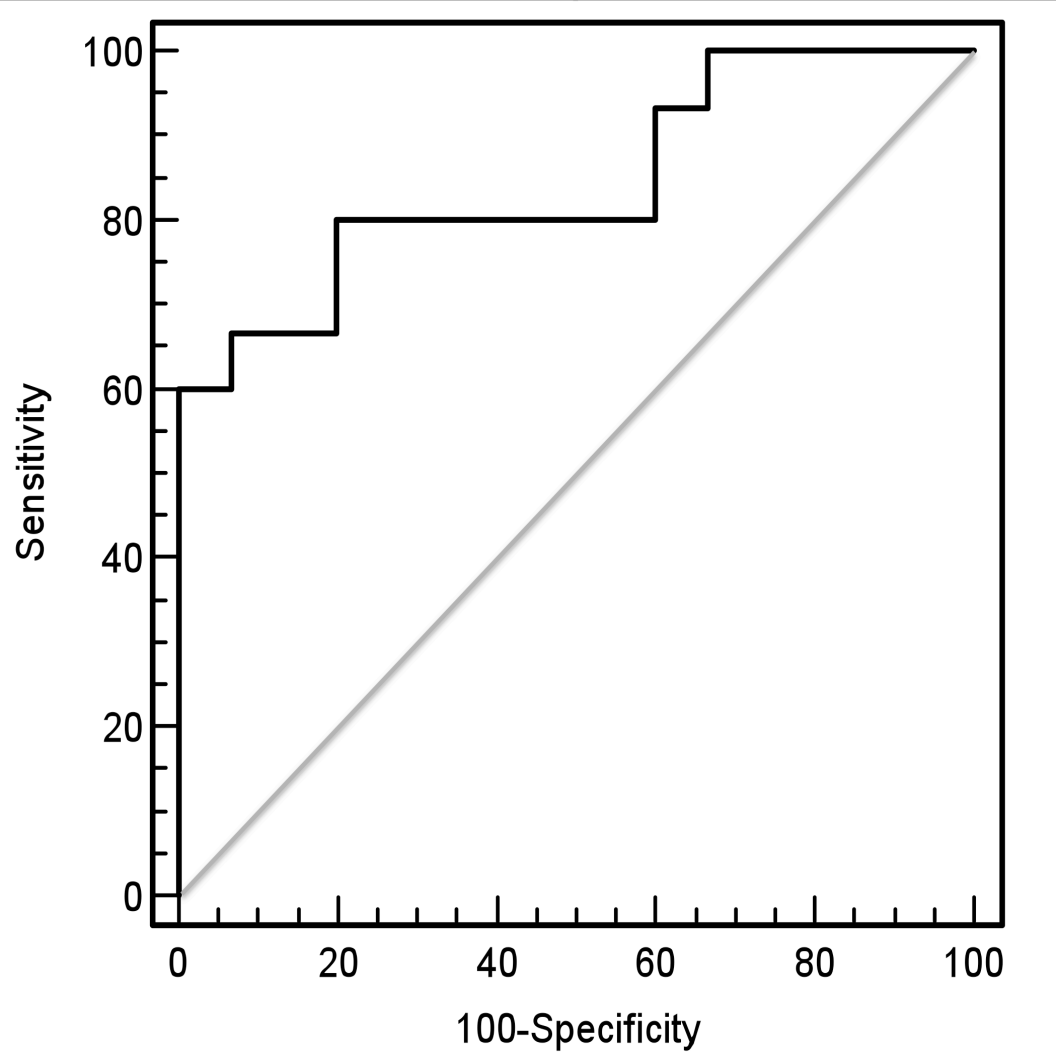


Figure E3 : ROC curve representation of $\Delta EELV$ to predict low and high recruiters

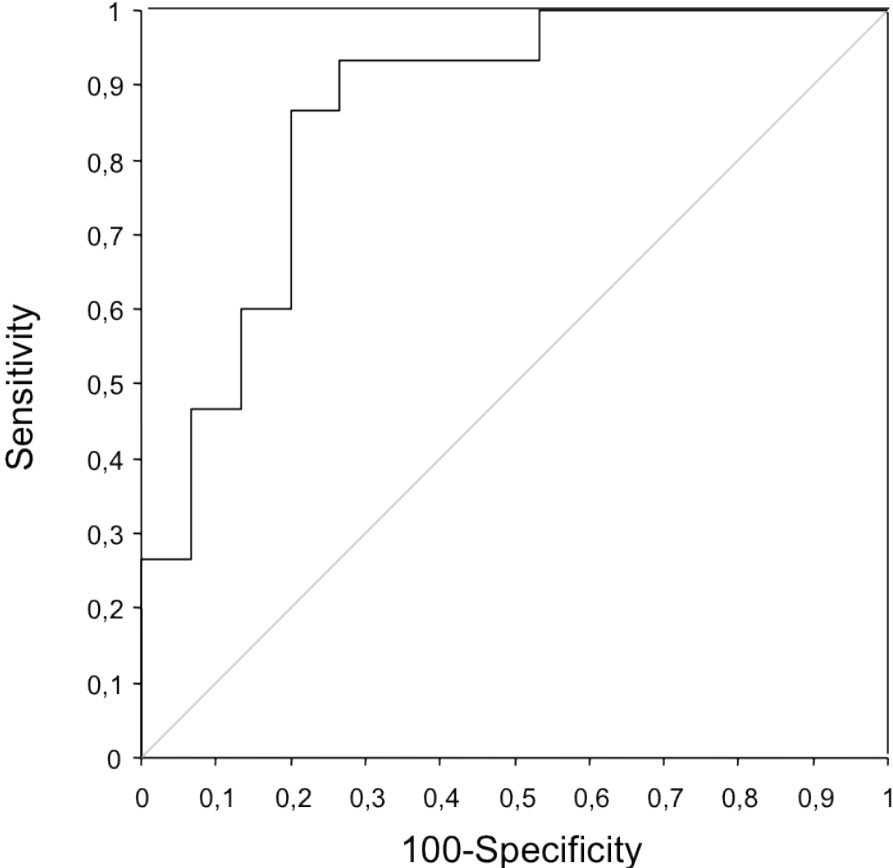
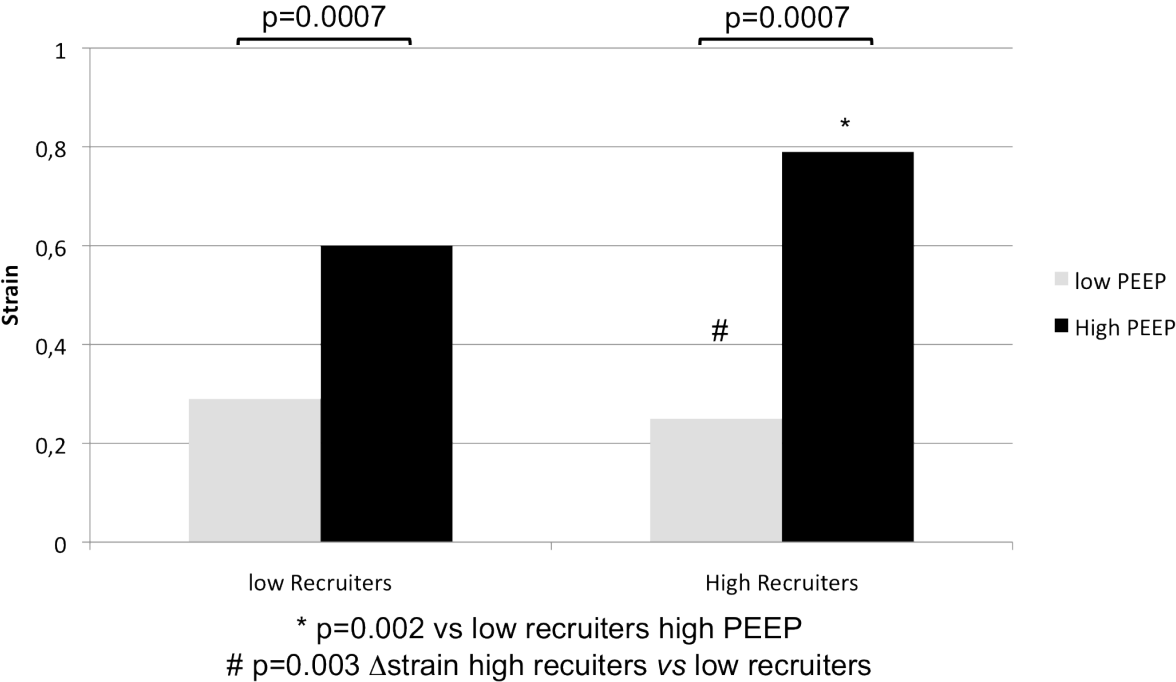


Figure E4 : Strain measured at low and high PEEP for high and low recruiters



Références ESM

R1 Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for agreement between two methods of clinical measurements. Lancet 1: 307-310

Positionnement au cours du SDRA

Décubitus ventral

La répartition des lésions pulmonaires préférentiellement dans les zones déclives a intuitivement conduit les cliniciens à positionner les patients afin de tenter une amélioration de l'oxygénation, du drainage des sécrétions [86-88] etc... Le positionnement le plus couramment utilisé est le décubitus ventral (DV). Cette manœuvre bien que souvent efficace sur l'oxygénation et le drainage bronchique n'est pas sans risques notamment lors du retournement [88]. La tendance actuelle, confirmée par une méta-analyse récente est de réserver le décubitus ventral aux patients les plus graves [14], en revanche, la durée des séances de DV ou le rythme de leur répétition n'est pas défini. Ainsi, un positionnement des patients les plus graves pourrait être recommandé une fois les mesures « simples » (sédation, manœuvre de recrutement, PEP) épuisées [89].

Positionnement demi assis et assis (Etude 3 – article soumis)

Rationnel

Le positionnement assis a été peu étudié au cours du SDRA possiblement à cause des faibles possibilités d'articulations des lits de réanimation. Dans une étude sur 16 patients, Richard et al. avaient utilisé une position proclive associée à l'élévation du tronc pour réaliser une position assise libérant l'abdomen [51]. Dans l'étude N°3, nous avons étudié chez 40 patients en ALI et SDRA l'oxygénation et le volume pulmonaire au cours de positionnement demi assis et assis jambes pendantes avec des lits spécialement conçus pour assurer ces positions. Le volume pulmonaire était monitorer au moyen du lavage de l'azote.

Patients et Méthode

Quarante patients ventilés pour des ALI et SDRA ont été inclus dans les réanimations médicales de 5 hôpitaux universitaires (CHU Henri Mondor Créteil, Hôpital Européen Georges Pompidou Paris, CHU Angers, CHU de Nice et CHU Charles Nicolle Rouen). Le CPP de Henri Mondor, sollicité pour l'ensemble des centres, a considéré que le positionnement au cours du SDRA était une manœuvre de soins courants ne nécessitant pas de consentement mais une information simple. Les patients étaient ventilés selon les recommandations [75]

avec une ventilation « protectrice » : V_t 6ml/kg PP & $P_{plat} < 30 \text{ cmH}_2\text{O}$. Le choix de la PEP était laissé au clinicien en charge du patient. Quatre époques de 45 minutes à 1 heures se sont succédées : position allongée en proclive (position de référence), position demi-assise, puis position assise et retour en position allongée proclive. A la fin de chaque époque, les données hémodynamiques, 3 mesures successives de volume pulmonaire (lavage de l'azote), des mesures de mécanique ventilatoire (PEP totale, Pression de plateau) et une gazométrie artérielle étaient réalisées. Les différents paramètres étudiés ont été comparés pour les différentes époques. Les patients augmentant leur rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 20\%$ en position assise par rapport à la position proclive initiale ont été considérés « *répondeurs* ».

Résultats

Selon la *définition de Berlin* [4], 30 patients étaient des SDRA modérés, 5 sévères ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 100$) et 5 légers ($300 > \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 200$). La tolérance des changements de position était bonne, 4 patients ont nécessité une expansion volémique par sérum physiologique lors du passage en position assise. Le tableau 2 montre les paramètres hémodynamiques et respiratoires aux 4 époques étudiées. L'oxygénation était supérieure en position assise. Chez les 13 patients répondeurs (32%), le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ augmentait de 39% [33 ; 53] (figure 2) en position assise. Le volume pulmonaire rapporté au poids théorique augmentait lors du positionnement demi assis puis assis et diminuait lors du retour en position proclive (figures 3A et 3B). Chez les patients les plus sévères, le volume pulmonaire au retour en proclive restait plus élevé qu'en proclive initial.

	Supine 1	Semi-recumbent	Seated	Supine 2
MAP mmHg	71 [66; 80]	80 [71; 88] *	84 [75; 93] *	75 [65; 81]
Heart rate bpm	94 [78; 105]	91 [80; 109]	90 [78; 109]	88 [77; 100]
EELV/PP mL/kg	16 [13; 22]	18 [15; 25] *	19 [15; 25] *	18 [13; 25] *
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	131 [116; 180]	159 [126; 199] *	160 [122; 210] *	143 [115; 194]
PaCO_2 mmHg	39.0 [35.5; 47.0]	39.5 [35.0; 48.0]	40.0 [34.7; 48.2]	40.0 [35.5; 47.5]
SaO_2 %	96.5 [96.0; 97.0]	97.0 [96.0; 98.0] *	98.0 [96.7; 98.0] *	97.0 [94.2; 98.0]
Cstat mL/cmH ₂ O	36 [27; 45]	32 [25; 40] *	31 [24; 38] *	35 [29; 40]

Tableau 2 : données hémodynamiques et respiratoires aux 4 époques étudiées

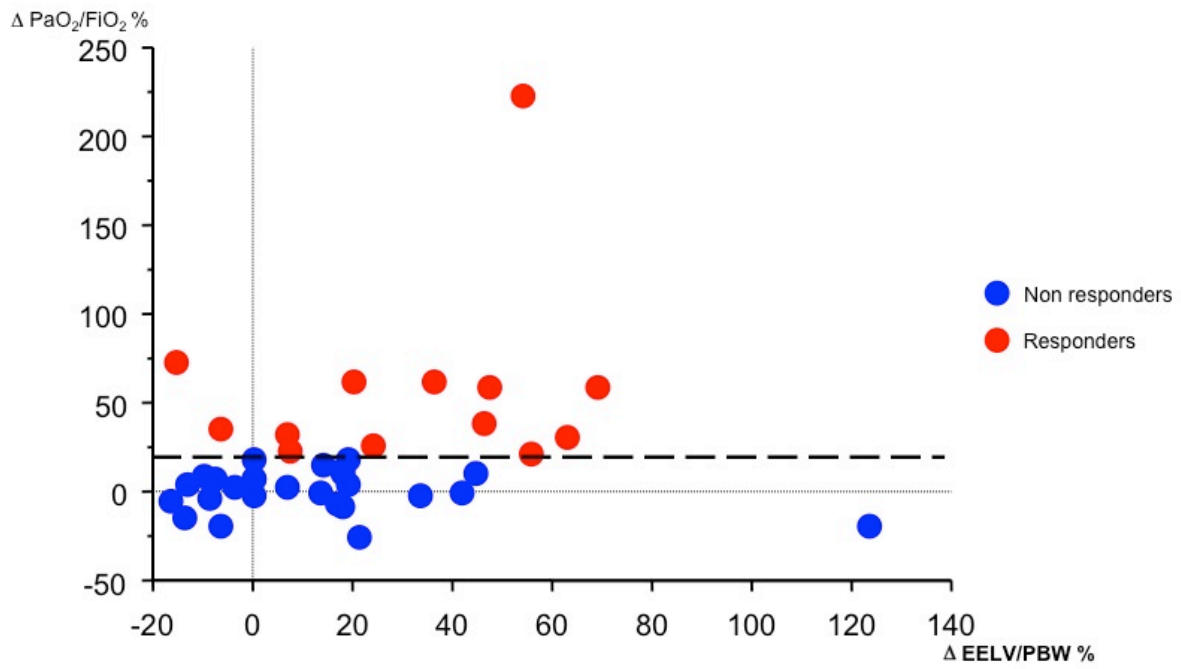


Figure 2 : Représentation de l'augmentation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre la position proclive 1 et la position assise. La ligne pontillée représente le cutoff pour les répondeurs: $\Delta \text{PaO}_2/\text{FiO}_2=20\%$.

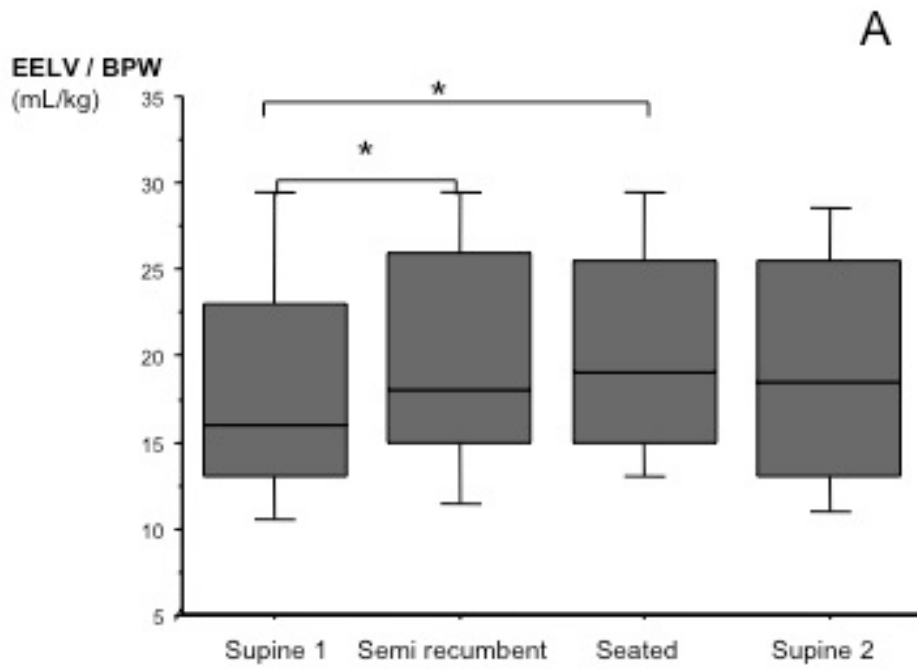


Figure 3A : évolution du volume pulmonaire rapportée au poids prédit chez les patients étudiés.

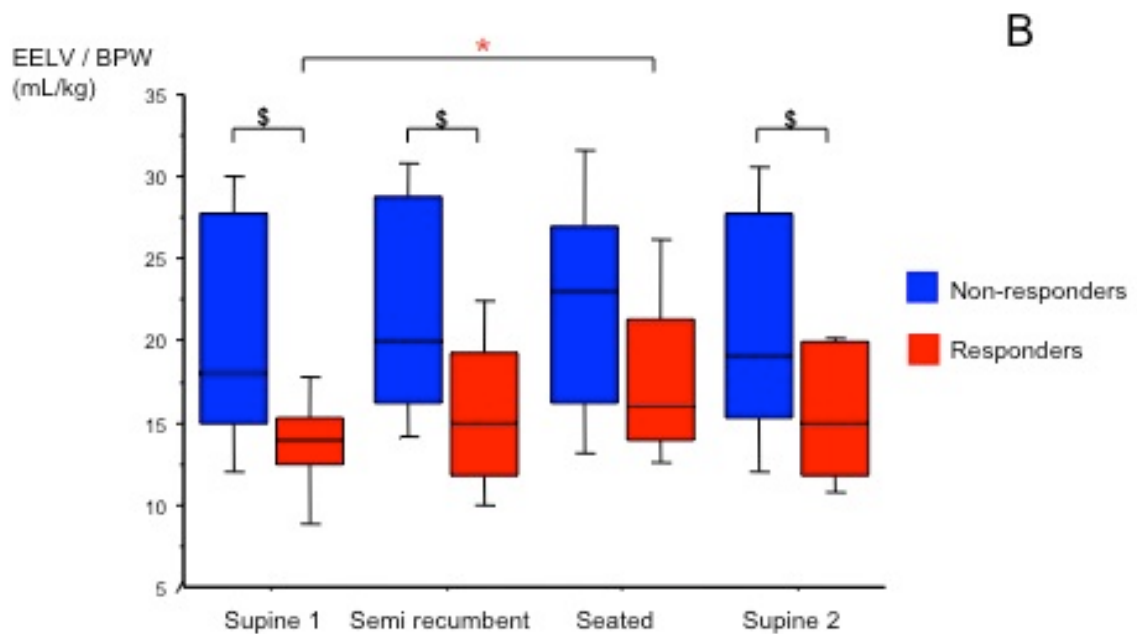


Figure 3B : évolution du volume pulmonaire rapportée au poids prédit chez les patients répondeurs (Rouge) et non répondeurs (bleu). \$ P<0.05 répondeurs vs non répondeurs, * p<0.05 supine 1 vs seated position.

Effect of recumbent position on lung volume and oxygenation in Acute Respiratory Distress Syndrome.

Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	DELLAMONICA, Jean; Henri Mondor Hospital, Medical intensive care unit; CHU de Nice, Medical Intensive care unit; INSERM, U 955 Equipe 13; Université de Nice Sophia Antipolis, Faculté de Médecine Lerolle, Nicolas; Université d'Angers, PRES UNAM; Hopital Europeen Georges Pompidou, Medical Intensive care unit; CHU Angers, Medical Intensive care unit Sargentini, Cyril; CHU Angers, Medical Intensive care unit Hubert, Sebastien; CHU de Nice, Medical Intensive care unit Beduneau, Gaetan; CHU Charles Nicolle, Medical Intensive care unit; Université de Rouen, UPRES EA 3830 Di Marco, Fabiano; Università degli Studi di Milano, Università degli Studi di Milano Mercat, Alain; Université d'Angers, PRES UNAM; CHU Angers, Medical Intensive care unit Diehl, Jean-Luc; Hopital Europeen Georges Pompidou, Medical Intensive care unit; Faculté de Médecine, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité Bernardin, Gilles; CHU de Nice, Medical Intensive care unit; Université de Nice Sophia Antipolis, Faculté de Médecine Richard, Jean-Christophe M; CHU Charles Nicolle, Medical Intensive care unit; Université de Rouen, UPRES EA 3830; Hopitaux universitaires de Genève, Soins intensifs Brochard, Laurent; Henri Mondor Hospital, Medical intensive care unit; INSERM, U 955 Equipe 13; Hopitaux universitaires de Genève, Soins intensifs; University of Geneva, Faculté de Médecine
Descriptor:	ARDS and ALI: clinical studies

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract:

Rationale: Lung volume is markedly decreased during acute respiratory distress syndrome. Body positioning may contribute to increase lung volume and partial verticalization is simple to perform. This study evaluated whether verticalization had parallel effects on oxygenation and end expiratory lung volume (EELV).

Methods: Prospective multicenter study in 40 mechanically ventilated patients with ALI/ARDS in five university hospital MICUs. We evaluated four 45-min successive trunk position epochs (supine slightly elevated at 15°; semi recumbent with trunk elevated at 45°; seated with trunk elevated at 60° and legs down at 45°; back to supine). Arterial blood gases, EELV measured using the nitrogen washin/washout, and static compliance were measured. Responders were defined by a PaO₂/FiO₂ increase > 20% between supine and seated position. Results are median [25th - 75th percentiles].

Results: With a median PEEP of 10 cmH₂O, EELV measured supine was only 47% [39 - 65] of the theoretical functional residual capacity. Overall, verticalization increased lung volume but only responders (13 patients, 39%) had a significant increase in EELV/PBW compared to baseline. This increase persisted at least partially when patients were positioned back to supine (p=0.04). Responders had a lower EELV supine [14mL/kg [13 - 15] vs 18mL/kg [15 - 27] (p=0.005)] and a lower compliance [30 mL/cmH₂O [22 - 38] vs 42 [30 - 46] (p=0.01)] than non-responders. Compliance of non-responders decreased when patients were verticalized but didn't change in responders.

Discussion: Verticalization is easily achieved and improves oxygenation in approximately 40% of the patients together with an increase in EELV.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Introduction:

During acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS), functional residual capacity (FRC) is dramatically decreased [1-3]. Improving oxygenation and limiting maximal alveolar pressure are current goals of Mechanical Ventilation (MV), which include Positive End Expiratory Pressure (PEEP) titration [4], prone positioning [5] or, less frequently, recumbent positioning [6]. Computed tomographic lung studies have observed the presence of sterno-vertebral and cephalocaudal gradients in the distribution of densities [7-9], which provide a rationale for the positioning of ARDS patients. Contrasting with prone position very few adverse events have been described with semi recumbent position [10, 11], a position frequently recommended in the ICU [12]. Preliminary encouraging results of verticalization have been shown on oxygenation [6], but very few data are available. In a study by Richard et al [6], the patients responding to vertical positioning (defined as a 40% PaO₂/FiO₂ increase) depicted an increase in lung volume above FRC which well correlated with a better oxygenation. Optimizing lung volume may help to decrease the strain induced by tidal inflation and participate to protective ventilation [13]. Thanks to dedicated intensive care beds, recumbent or semi-seated position can be easily obtained for ventilated patients. Describing which ARDS patients may benefit from this procedure might therefore be relevant for routine care.

Measuring FRC (or end expiratory lung volume [EELV] when PEEP is applied) might help to monitor the effects of ventilatory strategies including body positioning. Recently, the washout/washin technique using oxygen [14, 15] or nitrogen measurements [16-18] have been implemented in ICU ventilators allowing bedside EELV measurements with acceptable accuracy and reproducibility [17, 19].

The aim of our study was to evaluate the concomitant effects of verticalization on lung volume and oxygenation following a change from supine to semi recumbent, seated and back to supine position.

Patients and Methods

This was a multicenter study performed in five French medical intensive care units: Henri Mondor University Hospital in Créteil, Hôpital Européen Georges Pompidou in Paris, Angers University Hospital, l'Archet 1 University Hospital in Nice and Charles Nicolle University Hospital in Rouen. According to the French legislation, the institutional review board of Henri Mondor hospital approved the protocol for all centers and waived the need for informed consent considering the optimization of oxygenation using body positioning as a standard of care; information was given to the subjects or their next of kin.

Patients

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Patients were enrolled if they met the standard criteria for acute respiratory distress syndrome (ARDS) or previously acute lung injury [20] [21]: ratio of the partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) of less than 300 mmHg, presence of bilateral pulmonary infiltrates on the chest radiograph, and no clinical evidence of left atrial hypertension. The exclusion criteria were an age under 18, pregnancy, chronic obstructive pulmonary disease according to the patient's medical history, history of pulmonary surgery, hemodynamic instability defined as increase of vasopressor (epinephrine, norepinephrine) in the last 6 hours.

Patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ with PEEP $5\text{cmH}_2\text{O}$ at inclusion (supine 1) were considered as having severe ARDS [20].

Ventilatory Strategies

All patients received volume assist control ventilation using an ICU ventilator (Engström, General Electrics, Madison, Michigan). This ventilator provides bedside EELV measurements using the nitrogen washout/washin technique. Oxygenation goal was obtained by adjusting FiO_2 and PEEP which were maintained during the study, and tidal volume was set at 6 mL/kg of predicted body weight. Patients were sedated; neuromuscular blocking agents were occasionally administered only if judged necessary by the clinician in charge.

Positioning

All patients leaned on the "Total Care" beds [Hill Rom (Batesville, In)]. During the first epoch, patients were supine positioned at 15° - 20° for routine care, this was referred as "supine 1". For the second epoch, trunk was elevated at 45° , and this was referred to as "semi recumbent position". For the third epoch, trunk was elevated at 60° with legs down at 45° ; this was referred to as "seated position". Lastly, the patient was put back in the initial supine position referred to as "supine 2".

Each position was maintained during 45 to 60 minutes; head of beds were equipped with an angle indicator to confirm the correct positioning.

Measurements

Lung volume: At the end of each 45 minute-period arterial blood gases were sampled, then three consecutive measures of EELV were performed using the nitrogen washout/washin technique. The technique has been described elsewhere [18, 22]. In summary, continuous measurement of end-tidal O_2 and CO_2 during a 10% variation of FiO_2 allows measurement of nitrogen washout and washin and then the calculation of the aerated lung volume. Assumptions are that the heterogeneity in alveolar gas distribution is constant during the procedure and that cellular metabolism and gas exchange between lung capillaries and alveoli are stable during the washout/washin procedure (60 to 90 seconds). Average of both washout and washin data is performed automatically if the variation between the two is less than 20% (as determined by manufacturer). FRC implies that it is measured without PEEP

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

(atmospheric pressure), and we thus used the term End Expiratory Lung Volume (EELV) for this measurement. The mean of three EELV measured at each position was considered [17]. EELV was expressed as normalized to the predicted body weight using the formula for men: $50 + 0.91 \times (\text{height [cm]} - 152.4)$, and for women: $45.5 + 0.91 \times (\text{height [cm]} - 152.4)$. Theoretical FRC seated and supine have been calculated using the Ibanez and Raurich formula [23].

Compliance:

Static compliance (C_{stat}) of the respiratory system was computed as tidal volume divided by the inspiratory plateau pressure, measured during an end-inspiratory pause, minus total PEEP. Total PEEP (PEEP_{tot}) was measured using a 5 second-expiratory pause.

Responders:

Responder to seated position were defined *a priori* as a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ increase >20%.

Statistical analysis

All values are given as median and [25th-75th interquartile range]. Non-parametric tests were used because of the small size of the population. Friedman's nonparametric test was used to compare the values of EELV/PBW, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio and compliance in the different epochs. Differences at the level of $p < 0.05$ were considered as significant and a Wilcoxon matched pairs signed-rank test was performed to compare the different epochs to supine 1. To correct for multiple comparisons (Bonferroni correction), we considered a p value equal to or smaller than 0.01 to indicate significance. The Mann-Witney U-test was used to compare responders and non-responders, as well as *mild* ARDS vs *moderate & severe* [20]. A p value < 0.05 was considered as significant.

Results

Forty patients were studied, including 5 with mild ARDS (previously acute lung injury), 30 moderate and 5 severe [20]. All postures were well tolerated but four patients received saline infusion when seated to maintain blood pressure. Table 1 reports the main characteristics of the patients. Respiratory mechanics, lung volumes and blood gases during the four epochs are shown in table E1.

Oxygenation

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ was significantly higher in seated than in supine position ($p < 0.003$), especially for moderate & severe ARDS (figure E1). $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ increased by more than 20% in 13 responders (39% [30 - 63]). In responders SaO_2 increased from 97% [95 - 97] to 98% [98 - 99] ($p = 0.002$) while it did not significantly change in non-responders. Figure 1 represents the individual changes of $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ between supine and seated positions against the lung volume changes.

Lung volume and compliance

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Values of EELV/PBW measured in the four successive positions for the whole population and for responders are presented in figure 2. EELV was respectively 40% [33 - 53] and 47% [39 - 65] ($p < 0.0001$) of the theoretical FRC in the supine and seated positions calculated with the Ibanez and Raurich formula [23]. When patients were verticalized, EELV expressed in mL/kg of Predicted Body Weight (PBW) increased from 16 [13 - 22] to 19 mL/kg [15 - 25] ($p < 0.05$). Only responders had a significant EELV/PBW increase compared to baseline. This increase persisted at least partially when patients were positioned back to supine ($p = 0.04$). Responders had significantly lower EELV/PBW values than non-responders during all epochs except seated.

Compliance decreased with verticalization in non-responders [42 mL/cmH₂O [30 - 46] vs 32 mL/cmH₂O [24 - 41] supine and seated respectively ($p < 0.002$)], while it remained stable in responders: 30 mL/cmH₂O [22 - 38] vs 29 mL/cmH₂O [22 - 32] (Figure 3).

Discussion

In this series of ARDS patients ventilated supine, verticalization (seated position) resulted in a significant concomitant increase in lung volume and oxygenation. Interestingly, patients responding to verticalization had lower EELV at baseline than non-responders (figure 2). Patients increasing their PaO₂/FiO₂ > 20% during verticalization increased their EELV to approach the level observed in non-responders.

Seated position

We used the seated position provided by dedicated intensive care beds. One previous study used a comparable seated position using conventional beds [6]. Here, the position was simply achieved by repositioning the bed electronically and was then controlled with the angle measurer included at the bed's head [24, 25]. Position was thus easily obtained and maintained. Benedik et al. described in spontaneously breathing obese patients no change in EELV in semi-recumbent but only when seated [26]. In the present study, both semi-recumbent and seated position resulted in higher EELV. Our semi recumbent position was not strictly comparable, however, to the *Fowler* position (45° vs 30°) they studied [26].

Semi recumbent position (45°) can generate an extra abdominal pressure close to 9 mmHg which may participate to a decrease in respiratory system compliance [27]. The seated position with legs down we used has not yet been precisely tested in terms of abdominal pressure.

Oxygenation

Effect of verticalization on PaO₂/FiO₂ ratio for responders was quick and started at the semi recumbent position epoch. The seating position decreases chest wall compliance as previously observed [28]. Therefore the static compliance stability associated to the EELV/PBW increase found in responders may suggest increase in lung compliance and

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

recruitment of new alveoli. This phenomenon was present regardless of ARDS severity. This suggests that recruitment was associated with better oxygenation. On the other hand, the decrease in compliance associated to EELV/PBW stability found in non-responders suggests that verticalization may be useless for this population. Richard et al showed in a medical ARDS population of 16 patients comparable to ours, a bimodal distribution of oxygenation and EELV increase. In their study, responders had a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ increase above 40% associated with lung volume increase above FRC measured with pressure/volume curves. Past studies have yielded controversial results on the effect of position on oxygenation after surgical procedures [29]. Recent meta-analysis [30] on prone position suggested a mortality reduction mostly for the most hypoxemic patients ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ below 140 mmHg) at the cost of increased complications (pressure ulcer, endotracheal tube dislodgment or obstruction). Already recommended in the bundles for prevention of ventilator-associated pneumonia [12], semi-recumbent position can be routinely achieved during ventilation. Increasing the head of bed angle to 45 or 60° is simple to achieve and could be proposed as a first line approach and an alternative to prone position.

This study has limitations. Firstly, the sequence of positions has not been randomized. This prevented us to distinguish precisely the specific effect of the seated position (with legs down and higher trunk verticalization angle) from a time dependent effect of the verticalization [6]. EELV/PBW of responders, however, already increased in the semi-recumbent epoch suggesting an immediate effect while it remained stable for non-responders. Secondly, some variability of the nitrogen technique may exist with PEEP, although it has been shown to be acceptable [17]. Last, we conventionally chose $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ increase to define responders but oxygenation variations are multifactorial especially during ARDS and mechanical ventilation [31].

Patient positioning, especially the seated position is a relatively simple way to improve oxygenation notably for moderate & severe ARDS. The tools used in our study (specific beds and nitrogen washin/washout) are now routinely available outside of the research field offering the prospect of a simple and rational use in ARDS. The oxygenation improvement associated with EELV/PBW increase may be a sufficient target for positioning but EELV/PBW measurement could also help to refine ventilation and positioning of more severe patients in order to decrease the strain on the respiratory system [13].

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Tables and figures

Table 1: Main demographic and physiological characteristics of the patients studied

	All patients	Responders n=13	Non responders n=27	P
Age (years)	62 [44 - 74]	50 [41 - 71]	62 [53 - 74]	0.28
Males/females (n)	34/6	9/4	25/2	0.05
Days of ARDS at inclusion	2 [1 - 4]	2[1 - 3]	3 [1 - 4]	0.23
Use of vasoactive agents (n)	26 (65%)	9 (69%)	17 (63%)	0.69
PBW (kg)	66 [58 - 71]	66 [57 - 71]	66[60 - 73]	0.66
SAPS II	51 [36 - 64]	50 [35 - 69]	53 [37 - 64]	0.98
Theoretical FRC supine mL	2266 [1860 - 2595]	2266 [1870 - 2540]	2266 [1882 - 2704]	0.90
Theoretical FRC seated mL	3016 [2747 - 3387]	3016 [2879 - 3325]	3016 [2696 - 3510]	0.81
PEEP	10 [8 - 10]	9 [6 - 10]	10 [8 - 12]	0.09
Ventilatory parameters in supine 1				
EELV/PBW (mL/kg)	16 [13 - 22]	14 [13 - 15]	18 [15 - 27]	0.005
Compliance (mL/cmH ₂ O)	36 [27 - 45]	30 [22 - 38]	42 [30 - 46]	0.01
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	131 [116 - 180]	130 [110 - 151]	132 [117 - 185]	0.41
PaCO ₂ (mmHg)	39 [35 - 47]	37 [34 - 39]	44 [37 - 48]	0.16
SaO ₂ (%)	96.5 [96.0 - 97.0]	97.0 [95.0 - 97.0]	96.0 [96.0 - 97.0]	0.94
Ventilatory parameters in seated				
EELV/PBW (mL/kg)	19 [15 - 25]	16 [14 - 20]	23 [16 - 27]	0.08
Compliance (mL/cmH ₂ O)	31 [24 - 38]	29 [22 - 32]	32 [24 - 41]	0.15
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	160 [122 - 210]	210 [175 - 222]	136 [111 - 178]	0.007
PaCO ₂ (mmHg)	40 [35 - 48]	36 [34 - 42]	43 [35 - 49]	0.18
SaO ₂ (%)	98.0 [96.7 - 98.0]	98.0 [98.0 - 99.0]	97.0 [96.0 - 98.0]	0.004

EELV: End Expiratory Lung Volume PBW: predicted body weight
 Theoretical FRC seated and supine were calculated using the formulas proposed by Ibanez and Raurich [23].
 P : responders vs non responders

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure legends

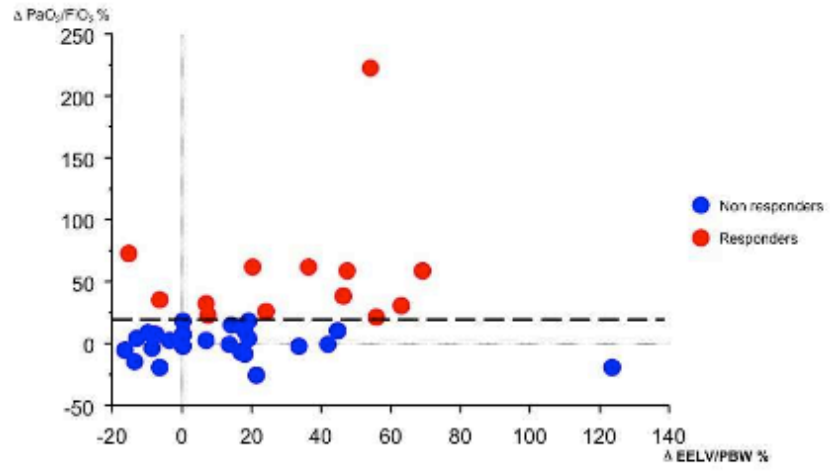
Figure 1
Representation of PaO₂/FIO₂ increase between supine and seated position against lung volume increase. Dotted line represents ΔPaO₂/FIO₂=20%, the cutoff of for responders.

Figure 2
EELV/PBW measured using the nitrogen washin/washout technique at the four epochs studied.
Panel A represents the whole population.
Panel B: Blue boxes represents non-responders and red boxes responders.
\$ p<0.05 responders vs non-responders
Friedman's non-parametric test showed p<0.05 for *All patients* and *responders* allowing Wilcoxon paired test.
* p<0.005 vs supine 1 (Bonferroni correction)

Figure 3
Static compliance calculated at the four epochs studied
Panel A represents the whole population.
Panel B: Blue boxes represents non-responders and red boxes responders.
\$ p<0.05 responders vs non-responders
Friedman's non-parametric test showed p<0.05 for *All patients* and *Non-responders* allowing wilcoxon paired test: * p<0.001 vs supine 1 (Bonferroni correction)
* p<0.002 vs supine 1 (Bonferroni correction)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

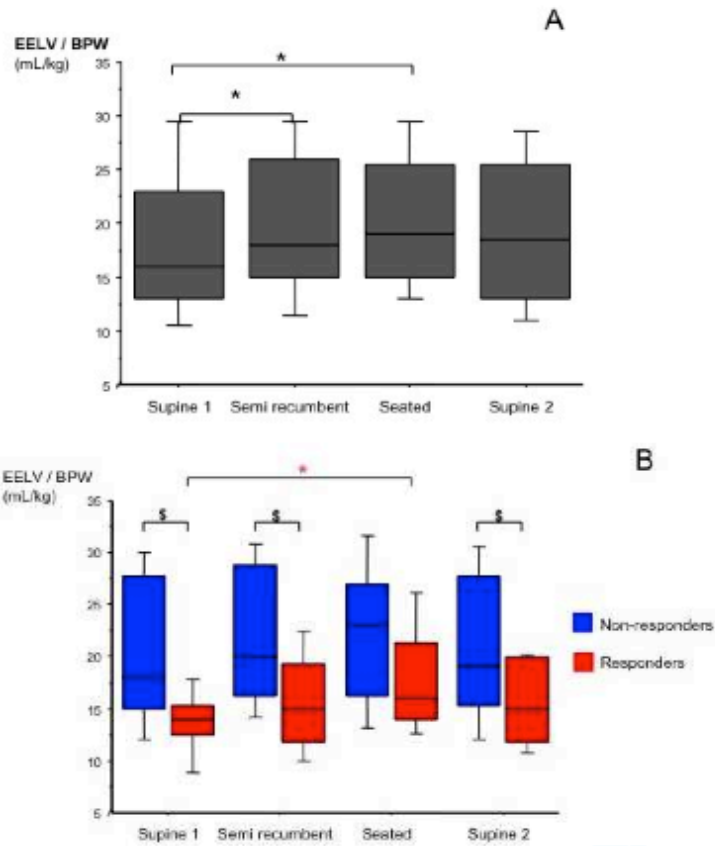
Figure 1



Peer Review

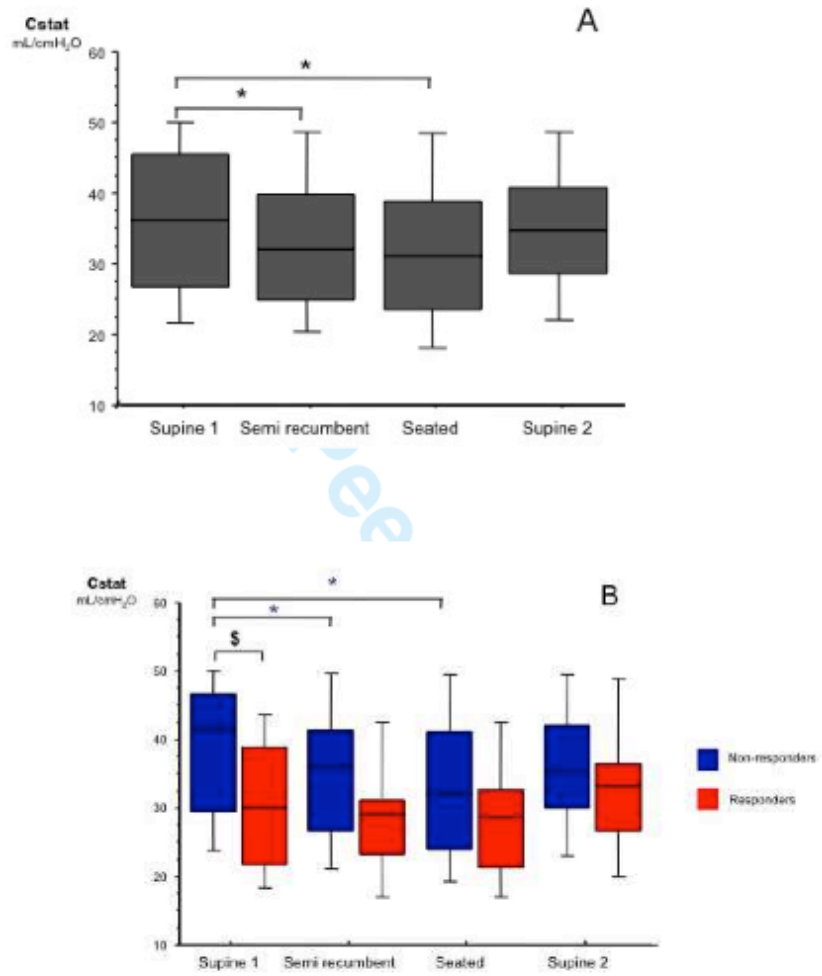
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 2



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 3



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

REFERENCES:

1. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, Tallarini F, Cozzi P, Cressoni M, Colombo A, Marini JJ, Gattinoni L, (2008) Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 178: 346-355
2. Dellamonica J, Lerolle N, Sargentini C, Beduneau G, Di Marco F, Mercat A, Richard JC, Diehl JL, Mancebo J, Rouby JJ, Lu Q, Bernardin G, Brochard L, (2011) PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome. Two methods to estimate alveolar recruitment. *Intensive Care Med* 37: 1595-1604
3. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB, (1972) Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 51: 2315-2323
4. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E, Clementi E, Mancebo J, Factor P, Matamis D, Ranieri M, Blanch L, Rodi G, Mentec H, Dreyfuss D, Ferrer M, Brun-Buisson C, Tobin M, Lemaire F, (1998) Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trail Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1831-1838
5. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, Rodriguez F, Garro P, Ricart P, Vallverdu I, Gich I, Castano J, Saura P, Dominguez G, Bonet A, Albert RK, (2006) A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 1233-1239
6. Richard JC, Maggiore SM, Mancebo J, Lemaire F, Jonson B, Brochard L, (2006) Effects of vertical positioning on gas exchange and lung volumes in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 32: 1623-1626
7. Malbouisson LM, Busch CJ, Puybasset L, Lu Q, Cluzel P, Rouby JJ, (2000) Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. CT Scan ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 2005-2012
8. Malbouisson LM, Muller JC, Constantin JM, Lu Q, Puybasset L, Rouby JJ, (2001) Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1444-1450
9. Rouby JJ, Constantin JM, Roberto De A, Girardi C, Zhang M, Lu Q, (2004) Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 101: 228-234
10. Girou E, Buu-Hoi A, Stephan F, Novara A, Gutmann L, Safar M, Fagon JY, (2004) Airway colonisation in long-term mechanically ventilated patients. Effect of semi-recumbent position and continuous subglottic suctioning. *Intensive Care Med* 30: 225-233
11. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, Pira C, el-Ebiary M, de la Bellacasa JP, Rodriguez-Roisin R, (1995) Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 1387-1390

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

12. Bouadma L, Deslandes E, Lolom I, Le Corre B, Mourvillier B, Regnier B, Porcher R, Wolff M, Lucet JC, (2010) Long-term impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia in a medical intensive care unit. *Clin Infect Dis* 51: 1115-1122
13. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M, Quintel M, Russo SG, Comejo R, Bugedo G, Carlleso E, Russo R, Caspani L, Gattinoni L, (2010) Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 181: 578-586
14. Maisch S, Boehm SH, Weismann D, Reissmann H, Beckmann M, Fuellekrug B, Meyer A, Schulte Am Esch J, (2007) Determination of functional residual capacity by oxygen washin-washout: a validation study. *Intensive Care Med* 33: 912-916
15. Patroniti N, Saini M, Zanella A, Weismann D, Isgro S, Bellani G, Foti G, Pesenti A, (2008) Measurement of end-expiratory lung volume by oxygen washin-washout in controlled and assisted mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 34: 2235-2240
16. Bikker IG, van Bommel J, Reis Miranda D, Bakker J, Gommers D, (2008) End-expiratory lung volume during mechanical ventilation: a comparison with reference values and the effect of positive end-expiratory pressure in intensive care unit patients with different lung conditions. *Crit Care* 12: R145
17. Dellamonica J, Lerolle N, Sargentini C, Beduneau G, Di Marco F, Mercat A, Richard JC, Diehl JL, Mancebo J, Rouby JJ, Lu Q, Bernardin G, Brochard L, (2011) Accuracy and precision of end-expiratory lung-volume measurements by automated nitrogen washout/washin technique in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 15: R294
18. Olegard C, Sondergaard S, Houltz E, Lundin S, Stenqvist O, (2005) Estimation of functional residual capacity at the bedside using standard monitoring equipment: a modified nitrogen washout/washin technique requiring a small change of the inspired oxygen fraction. *Anesth Analg* 101: 206-212, table of contents
19. Chiumello D, Cressoni M, Chierichetti M, Tallarini F, Botticelli M, Berto V, Mietto C, Gattinoni L, (2008) Nitrogen washout/washin, helium dilution and computed tomography in the assessment of end expiratory lung volume. *Crit Care* 12: R150
20. (2012) Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. The ARDS Definition Task Force. *JAMA* 307
21. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM, (1998) The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Intensive Care Med* 24: 378-398
22. Bikker IG, Scohy TV, Ad JJCB, Bakker J, Gommers D, (2009) Measurement of end-expiratory lung volume in intubated children without interruption of mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 35: 1749-1753
23. Ibanez J, Raurich JM, (1982) Normal values of functional residual capacity in the sitting and supine positions. *Intensive Care Med* 8: 173-177
24. McMullin JP, Cook DJ, Meade MO, Weaver BR, Letelier LM, Kahmamoui K, Higgins DA, Guyatt GH, (2002) Clinical estimation of trunk position among mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 28: 304-309

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

25. van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, Joore HC, van Schijndel RJ, van der Tweel I, Ramsay G, Bonten MJ, (2006) Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Crit Care Med* 34: 396-402

26. Benedik PS, Baun MM, Keus L, Jimenez C, Morice R, Bidani A, Meininger JC, (2009) Effects of body position on resting lung volume in overweight and mildly to moderately obese subjects. *Respir Care* 54: 334-339

27. De Keulenaer BL, De Waele JJ, Powell B, Malbrain ML, (2009) What is normal intra-abdominal pressure and how is it affected by positioning, body mass and positive end-expiratory pressure? *Intensive Care Med* 35: 969-976

28. Washko GR, O'Donnell CR, Loring SH, (2006) Volume-related and volume-independent effects of posture on esophageal and transpulmonary pressures in healthy subjects. *J Appl Physiol* 100: 753-758

29. Bittner E, Chendrasekhar A, Pillai S, Timberlake GA, (1996) Changes in oxygenation and compliance as related to body position in acute lung injury. *Am Surg* 62: 1038-1041

30. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Latini R, Pesenti A, Guerin C, Mancebo J, Curley MA, Fernandez R, Chan MC, Beuret P, Voggenreiter G, Sud M, Tognoni G, Gattinoni L, (2010) Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 36: 585-599

31. Mekontso Dessap A, Boissier F, Leon R, Carreira S, Campo FR, Lemaire F, Brochard L, (2010) Prevalence and prognosis of shunting across patent foramen ovale during acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 38: 1786-1792

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Effect of recumbent position on lung volume and oxygenation during Acute Respiratory Distress Syndrome.

J Dellamonica, N Lerolle, C Sargentini, S Hubert, G Beduneau, F Di Marco, A Mercat, JC M Richard, JL Diehl, G Bernardin, L Brochard

Electronic supplemental Material

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table E1: Hemodynamic and pulmonary data during the four epochs studied.

	Supine 1	Semi-recumbent	Seated	Supine 2
MAP (mmHg)	71 [66; 80]	80 [71; 88] *	84 [75; 93] *	75 [65; 81]
Heart rate (bpm)	94 [78; 105]	91 [80; 109]	90 [78; 109]	88 [77; 100]
EELV/PBW (mL/kg)	16 [13; 22]	18 [15; 25] *	19 [15; 25] *	18 [13; 25] *
PaO ₂ /FiO ₂	131 [116; 180]	159 [126; 199] *	160 [122; 210] *	143 [115; 194]
PaCO ₂ (mmHg)	39.0 [35.5; 47.0]	39.5 [35.0; 48.0]	40.0 [34.7; 48.2]	40.0 [35.5; 47.5]
SaO ₂ (%)	96.5 [96.0; 97.0]	97.0 [96.0; 98.0] *	98.0 [96.7; 98.0] *	97.0 [94.2; 98.0]
Cstat (mL/cmH ₂ O)	36 [27; 45]	32 [25; 40] *	31 [24; 38] *	35 [29; 40]

* p<0.01 vs supine 1 was considered significant using Bonferoni correction if Friedman's test was p<0.05.

Figure E1:

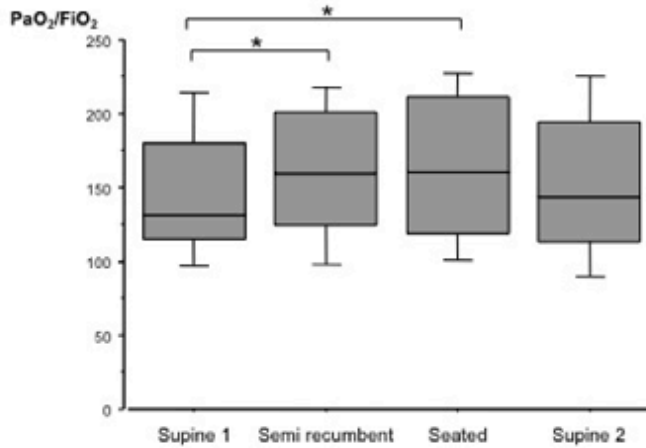
PaO₂/FiO₂ at the four epochs studied.

Panel A represents the whole population.

Panel B Blue boxes represent moderate & severe ARDS defined as PaO₂/FiO₂<200, red boxes are milder patients.

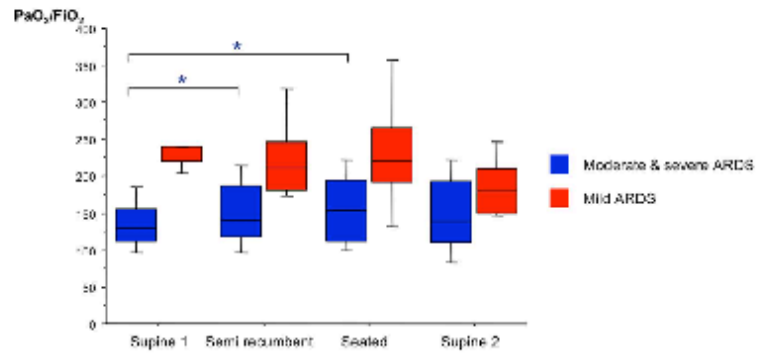
Friedman's non parametric test showed p<0.05 for All patients and Moderate and severe ARDS allowing Wilcoxon paired test: * p<0.001 vs supine 1 (Bonferoni correction)

Panel A



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Panel B



Jr Peer Review

Discussion

La mesure du volume pulmonaire en pratique

La méthode de mesure par le lavage de l'azote que nous avons utilisée est la première méthode disponible au lit du patient sans débranchement du ventilateur ni modification de la PEP. Les différentes mesures de volume pulmonaires au cours du SDRA, quel que soit la technique sont comparables aux nôtres (tableau 3) et confirment la nette diminution du volume pulmonaire aéré.

	Type de mesure	CRF (mL)	
		ALI/SDRA	Non SDRA
Falke [30]	Hélium	1480± 780	
Malbouisson [37]	Scanner	733± 390	
Gattinoni [38]	Scanner	1102± 609	2382± 1214
Chiumello [18]	Hélium	1013± 593	1715± 734
		Volume pulmonaire de fin d'expiration (mL) Mesure avec PEP	
Patroniti [47]	Lavage O ₂	1750± 480	3750± 830
Dellamonica [90]	Lavage N ₂	1007± 431	CRF théorique 3403 ± 693

Tableau 3 : Volume pulmonaire au cours du SDRA avec différentes méthodes de mesure.

Une raison de la variabilité des mesures constatée réside vraisemblablement en partie sur l'absence de normalisation du volume pulmonaire sur la taille du patient et donc sur la taille des poumons. La taille, comme en témoignent les différentes formules de calcul de volume pulmonaire [52, 53] en est le principal déterminant. Des niveaux de gravité différents sont également possibles les ALI étant souvent plus représentés dans ces populations.

Le recrutement de volume pulmonaire non aéré antérieurement est un objectif classique en recherche clinique pour monitorer les effets des actions entreprises notamment le réglage

de la PEP. Si en pratique clinique, l'oxygénation est le principal critère d'évaluation aussi bien diagnostique [3] que thérapeutique [11, 30], l'effet sur le volume pulmonaire est évalué dans de très nombreuses études [11, 30, 42, 56, 58, 91, 92]. Les données que nous apportons ici permettent d'envisager une utilisation en pratique courante sous réserve de respecter les précautions proposées dans l'étude 1. A savoir, une répétition des mesures, par exemple 3 mesures *validées* (moins de 20% de différence entre le wash-out et le wash-in selon les données du constructeur) en utilisant la moyenne des 3 mesures nous semble raisonnable. Enfin, une attention particulière doit être portée aux fuites potentielles sur le circuit qui peuvent survenir pour des pressions élevées (erreurs de mesures constatées pour des PEP ≥ 16 cmH₂O) [93]. De bonnes corrélations du lavage de l'azote au scanner et à la dilution de l'hélium ont été trouvées pour des PEP basses et des FiO₂ modérées [46]. Dans notre étude [93], le lavage de l'azote a été comparé à la spirométrie passive en utilisant la différence de volume induite par la PEP. Les PEP et FiO₂ élevées utilisées sont compatibles avec la prise en charge des SDRA sévères et offrent donc une validation au plus près des conditions réelles.

Positionnement des patients hypoxémiques

Largement utilisé en pratique clinique, le positionnement est un des axes principaux de la lutte contre les atélectasies. Hormis le décubitus ventral étudié sur des cohortes importantes, les liens entre positionnement et oxygénation sont peu décrits pour le positionnement assis. La simplicité de réalisation surtout avec les nouveaux modèles de lits articulés de réanimation et l'absence de morbidité associée sont des atouts pour une utilisation large. La difficulté principale du positionnement réside dans son application car, bien que recommandé (associé à d'autres objectifs dans le cadre de « bundle » [94]) pour la lutte contre les pneumonies acquises sous ventilation mécanique le maintien en proclive est difficile [95]. La position assise jambe pendante que nous proposons étant visuellement plus tranchée qu'une position proclive, on peut supposer (espérer) qu'elle serait apparentée à une prescription au même titre qu'une séance de décubitus ventral et qu'elle serait ainsi mieux maintenue que la simple surélévation de la tête de lit. Néanmoins, l'effet d'un positionnement assis prolongé comparable à la durée des séances de DV actuellement proposées [88, 96] n'a pas été testé. En revanche, l'amélioration rapide du rapport PaO₂/FiO₂ constatée est comparable à ce qui est généralement constaté au cours du

positionnement en décubitus ventral [97] mais obtenu beaucoup plus simplement. Enfin, les effets sur la compliance statique et la capnie qui s'amélioraient au retour à la position initiale pour les patients répondeurs ont également été constatés lors de séances de décubitus ventral [98] et sont évocateurs d'un recrutement fonctionnel.

L'étude n°3 grâce à la mesure du volume pulmonaire suggère qu'il existe une recrutabilité potentielle chez les patients répondeurs. Dans notre étude, les patients « non répondeurs » avaient des volumes pulmonaires plus élevés que les répondeurs suggérant que, pour eux, le positionnement n'est une solution ni pour recruter ni pour améliorer l'oxygénation. Comme dans notre étude, on constate généralement une absence de linéarité entre le recrutement et l'oxygénation. Particulièrement en décubitus ventral où l'amélioration de l'oxygénation parfois spectaculaire peut se faire avec des variations minimales de volume pulmonaire [50]. A contrario, une augmentation de volume pulmonaire n'est pas obligatoirement liée à une meilleure oxygénation ; les modifications des rapports ventilation/perfusion régionaux étant liées à cette inadéquation. L'analyse des volumes pulmonaires au scanner au cours du DV a montré que les densités analysées étaient simplement redistribuées entre le décubitus dorsal et ventral suggérant une absence de recrutement [99]. Sur une étude préliminaire sur 9 SDRA sévères ($PaO_2/FiO_2 < 150$ avec des PEP élevées), nous avons constaté une modification modeste du volume pulmonaire alors que l'oxygénation augmentait de plus de 80% après 30 minutes de DV pour 5/9 patients.

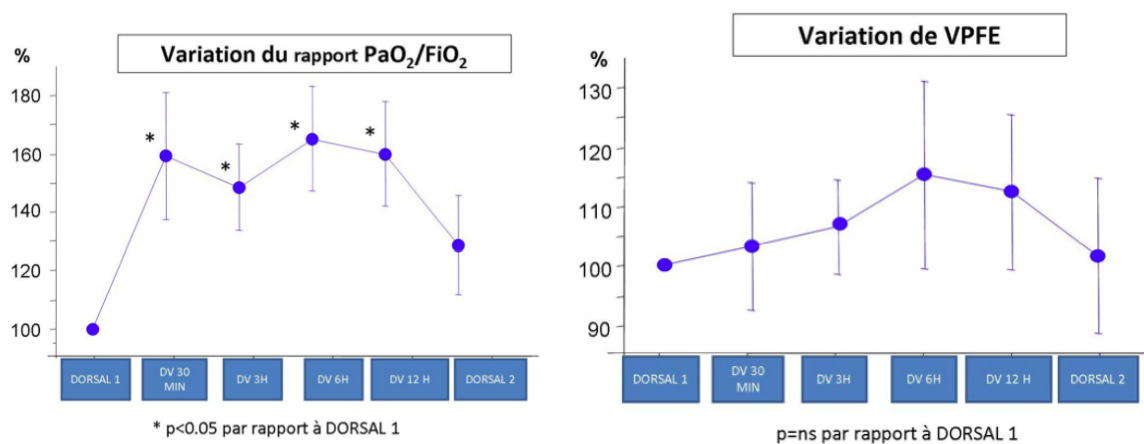


Figure 3 : Evolution du rapport PaO_2/FiO_2 et du volume pulmonaire lors de la mise en décubitus dorsal.

L'oxygénation est actuellement le principal objectif d'une manœuvre de positionnement, mais l'arrivée des techniques de mesure du volume pulmonaire pourrait en apporter de

nouveaux. En effet, le positionnement, à fortiori si il est simple à mettre en œuvre pourrait, même si il n'est pas « rentable » en terme d'oxygénation, être également proposé aux patients améliorant leur volume pulmonaire et ainsi leur strain.

Vers une ventilation adaptée au volume pulmonaire disponible – approche du strain

Les grandes variabilités des atteintes pulmonaires [7], de la réduction du volume « ventilable » et de la réponse aux augmentations de pression [38] conduisent naturellement à proposer des traitements ciblés. Aucune des tentatives (courbe pression - volume, radiographie, oxygénation) n'a réussi à s'imposer durablement pour guider les réglages de la ventilation. La PEP grâce à l'interprétation des courbes pression - volume pose de multiples problèmes qui ne sont pas intégrables à son réglage en pratique courante [100]. Bien que les courbes soient maintenant automatisées sur de nombreux ventilateurs de réanimation, leur interprétation reste difficile. Le point d'inflexion inférieur n'est pas strictement corrélé au recrutement [101] celui-ci intervenant tout au long de l'insufflation [42]. Les propositions d'utilisation du stress index [102] ou de la pression transpulmonaire [103] ont montré des résultats séduisants mais sur de petits effectifs et ne sont utilisables que par des équipes entraînées et disponibles. Le réglage de la PEP sur l'aspect radiologique diffus ou lobaire proposé par l'équipe de JJ Rouby, bien que reposant sur un rationnel physiopathologique intéressant n'a pas été testé en clinique [104, 105]. De même, les études physiologiques sur scanner de Gattinoni et al. ont certes amélioré les connaissances physiopathologiques mais n'ont pu se traduire par des utilisations cliniques. La même équipe a montré que la pression de plateau et la limitation du volume courant [18] n'étaient pas des témoins suffisants pour prédire le strain que subissait les alvéoles mais que la compliance spécifique (compliance liée au volume pulmonaire ventilable) serait plus adaptée.

Le lavage de l'azote remplissant les objectifs de précision, reproductibilité, simplicité (d'utilisation et de mise en œuvre) de manière acceptable (Étude 1), l'étape de validation à plus grande échelle en proposant une ventilation adaptée au volume ventilable peut être envisagée. Récemment le réglage de la PEP a été revisité par Caironi et al. [71] qui

proposaient chez les patients avec un haut potentiel de recrutement (analyse de la cohorte de scanner de 2006 [38]) d'administrer des PEP plus élevées afin de limiter l'effet potentiellement délétère des ouvertures / fermetures alvéolaires répétées. L'objectif principal d'une ventilation adaptée au volume ventilable serait de limiter l'instabilité alvéolaire et cela même au prix d'un strain supérieur. Des variations de strain comparables à celles de Caironi et al [71](étude 2 : ESM figure E4) ont été trouvées dans notre étude en utilisant des niveaux de PEP comparables sans toutefois dépasser 30 cmH₂O de Pplat (réglage Express [13]).

La disponibilité du lavage de l'azote a permis à d'autres équipes de recherche d'étudier le strain. Récemment Gonzalez-lopez et al. ont montré que chez les patients en ALI, un strain plus élevé (induit par l'insufflation du volume courant) s'accompagnait d'une inflammation alvéolaire supérieure [106]. Alors que les autres marqueurs utilisés en pratique ne permettaient pas de prédire cet état pro-inflammatoire, le strain était le seul à le détecter. Les résultats de ces deux études [71, 106] paraissent contradictoires mais ne s'opposent pas. Une précision sur le type de strain mesuré est nécessaire. En effet, les deux principaux réglages de la ventilation (Vt et PEP) entraînent une déformation des alvéoles et nécessitent des ajustement pour calculer le strain: la déformation liée à la PEP dans laquelle il faut tenir compte du recrutement induit par la PEP –qui ne génère donc pas de strain et doit donc être ajoutée au dénominateur- et la déformation liée à l'insufflation du volume courant qui se fait à partir du volume pulmonaire de fin d'expiration et pour laquelle le recrutement-dérecrutement intra volume courant est difficile à apprécier. En pratique, le strain induit par les variations de PEP (Étude 2 et [71]) et le strain induit par l'insufflation du volume courant [106] peuvent être calculés mais ne sont pas superposables.

L'utilisation du volume pulmonaire de fin d'expiration pour réaliser des mesures de strain a deux avantages selon nous : premièrement ne pas mesurer la CRF (réalisation de mesures sans PEP) limite les risques d'hypoxémie et d'altération de la mécanique ventilatoire [81] et surtout de s'affranchir de la déformation due à la PEP. Dans notre étude, nous avons étudié le strain lié à la PEP grâce à l'estimation du recrutement induit par la PEP. L'estimation du recrutement, sous réserve d'éliminer les mesures erronées, était bien corrélée à la mesure du recrutement réalisé sur les courbes pression - volume. La méthode d'évaluation du

recrutement que nous proposons (brevet), a fortiori si elle est automatisée, offrirait la perspective d'une ventilation adaptée à cet objectif mais nécessite d'être testée à plus grande échelle.

Revisiter le recrutement induit par les courbes PV

La technique de construction des courbes pression - volume proposée [38, 42, 84, 107] depuis sa description initiale repose sur l'approximation d'une absence de variation de la CRF induite par la PEP. Dans l'étude 2, nous avons vérifié que la CRF calculée ($CRF = EELV - PEP - volume$) n'était pas différente aux deux PEP étudiées. Les phases à PEP élevées et basses ayant été randomisées cet effet a pu être estompé. Une étude récente sur 10 SDRA en utilisant la dilution de l'hélium a montré une variation de la CRF induite par la PEP [108]. La méconnaissance de ce recrutement induit par la PEP mais qui n'est pas mesuré par la technique des courbes pression - volume entraînait selon les auteurs une sous-estimation du recrutement induit par la PEP. Nous avons exploré cette hypothèse de recrutement dans la CRF dans une étude mono-centrique sur 14 SDRA modérés et sévères ($PaO_2/FiO_2 = 98$ [74 ; 143]) en utilisant deux niveaux de PEP comparables à ceux d'*Express* [13] mais en ajoutant un troisième temps correspondant à un retour à PEP basse (*distension minimale*) afin de déterminer si le recrutement hypothétique obtenu dans la CRF persistait au retour à la PEP initiale.

Les premières analyses confirment les données de l'étude 2 : les variations de volumes $\Delta PEP - volume$ et $\Delta EELV$ induites par l'augmentation de PEP n'étaient pas statistiquement différentes. De même, le volume recruté mesuré sur les courbes pression - volume n'était pas différent que les courbes soient construites à partir du PEP-volume ou du EELV. En revanche, lors de la troisième phase, (retour à PEP basse), alors que le PEP-volume revenait à son niveau antérieur, l'EELV était plus élevé indiquant un recrutement persistant dans la CRF. Le volume recruté persistant au retour à PEP basse représentait environ 25% (73mL [43 ; 94]) du recrutement généré par l'augmentation de PEP. Alors que le dérecrutement induit par des baisses de PEP devrait être instantané [91], ici, la mesure était réalisée environ 10 minutes après le retour à la PEP initiale laissant supposer un recrutement durable de nouvelles alvéoles. Même si l'interprétation précise de ces mesures reste difficile, leur disponibilité grâce au volume pulmonaire devrait permettre de revisiter les concepts

physiopathologiques décrits antérieurement en s'affranchissant de certaines approximations.

Conclusion

Dans ce travail, nous avons utilisé une technique de mesure du volume pulmonaire disponible au lit du patient, la seule actuellement automatisée et disponible sur le marché. La première étape de validation dans des conditions « extrêmes » de ventilation (PEP et FiO₂ élevées) a permis d'utiliser la technique au cours du SDRA. Deux aspects classiques ont été abordés, le recrutement par les variations de PEP (étude 2) et les effets du positionnement (étude 3). L'analyse des données, outre l'intérêt potentiel de ces prises en charge simples et non invasives, soulève le problème du « classement » des patients en SDRA. Le mélange de patients de gravités parfois très différentes [13, 76, 88] a pu nuire aux résultats des études cliniques réalisées depuis de nombreuses années. La nouvelle définition du SDRA proposée par l'ESICM, sa validation sur des cohortes importantes [4] les méta-analyses [14, 29] suggérant que les patients les plus graves bénéficieraient d'un traitement plus « agressif » étayent cette idée. L'oxygénation est le témoin le plus facilement accessible de la gravité mais ses variations sont multifactorielles et ne témoignent pas forcément de l'efficacité des manœuvres entreprises [109]. La mesure au lit du patient du volume pulmonaire mérite à notre sens d'être testée. Les mesures rapportées au poids théorique devraient permettre d'évaluer la gravité des patients et de monitorer les actions entreprises. Un travail d'évaluation de la CRF théorique sur une large population, en tenant compte des évolutions des patients pris en charge en réanimation (sédation, ventilation, obésité, position, âge, pathologie pulmonaire antérieure) serait probablement utile.

Références

1. Villar J, Blanco J, Anon JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambros A, Gandia F, Carriedo D, Mosteiro F, Basaldua S, Fernandez RL, Kacmarek RM, (2011) The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 37: 1932-1941
2. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand JA, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F, (2004) Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 30: 51-61
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R, (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 818-824
4. (2012) Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. The ARDS Definition Task Force. *JAMA* 307:doi:10.1001/jama.2012.5669
5. Zambon M, Vincent JL, (2008) Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest* 133: 1120-1127
6. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, Scales DC, Stather DR, Li A, Jones A, Gattas DJ, Hallett D, Tomlinson G, Stewart TE, Ferguson ND, (2009) Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 179: 220-227
7. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, Grenier P, Preteux F, Rouby JJ, (2000) Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med* 26: 857-869
8. Puybasset L, Gusman P, Muller JC, Cluzel P, Coriat P, Rouby JJ, (2000) Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. CT Scan ARDS Study Group. *Adult Respiratory Distress Syndrome. Intensive Care Med* 26: 1215-1227
9. Rouby JJ, Constantin JM, Roberto De A, Girardi C, Zhang M, Lu Q, (2004) Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 101: 228-234
10. Rouby JJ, Puybasset L, Cluzel P, Richecoeur J, Lu Q, Grenier P, (2000) Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition of an ARDS Severity Score. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med* 26: 1046-1056
11. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A, (1998) Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 158: 3-11
12. Thille AW, Richard JC, Maggiore SM, Ranieri VM, Brochard L, (2007) Alveolar recruitment in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: comparison using pressure-volume curve or static compliance. *Anesthesiology* 106: 212-217
13. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L, (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and

- acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299: 646-655
14. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Latini R, Pesenti A, Guerin C, Mancebo J, Curley MA, Fernandez R, Chan MC, Beuret P, Voggenreiter G, Sud M, Tognoni G, Gattinoni L, (2010) Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 36: 585-599
 15. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard JC, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G, (2010) Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 303: 865-873
 16. Dreyfuss D, Saumon G, (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 294-323
 17. Gattinoni L, Pesenti A, (2005) The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 31: 776-784
 18. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, Tallarini F, Cozzi P, Cressoni M, Colombo A, Marini JJ, Gattinoni L, (2008) Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 178: 346-355
 19. Olegard C, Sondergaard S, Houltz E, Lundin S, Stenqvist O, (2005) Estimation of functional residual capacity at the bedside using standard monitoring equipment: a modified nitrogen washout/washin technique requiring a small change of the inspired oxygen fraction. *Anesth Analg* 101: 206-212, table of contents
 20. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD, (2005) Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 353: 1685-1693
 21. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata CV, Kor DJ, Peters SG, Hubmayr RD, Gajic O, (2011) Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 59-66
 22. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J, (2002) Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 443-448
 23. Charron C, Bouferrache K, Caille V, Castro S, Aegerter P, Page B, Jardin F, Vieillard-Baron A, (2011) Routine prone positioning in patients with severe ARDS: feasibility and impact on prognosis. *Intensive Care Med* 37: 785-790
 24. Aboab J, Louis B, Jonson B, Brochard L, (2006) Relation between PaO₂/FIO₂ ratio and FIO₂: a mathematical description. *Intensive Care Med* 32: 1494-1497
 25. Allardet-Servent J, Forel JM, Roch A, Guervilly C, Chiche L, Castanier M, Embriaco N, Gannier M, Papazian L, (2009) FIO₂ and acute respiratory distress syndrome definition during lung protective ventilation. *Crit Care Med* 37: 202-207, e204-206
 26. Villar J, Perez-Mendez L, Lopez J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, Suarez-Sipmann F, Lubillo S, Kacmarek RM, (2007) An early PEEP/FIO₂ trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 795-804

27. Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, Groll R, Kachura JR, Bedard M, Cook DJ, Slutsky AS, Stewart TE, (2000) Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 85-90
28. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Dachraoui F, Ouanes I, Brochard L, (2011) An updated study-level meta-analysis of randomised controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury. *Crit Care* 15: R6
29. Phoenix SI, Paravastu S, Columb M, Vincent JL, Nirmalan M, (2009) Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 110: 1098-1105
30. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB, (1972) Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 51: 2315-2323
31. Hedenstierna G, (1993) The recording of FRC--is it of importance and can it be made simple? *Intensive Care Med* 19: 365-366
32. Rimensberger PC, Bryan AC, (1999) Measurement of functional residual capacity in the critically ill. Relevance for the assessment of respiratory mechanics during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 25: 540-542
33. Sheridan R, (2002) Force or finesse: maintaining functional residual capacity while practicing lung-protective ventilation. *Crit Care Med* 30: 1670-1671
34. Mull RT, (1984) Mass estimates by computed tomography: physical density from CT numbers. *AJR Am J Roentgenol* 143: 1101-1104
35. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R, (1993) Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 269: 2122-2127
36. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F, (1995) Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1807-1814
37. Malbouisson LM, Muller JC, Constantin JM, Lu Q, Puybasset L, Rouby JJ, (2001) Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1444-1450
38. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugego G, (2006) Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354: 1775-1786
39. Bikker IG, Leonhardt S, Reis Miranda D, Bakker J, Gommers D, (2010) Bedside measurement of changes in lung impedance to monitor alveolar ventilation in dependent and non-dependent parts by electrical impedance tomography during a positive end-expiratory pressure trial in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care* 14: R100
40. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Jr., Bohm SH, Amato MB, (2009) Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med* 35: 1132-1137
41. Ranieri VM, Eissa NT, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, Matar N, Milic-Emili J, (1991) Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas

- exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 144: 544-551
42. Jonson B, Richard JC, Straus C, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L, (1999) Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1172-1178
 43. Suter PM, Schlobohm RM, (1974) Determination of functional residual capacity during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 41: 605-607
 44. Patroniti N, Bellani G, Manfio A, Maggioni E, Giuffrida A, Foti G, Pesenti A, (2004) Lung volume in mechanically ventilated patients: measurement by simplified helium dilution compared to quantitative CT scan. *Intensive Care Med* 30: 282-289
 45. Di Marco F, Rota Sperti L, Milan B, Stucchi R, Centanni S, Brochard L, Fumagalli R, (2007) Measurement of functional residual capacity by helium dilution during partial support ventilation: in vitro accuracy and in vivo precision of the method. *Intensive Care Med* 33: 2109-2115
 46. Chiumello D, Cressoni M, Chierichetti M, Tallarini F, Botticelli M, Berto V, Mietto C, Gattinoni L, (2008) Nitrogen washout/washin, helium dilution and computed tomography in the assessment of end expiratory lung volume. *Crit Care* 12: R150
 47. Patroniti N, Saini M, Zanella A, Weismann D, Isgro S, Bellani G, Foti G, Pesenti A, (2008) Measurement of end-expiratory lung volume by oxygen washin-washout in controlled and assisted mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 34: 2235-2240
 48. Heinze H, Eichler W, (2009) Measurements of functional residual capacity during intensive care treatment: the technical aspects and its possible clinical applications. *Acta Anaesthesiol Scand* 53: 1121-1130
 49. Vidal MG, Ruiz Weisser J, Gonzalez F, Toro MA, Loudet C, Balasini C, Canales H, Reina R, Estenssoro E, (2008) Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Crit Care Med* 36: 1823-1831
 50. Galiatsou E, Kostanti E, Svarna E, Kitsakos A, Koulouras V, Efremidis SC, Nakos G, (2006) Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 187-197
 51. Richard JC, Maggiore SM, Mancebo J, Lemaire F, Jonson B, Brochard L, (2006) Effects of vertical positioning on gas exchange and lung volumes in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 32: 1623-1626
 52. Ibanez J, Raurich JM, (1982) Normal values of functional residual capacity in the sitting and supine positions. *Intensive Care Med* 8: 173-177
 53. Roberts CM, MacRae KD, Winning AJ, Adams L, Seed WA, (1991) Reference values and prediction equations for normal lung function in a non-smoking white urban population. *Thorax* 46: 643-650
 54. Bikker IG, van Bommel J, Reis Miranda D, Bakker J, Gommers D, (2008) End-expiratory lung volume during mechanical ventilation: a comparison with reference values and the effect of positive end-expiratory pressure in intensive care unit patients with different lung conditions. *Crit Care* 12: R145
 55. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE, (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2: 319-323

56. Richard JC, Maggiore SM, Jonson B, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L, (2001) Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1609-1613
57. Cereda M, Foti G, Musch G, Sparacino ME, Pesenti A, (1996) Positive end-expiratory pressure prevents the loss of respiratory compliance during low tidal volume ventilation in acute lung injury patients. *Chest* 109: 480-485
58. Richard JC, Brochard L, Vandelet P, Breton L, Maggiore SM, Jonson B, Clabault K, Leroy J, Bonmarchand G, (2003) Respective effects of end-expiratory and end-inspiratory pressures on alveolar recruitment in acute lung injury. *Crit Care Med* 31: 89-92
59. Rothen HU, Neumann P, Berglund JE, Valtysson J, Magnusson A, Hedenstierna G, (1999) Dynamics of re-expansion of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 82: 551-556
60. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G, (1995) Reexpansion of atelectasis during general anaesthesia may have a prolonged effect. *Acta Anaesthesiol Scand* 39: 118-125
61. Foti G, Cereda M, Sparacino ME, De Marchi L, Villa F, Pesenti A, (2000) Effects of periodic lung recruitment maneuvers on gas exchange and respiratory mechanics in mechanically ventilated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients. *Intensive Care Med* 26: 501-507
62. Arnal JM, Paquet J, Wysocki M, Demory D, Donati S, Granier I, Corno G, Durand-Gasselini J, (2011) Optimal duration of a sustained inflation recruitment maneuver in ARDS patients. *Intensive Care Med* 37: 1588-1594
63. Fan E, Needham DM, Stewart TE, (2005) Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 294: 2889-2896
64. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, Rana R, St Sauver JL, Lymp JF, Afessa B, Hubmayr RD, (2004) Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 32: 1817-1824
65. 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
66. Albaiceta GM, Blanch L, (2011) Beyond volutrauma in ARDS: the critical role of lung tissue deformation. *Crit Care* 15: 304
67. Valenza F, Guglielmi M, Irace M, Porro GA, Sibilla S, Gattinoni L, (2003) Positive end-expiratory pressure delays the progression of lung injury during ventilator strategies involving high airway pressure and lung overdistention. *Crit Care Med* 31: 1993-1998
68. Pinheiro de Oliveira R, Hetzel MP, dos Anjos Silva M, Dallegrave D, Friedman G, (2010) Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease. *Crit Care* 14: R39
69. Halter JM, Steinberg JM, Gatto LA, DiRocco JD, Pavone LA, Schiller HJ, Albert S, Lee HM, Carney D, Nieman GF, (2007) Effect of positive end-expiratory pressure and tidal volume on lung injury induced by alveolar instability. *Crit Care* 11: R20
70. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D, (2003) Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl* 47: 15s-25s

71. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M, Quintel M, Russo SG, Cornejo R, Bugeo G, Carlesso E, Russo R, Caspani L, Gattinoni L, (2010) Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 181: 578-586
72. Tremblay LN, Slutsky AS, (2006) Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med* 32: 24-33
73. Slutsky AS, (1993) Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference. *Chest* 104: 1833-1859
74. (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
75. J.C. Richard CG, S. Leteurtre, F. Leclerc et le groupe d'Experts de la SRLF, (2005) Prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu) - Recommandations d'Experts de la Société de Réanimation de Langue Française. *Réanimation*
76. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE, (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299: 637-645
77. Nieszkowska A, Lu Q, Vieira S, Elman M, Fetita C, Rouby JJ, (2004) Incidence and regional distribution of lung overinflation during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 32: 1496-1503
78. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, Gandini G, Herrmann P, Mascia L, Quintel M, Slutsky AS, Gattinoni L, Ranieri VM, (2007) Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 175: 160-166
79. Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, Bessereau J, Brissy O, Castanier M, Dizier S, Forel JM, Guervilly C, Gariboldi V, Collart F, Michelet P, Perrin G, Charrel R, Papazian L, (2010) Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study. *Intensive Care Med* 36: 1899-1905
80. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, Faggiano C, Quintel M, Gattinoni L, Ranieri VM, (2009) Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology* 111: 826-835
81. Albaiceta GM, Taboada F, Parra D, Luyando LH, Calvo J, Menendez R, Otero J, (2004) Tomographic study of the inflection points of the pressure-volume curve in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 1066-1072
82. Albaiceta GM, Luyando LH, Parra D, Menendez R, Calvo J, Pedreira PR, Taboada F, (2005) Inspiratory vs. expiratory pressure-volume curves to set end-expiratory pressure in acute lung injury. *Intensive Care Med* 31: 1370-1378
83. Katz JA, Ozanne GM, Zinn SE, Fairley HB, (1981) Time course and mechanisms of lung-volume increase with PEEP in acute pulmonary failure. *Anesthesiology* 54: 9-16
84. Ranieri VM, Giuliani R, Fiore T, Dambrosio M, Milic-Emili J, (1994) Volume-pressure curve of the respiratory system predicts effects of PEEP in ARDS:

- "occlusion" versus "constant flow" technique. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 19-27
85. Grasso S, Fanelli V, Cafarelli A, Anaclerio R, Amabile M, Ancona G, Fiore T, (2005) Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 1002-1008
 86. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, Malacrida R, Di Giulio P, Fumagalli R, Pelosi P, Brazzi L, Latini R, (2001) Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345: 568-573
 87. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, Palmier B, Le QV, Sirodot M, Rosselli S, Cadiergue V, Sainty JM, Barbe P, Combourieu E, Debatty D, Rouffineau J, Ezingard E, Millet O, Guelon D, Rodriguez L, Martin O, Renault A, Sibille JP, Kaidomar M, (2004) Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 292: 2379-2387
 88. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, Rodriguez F, Garro P, Ricart P, Vallverdu I, Gich I, Castano J, Saura P, Dominguez G, Bonet A, Albert RK, (2006) A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 1233-1239
 89. Marini JJ, (2010) Prone positioning for ARDS: defining the target. *Intensive Care Med* 36: 559-561
 90. Dellamonica J, Lerolle N, Sargentini C, Beduneau G, Di Marco F, Mercat A, Richard JC, Diehl JL, Mancebo J, Rouby JJ, Lu Q, Bernardin G, Brochard L, (2011) PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome. Two methods to estimate alveolar recruitment. *Intensive Care Med* 37: 1595-1604
 91. Maggiore SM, Jonson B, Richard JC, Jaber S, Lemaire F, Brochard L, (2001) Alveolar derecruitment at decremental positive end-expiratory pressure levels in acute lung injury: comparison with the lower inflection point, oxygenation, and compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 795-801
 92. Vieira SR, Puybasset L, Richecoeur J, Lu Q, Cluzel P, Gusman PB, Coriat P, Rouby JJ, (1998) A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1571-1577
 93. Dellamonica J, Lerolle N, Sargentini C, Beduneau G, Di Marco F, Mercat A, Richard JC, Diehl JL, Mancebo J, Rouby JJ, Lu Q, Bernardin G, Brochard L, (2011) Accuracy and precision of end-expiratory lung-volume measurements by automated nitrogen washout/washin technique in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 15: R294
 94. Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V, Le Corre B, Lolom I, Regnier B, Wolff M, Lucet JC, (2010) A multifaceted program to prevent ventilator-associated pneumonia: impact on compliance with preventive measures. *Crit Care Med* 38: 789-796
 95. van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, Joore HC, van Schijndel RJ, van der Tweel I, Ramsay G, Bonten MJ, (2006) Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Crit Care Med* 34: 396-402
 96. Vieillard-Baron A, Charron C, Caille V, Belliard G, Page B, Jardin F, (2007) Prone positioning unloads the right ventricle in severe ARDS. *Chest* 132: 1440-1446

97. Blanch L, Mancebo J, Perez M, Martinez M, Mas A, Betbese AJ, Joseph D, Ballus J, Lucangelo U, Bak E, (1997) Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 23: 1033-1039
98. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi P, Crotti S, Valenza F, Gattinoni L, (1998) Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 387-393
99. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D, (1991) Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 74: 15-23
100. Miller RR, 3rd, Macintyre NR, Hite RD, Truitt JD, Brower RG, Morris AH, (2012) Point: Should Positive End-Expiratory Pressure in Patients With ARDS Be Set on Oxygenation? Yes. *Chest* 141: 1379-1382
101. Mergoni M, Volpi A, Bricchi C, Rossi A, (2001) Lower inflection point and recruitment with PEEP in ventilated patients with acute respiratory failure. *J Appl Physiol* 91: 441-450
102. Grasso S, Stripoli T, De Michele M, Bruno F, Moschetta M, Angelelli G, Munno I, Ruggiero V, Anaclerio R, Cafarelli A, Driessen B, Fiore T, (2007) ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 761-767
103. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, Novack V, Loring SH, (2008) Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 359: 2095-2104
104. Rouby JJ, Lu Q, Goldstein I, (2002) Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1182-1186
105. Rouby JJ, Lu Q, Vieira S, (2003) Pressure/volume curves and lung computed tomography in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J Suppl* 42: 27s-36s
106. Gonzalez-Lopez A, Garcia-Prieto E, Batalla-Solis E, Amado-Rodriguez L, Avello N, Blanch L, Albaiceta GM, (2012) Lung strain and biological response in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 38: 240-247
107. Lu Q, Vieira SR, Richecoeur J, Puybasset L, Kalfon P, Coriat P, Rouby JJ, (1999) A simple automated method for measuring pressure-volume curves during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 275-282
108. Patroniti N, Bellani G, Cortinovis B, Foti G, Maggioni E, Manfio A, Pesenti A, (2010) Role of absolute lung volume to assess alveolar recruitment in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 38: 1300-1307
109. Mekontso Dessap A, Boissier F, Leon R, Carreira S, Campo FR, Lemaire F, Brochard L, (2010) Prevalence and prognosis of shunting across patent foramen ovale during acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 38: 1786-1792