



**HAL**  
open science

# Variations de la capacité résiduelle fonctionnelle chez le prématuré. Interactions avec la ventilation assistée

Guillaume Emeriaud

► **To cite this version:**

Guillaume Emeriaud. Variations de la capacité résiduelle fonctionnelle chez le prématuré. Interactions avec la ventilation assistée. Physiologie [q-bio.TO]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2008. Français. NNT: . tel-00338412

**HAL Id: tel-00338412**

**<https://theses.hal.science/tel-00338412>**

Submitted on 13 Nov 2008

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE GRENOBLE I – JOSEPH FOURIER**

**Ecole Doctorale : Ingénierie Pour La Santé La Cognition Et L'environnement**

**THESE DE DOCTORAT**

**Spécialité : Modélisation des Systèmes Vivants**

Présentée par

**EMERIAUD Guillaume**

**Variations de la capacité résiduelle fonctionnelle  
chez le prématuré.  
Interactions avec la ventilation assistée**

Soutenue le 15 septembre 2008 devant le **Jury suivant:**

Mr Pierre Baconnier	Directeur de thèse
Mr Thierry Debillon	Co-directeur de thèse
Mr Daniel Isabey	Examineur
Mr Patrick Levy	Examineur
Mr Peter Rimensberger	Rapporteur
Mr Laurent Storme	Rapporteur

## Remerciements

Je tiens à remercier particulièrement *Pierre Baconnier* pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant de diriger ce travail et pour son aide précieuse au cours de ces années de thèse. Merci d'avoir pris le temps nécessaire non seulement pour me transmettre des connaissances scientifiques, mais aussi bien souvent pour me montrer qu'il existe de nouveaux angles sous lesquels regarder les choses... J'espère que notre collaboration enrichissante pourra se prolonger.

Je souhaite remercier vivement *Thierry Debillon* pour sa confiance, ses encouragements et le partage de son expérience. Son soutien permanent a rendu possible la réalisation de ce travail parallèlement à mon activité clinique.

Je remercie *Peter Rimensberger* et *Laurent Storme* de me faire l'honneur d'évaluer ce travail en étant rapporteur.

Je remercie enfin *Patrick Levy* et *Daniel Isabey* qui ont accepté de juger ce travail.

Je remercie chaleureusement **André Eberhard**, pour son aide indispensable dans le traitement du signal pléthysmographique, et sa patience pour me transmettre amicalement une fraction de ses connaissances mathématiques.

Je remercie **Gila Benchetrit** pour son accueil au sein de l'équipe PRETA, et pour m'avoir fait bénéficier de son expérience et de sa rigueur tout au long de ce travail.

Je remercie particulièrement **Jacques Lacroix** et **Marisa Tucci**, qui m'ont accueilli avec chaleur à Montréal, m'ont confié la première partie de ce travail de recherche, et m'ont soutenu et encouragé jusqu'à son terme.

Un grand merci à **Jennifer Beck** et **Christer Sinderby**, pour leur confiance, pour m'avoir transmis avec passion une partie de leur grande expérience, et pour leur enseignement des principes de la méthode d'enregistrement de l'EMG diaphragmatique.

Un très grand merci à **Isabelle Wroblewski** et **Armelle Gayot** de m'avoir laissé du temps pour réaliser ce travail ces dernières années. Le travail en réanimation ne s'arrête jamais...et cette thèse est aussi le résultat de votre activité dans le service.

Merci à **Pierre Andrini** et toute l'équipe de réanimation néonatale du CHU de Grenoble, pour leur accueil bienveillant lors des enregistrements.

*à Elisabeth,*  
*à Ericka et Eulalie,*

# Table des matières

<b>Remerciements .....</b>	<b>2</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>5</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>8</b>
<b>Résumé en anglais .....</b>	<b>9</b>
<b>Abréviations .....</b>	<b>10</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>11</b>
<b>Partie 1 - Données de la littérature .....</b>	<b>15</b>
<b>I_ LA CAPACITE RESIDUELLE FONCTIONNELLE CHEZ LE NOUVEAU-NE.....</b>	<b>16</b>
I.1 _Définitions.....	16
I.1.1. Volume de Relaxation du système respiratoire. ....	16
I.1.2. Capacité Résiduelle Fonctionnelle et Volume Pulmonaire de Fin d’Expiration	16
I.1.3. Nouveau-né, prématuré, nourrisson .....	16
I.2_ La CRF en période néonatale.....	17
I.2.1. Etablissement de la CRF après la naissance .....	17
I.2.2. Niveau de CRF.....	17
I.2.3. Maintien actif du niveau de CRF : .....	19
i. Le mode respiratoire .....	19
ii. Diminution du débit expiratoire.....	19
• Freinage expiratoire au niveau laryngé .....	19
• Diminution du débit expiratoire par le maintien d’une activité diaphragmatique .....	20
I.2.4. Équilibre, maintien, ou contrôle ?.....	21
<b>II_ LES VARIATIONS DE LA CRF .....</b>	<b>23</b>
II.1_ Variations du niveau moyen de la CRF.....	23
II.1.1. Impact des évènements physiologiques sur le niveau moyen de la CRF .....	23
II.1.2. Impact de pathologies sur le niveau de la CRF .....	25
II.1.3. Impact de la ventilation assistée sur le niveau de la CRF .....	27
II.2_ Variabilité cycle à cycle .....	34
II.2.1 Variabilité cycle à cycle de la respiration.....	34
II.2.2 Variabilité cycle à cycle de la CRF .....	35

III_ METHODE DE MESURE DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE DIAPHRAGMATIQUE .....	37
IV_ METHODES DE MESURE DES VARIATIONS DE CRF EN PERIODE NEONATALE.....	39
IV.1_ Les différentes méthodes de mesures.....	39
IV.1.1. Méthodes de mesure de la CRF .....	39
IV.1.2. Méthodes de mesure des variations de CRF .....	41
IV.2_ La pléthysmographie respiratoire à variation d'inductance .....	42
IV.2.1. Principes.....	42
IV.2.2. Méthodes d'étalonnage du pléthysmographe à variation d'inductance .....	43
IV.2.3. Utilisation de la pléthysmographie à variation d'inductance pour l'étude des variations de la CRF.....	45
V_ SYNTHESE DES DONNEES CONNUES ET OBJECTIFS DE TRAVAIL .....	47
<b>Partie 2 – Travaux.....</b>	<b>49</b>
I_ ETUDE DE L'ACTIVITE TONIQUE DIAPHRAGMATIQUE CHEZ LE NOURRISSON SOUS VENTILATION MECANIQUE .....	50
Article "Diaphragm electrical activity during expiration in mechanically ventilated infants" .....	57
II_ VALIDATION D'UNE METHODE D'ETALONNAGE DE LA PLETHYSMOGRAPHIE D'INDUCTANCE RESPIRATOIRE CHEZ LE PREMATURE .....	63
Manuscrit "Calibration of respiratory inductance plethysmograph in preterm infants with different respiratory conditions" .....	72
III_ ETUDE DE LA VARIABILITE DE LA CRF CHEZ LE PREMATURE.....	94
<b>Partie 3. Synthèse et conclusions.....</b>	<b>103</b>
<b>Partie 4. Références.....</b>	<b>108</b>
<b>Partie 5. Annexes .....</b>	<b>121</b>
Annexe I_ Article " Prolonged neural expiratory time induced by mechanical ventilation in infants" .....	122

Annexe II\_ Manuscrit " Variability of functional residual capacity in premature infants"  
..... 131

Annexe III\_ Résumés des présentations en congrès internationaux concernant les travaux  
de cette thèse ..... 157



## Résumé

La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), volume pulmonaire en fin d'expiration normale, est un paramètre essentiel des échanges gazeux. Chez le nourrisson, le maintien du niveau de CRF dépend de l'interaction de différents mécanismes, contrairement à l'équilibre passif observé chez l'adulte. Nous avons essayé d'améliorer la compréhension de ces mécanismes. Dans un premier temps, nous avons confirmé la persistance d'une activité tonique du diaphragme jusqu'en fin d'expiration chez des nourrissons intubés. Cette activité augmente en l'absence de pression expiratoire positive, renforçant l'hypothèse de son implication dans le maintien de la CRF. Nous avons ensuite adapté une méthode de pléthysmographie par inductance pour une utilisation chez le prématuré, y compris en présence d'asynchronisme thoraco-abdominal ou d'assistance ventilatoire. Cette méthode a permis de montrer que chez les prématurés, la variabilité de la CRF est élevée, n'est pas purement aléatoire, et contient une part significative d'autocorrélation. En cas de pathologie respiratoire, le profil de variabilité est différent, avec une autocorrélation plus importante. Cela suggère des retours à l'état antérieur plus lents après perturbation du niveau de CRF. Chez les nourrissons sous assistance respiratoire, l'autocorrélation est encore plus élevée.

La caractérisation de la variabilité de la CRF, reflet du degré de liberté du système de contrôle, et la mesure de l'activité tonique du diaphragme, reflet des efforts du nourrisson pour augmenter la CRF, devraient permettre d'améliorer encore la compréhension de la régulation de la CRF, et d'améliorer la prise en charge ventilatoire de ces patients.

**Mots-clés :** Capacité résiduelle fonctionnelle – Diaphragme – Ventilation assistée – Electromyographie – Pléthysmographie d'inductance respiratoire – Série chronologique – Contrôle de la respiration – nourrisson – nouveau-né – prématuré.

Travail réalisé au sein du **laboratoire TIMC – PRETA**, UMR 5525 – Faculté de Médecine de Grenoble, Université Joseph Fourier de Grenoble.

## **Abstract**

### **Variability of functional residual capacity in premature infants.**

#### **Interaction with mechanical ventilation**

Functional residual capacity (FRC), the lung volume at the end of a normal expiration, is a key parameter in gas exchanges. In infants, FRC is actively maintained by different mechanisms, as opposed to the passive equilibrium observed in adults. In the present work, we tried to increase the understanding of FRC regulation. We first established a method to quantify diaphragm electrical activity during expiration. We then confirm the persistence of tonic diaphragmatic activity until the end of expiration in intubated infants. This tonic activity rises in absence of positive expiratory pressure, suggesting a role in FRC control. Secondly, we have adapted a respiratory inductive plethysmographic method for its use in infants, even in presence of thoraco-abdominal asynchrony or ventilatory assist. Using this method, we have shown that in premature infants, FRC variability is high, non-random, and contains significant autocorrelation. In patients with respiratory distress, a different variability pattern was observed, with a higher and prolonged autocorrelation. This pattern suggests that FRC returns to baseline more slowly after a perturbation in these patients. In patients under assisted ventilation, autocorrelation was even higher and more prolonged.

Characterization of FRC variability, which probably reflects the degrees of freedom of the regulation system, and tonic diaphragmatic activity quantification, which probably illustrates the infant's efforts to maintain the FRC level, will probably help us better understand the FRC regulation in infants in different clinical conditions, and to improve the respiratory management of these patients.

**Key-words :** Functional residual capacity – Diaphragm – Mechanical ventilation – Electromyography – Respiratory inductance plethysmography – Time-series analysis – Control of breathing– Premature infant

## Abréviations

AEdi : Activité électrique du diaphragme

CPAP : Pression positive continue des voies aériennes (utilisée habituellement au niveau nasal) (de l'anglais *continuous positive airway pressure*)

CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle

EELV : volume pulmonaire de fin d'expiration (de l'anglais *end expiratory lung volume*)

EMG : Electromyogramme

MAP : Pression moyenne des voies aériennes (de l'anglais *mean airway pressure*)

MMH : Maladie des membranes hyalines

NAVA : Mode de ventilation assistée ajustée sur l'activité EMG du diaphragme (de l'anglais *neurally adjusted ventilatory assist*)

P<sub>VAS</sub> : Pression des voies aériennes supérieures

PEEP : Pression positive de fin d'expiration (*positive end-expiratory pressure*)

P<sub>insp</sub> : Pression inspiratoire

PNT : Pneumotachographe

QDC : Méthode de calibration de pléthysmographie dite *qualitative diagnostic calibration*

RIP : Pléthysmographie respiratoire par inductance (*Respiratory inductive plethysmography*)

SA : semaine d'aménorrhée

TE : Temps expiratoire

TI : Temps inspiratoire

VACI : Ventilation assistée contrôlée intermittente

(équivalent de SIMV: *synchronized inspiratory mechanical ventilation*)

VT : Volume courant (*tidal volume*)

ZEEP : PEEP nulle

## **Introduction**

## Introduction

La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) est le volume pulmonaire à la fin d'une expiration normale. En général, chez l'adulte sain, ce volume constitue un point d'équilibre entre les forces élastiques qui tendent à rétracter le poumon et les forces opposées à cette rétraction par la rigidité de la cage thoracique. La CRF est un paramètre essentiel des échanges gazeux au cours de l'expiration ; ces échanges nécessitent en effet que l'ensemble des territoires pulmonaires restent ouverts jusqu'à la fin de l'expiration. Le maintien d'un niveau optimal de CRF est crucial : si ce niveau est trop élevé, le travail respiratoire augmente car la compliance est plus basse, certains territoires pulmonaires distendus seront mal ventilés et perfusés. A l'inverse, si le niveau de CRF est trop bas, son rôle de réserve d'air pour les échanges gazeux en fin d'expiration est compromis, la fermeture des petites voies aériennes favorise le collapsus de certains territoires pulmonaires, créant un shunt intra-pulmonaire, et le travail respiratoire augmente, la compliance étant également diminuée. En outre, la fermeture en expiration puis la réouverture de certains territoires à chaque cycle peut entraîner des lésions alvéolaires.

Le maintien du niveau de CRF est donc essentiel. Chez l'adulte et le grand enfant, ce contrôle est relativement simple en absence de pathologie. En effet, lors d'une respiration normale, le système respiratoire est totalement au repos à la fin de l'expiration, la CRF égalant le volume de relaxation. A l'inverse, chez le nouveau-né et le nourrisson, la compliance élevée de la cage thoracique oppose peu de résistance aux forces de rétraction pulmonaire qui sont importantes. Le volume de relaxation du système respiratoire est donc très faible. Plusieurs mécanismes sont mis en jeu pour maintenir de façon active la CRF au dessus du volume de relaxation : élévation dynamique de la CRF (par une fréquence respiratoire haute et un temps expiratoire court) (Kosch et al. 1984), freinage expiratoire par contraction laryngée (Kosch et al. 1984) et probablement par maintien d'une activité diaphragmatique tonique. Ce dernier mécanisme reste cependant un sujet de controverse dans la littérature (Reis et al. 1994). Le niveau de CRF chez le nouveau-né et le nourrisson est donc la résultante de mécanismes multiples ayant chacun une variabilité intrinsèque importante, à laquelle s'ajoutent différentes influences extrinsèques physiologiques (sommeil, soupirs, position, alimentation) ou non (pathologie pulmonaire, apnées, ventilation assistée). Il est

probable que la variabilité de la CRF d'un cycle à l'autre soit importante et on peut supposer que cette variabilité est un reflet de cet équilibre respiratoire complexe et fragile.

La variabilité respiratoire a été bien décrite chez l'adulte (Benchetrit et al. 1975; Tobin et al. 1995) puis chez l'enfant (Frey et al. 1998; Al-Hathlol et al. 2000; Cernelc et al. 2002), à propos des paramètres d'amplitude et de durée des cycles respiratoires. Il a ainsi été décrit que les fluctuations de ces paramètres n'étaient pas purement aléatoires, mais qu'une part d'autocorrélation existe dans cette variabilité. Cette autocorrélation illustre le fait que les caractéristiques d'un cycle respiratoire influencent les caractéristiques des cycles suivants, évoquant une « mémoire à court terme » (Benchetrit et al. 1975). La variabilité respiratoire est ainsi décrite comme une caractéristique essentielle de la ventilation normale (Macklem 2002), qui reflète une certaine liberté du système respiratoire permettant de répondre de façon rapide à une perturbation (Benchetrit 2000). Il a ainsi été montré chez l'adulte que des situations pathologiques s'accompagnaient d'une diminution de la variabilité et d'une augmentation de l'autocorrélation (Jubran et al. 1997; Brack et al. 2002), et que ces perturbations pouvaient avoir un caractère pronostique négatif (Wysocki et al. 2006).

A l'inverse d'autres paramètres, la variabilité de la CRF n'a pas été étudiée chez le nouveau-né et le nourrisson. Deux études réalisées chez l'adulte ont montré une variabilité physiologique importante de la CRF ; cependant du fait des éléments décrits plus haut, ces données ne sont pas directement extrapolables au nourrisson. Une meilleure caractérisation de la variabilité de la CRF permettrait de mieux comprendre les mécanismes du contrôle ventilatoire des nouveau-nés, et la façon dont ce contrôle est perturbé par les conditions pathologiques. Ces perturbations peuvent être envisagées de deux façons différentes : les pathologies respiratoires néonatales entraînant souvent une baisse de la CRF, on pourrait supposer que la variabilité de la CRF est majorée, par dépassement des capacités de contrôle. A l'inverse, on peut aussi émettre l'hypothèse que le nouveau-né en détresse respiratoire oriente tous les mécanismes de contrôle de la CRF dans un même objectif de recrutement pulmonaire, diminuant ainsi la variabilité de chaque composante de ce contrôle, et réduisant les fluctuations de CRF. Enfin, il serait important d'évaluer l'impact de la ventilation assistée, qui est fréquemment utilisée pour augmenter le niveau de CRF : limite-t-elle les fluctuations de CRF, permet-elle de restaurer un profil physiologique de variabilité ?

Le travail présenté ici aura deux objectifs principaux. Le premier objectif sera de préciser la place de l'activité tonique diaphragmatique dans le maintien de la CRF. Le

deuxième objectif sera l'étude descriptive de la variabilité du niveau de CRF chez le nouveau-né exempt de détresse respiratoire, et l'étude de la façon dont ce profil est modifié par la pathologie et par la ventilation assistée.

Une revue des données de la littérature permettra de cerner dans une première partie les questions précises à éclaircir concernant ces 2 objectifs. Dans la deuxième partie de ce document seront ensuite présentés les travaux réalisés pour y répondre, suivis d'une synthèse des avancées liées à ce travail et des perspectives qui en découlent.

## **Partie 1 - Données de la littérature**



# **I\_ LA CAPACITE RESIDUELLE FONCTIONNELLE CHEZ LE NOUVEAU-NE**

## **I.1 \_Définitions**

### **I.1.1. Volume de Relaxation du système respiratoire.**

Le volume de relaxation est le volume pulmonaire lorsque le système respiratoire est totalement au repos, la glotte étant ouverte. La force élastique de rétraction du poumon est alors égale à la force opposée par la cage thoracique ; il n'y a pas de contraction du diaphragme ni des muscles respiratoires accessoires.

### **I.1.2. Capacité Résiduelle Fonctionnelle et Volume Pulmonaire de Fin d'Expiration**

La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) représente le volume pulmonaire à la fin de l'expiration lors d'une respiration normale (Wagner et al. 2005).

En physiologie humaine, la CRF est le plus souvent équivalente au volume de relaxation, notamment chez l'adulte et le grand enfant. Cependant, nous verrons plus loin que chez le nouveau-né et le nourrisson, le volume pulmonaire de fin d'expiration (EELV, pour l'anglo-saxon *End Expiratory Lung Volume*) est physiologiquement supérieur au volume de relaxation du système respiratoire lors de la ventilation courante avant l'âge de un an (Colin et al. 1989). L'EELV rejoint le volume de relaxation du système respiratoire seulement au décours d'apnées centrales avec glotte ouverte.

Dans ce contexte, certains auteurs préfèrent ne pas utiliser le terme de CRF (trop apparenté au volume de relaxation) et utilisent plutôt celui d'EELV. Cependant, la définition de la CRF ne distingue pas ces différentes situations (Wagner et al. 2005) et nous utiliserons donc préférentiellement dans la suite de ce travail le terme de CRF.

### **I.1.3. Nouveau-né, prématuré, nourrisson**

Un nouveau-né est un enfant de moins de 28 jours (période néonatale). Le nourrisson est un enfant de plus de 28 jours et de moins de 2 ans. Il faut noter que le terme anglo-saxon pour nourrisson (*infant*) n'est pas strictement équivalent puisqu'il est utilisé seulement jusqu'à 1 an.

Le terme normal d'une grossesse est de 41,5 semaines d'aménorrhée (SA). Un nouveau-né est prématuré si son terme de naissance est inférieur à 37 SA, et extrême-prématuré si son terme est inférieur à 28 SA.

## **I.2\_La CRF en période néonatale**

### **I.2.1. Etablissement de la CRF après la naissance**

Durant la période fœtale, les poumons sont emplis de liquide pulmonaire, sécrété par les cellules alvéolaires de façon continue. Après la naissance, il est indispensable pour les échanges gazeux que ce liquide soit éliminé et qu'une capacité résiduelle fonctionnelle soit constituée. Différents mécanismes permettent l'élimination du liquide pulmonaire : le débit de sa production est freiné en fin de grossesse, une partie du liquide est expulsé lors de la compression thoracique qui survient lors de l'accouchement, puis le liquide restant est progressivement refoulé des voies aériennes vers l'espace interstitiel, d'où il est résorbé par le système lymphatique dans les heures suivant la naissance (Donato 2001; Viard et al. 2007). Parallèlement, les premiers cris engendrent une pression pleurale fortement négative qui entraîne l'entrée d'air jusque dans les alvéoles, prenant la place du liquide pulmonaire. La présence de surfactant permet de diminuer les forces de tension de surface au sein des alvéoles et favorise leur ouverture et la création de la CRF.

### **I.2.2. Niveau de CRF**

Après la première année de vie, le volume pulmonaire de fin d'expiration correspond généralement au volume de relaxation, point d'équilibre entre les forces élastiques qui tendent à rétracter le poumon et les forces opposées à cette rétraction par la rigidité de la cage thoracique.

La CRF reflète donc le maintien en ouverture des territoires pulmonaires en fin d'expiration. Cette ouverture est indispensable pour la réalisation optimale des échanges gazeux au cours de l'expiration. Elle joue en effet le rôle de réserve d'air, avec laquelle continuent à s'effectuer les échanges gazeux avec le sang des capillaires jusqu'à la fin de l'expiration. Lorsque le niveau de CRF est trop bas, cette réserve d'air est faible, la

diminution de la pression alvéolaire en oxygène et l'augmentation du taux de CO<sub>2</sub> dans l'alvéole sont accélérées, diminuant la qualité des échanges gazeux en fin d'expiration (Sarnaik 2007). En outre, un niveau insuffisant de CRF favorise la fermeture des petites voies aériennes, qui augmente le risque de collapsus de certains territoires pulmonaires, qui sont alors perfusés mais non ventilés, entraînant un shunt intra-pulmonaire. Par ailleurs, le niveau de CRF influence également le travail respiratoire (Sarnaik 2007). Lorsque la CRF est trop élevée, certains territoires pulmonaires vont se distendre, et la compliance pulmonaire va diminuer, augmentant le travail respiratoire. A l'inverse, lorsque la CRF diminue trop, la compliance des zones pulmonaires mal aérées étant plus basse, le travail respiratoire va également augmenter. En outre, la fermeture en expiration puis la réouverture de certains territoires à chaque cycle peut générer des lésions alvéolaires (Dreyfuss et al. 1998).

A l'inverse de l'adulte et du grand enfant, les nouveau-nés et les nourrissons (au moins la première année) respirent avec un niveau de CRF supérieur au volume pulmonaire de relaxation. Ce maintien d'un volume pulmonaire relativement haut a été démontré dans les années 80, notamment par l'équipe de Kosh et Stark au moyen d'enregistrements respiratoires par pléthysmographie d'inductance (Kosch et al. 1984; Stark et al. 1987). En estimant le niveau du volume de relaxation au cours d'épisodes d'apnées non-obstructives, ces auteurs ont estimé que le niveau moyen de CRF lors de la respiration normale était supérieur au volume de relaxation, avec des différences de l'ordre de 10 à 15 ml en fonction de la position et du stade de sommeil.

L'importance du maintien de la CRF au dessus du volume de relaxation chez le nouveau-né et le nourrisson s'explique notamment par le fait qu'à cet âge, le volume de relaxation est particulièrement bas par rapport à celui de l'adulte (Stark et al. 1987). En effet, la compliance pulmonaire des nouveau-nés est basse et les forces de rétraction passives sont importantes. A l'inverse, la cage thoracique non rigidifiée a une compliance élevée et offre peu de résistance à ces forces de rétraction. Il est donc crucial pour le nouveau-né d'élever sa CRF de façon active.

La CRF rejoint le niveau du volume de relaxation après l'âge de 1 an chez la plupart des nourrissons, un peu plus tôt pour certains, mais toujours après 6 mois (Colin et al. 1989).

### I.2.3. Maintien actif du niveau de CRF :

Plusieurs mécanismes sont mis en jeu dans le maintien d'un haut niveau de CRF par les nouveau-nés et les nourrissons :

#### i. Le mode respiratoire

Les nouveau-nés et les nourrissons ont une fréquence respiratoire élevée et un temps expiratoire relativement court. Un nouveau cycle inspiratoire peut donc intervenir avant une diminution trop importante du volume pulmonaire. Plusieurs études ont montré que cette hyperinflation dynamique participe au maintien de la CRF (Griffiths et al. 1983; Kosch et al. 1984; Mortola 1984). La décroissance exponentielle du volume pulmonaire au cours de l'expiration est décrite à partir de mesures expérimentales de la compliance respiratoire, de la constante de temps expiratoire  $\tau$ , et du temps expiratoire  $T_E$  chez des chiots et des nourrissons (Griffiths et al. 1983), selon l'équation :

$$V_{T_E} = V_0 \cdot e^{-\frac{T_E}{\tau}}$$

Il a ainsi été montré que l'hyperinflation dynamique ne pouvait expliquer qu'une partie (proche de 3 % du volume de relaxation) de l'élévation active de la CRF (Griffiths et al. 1983).

#### ii. Diminution du débit expiratoire

La présence d'une diminution du débit expiratoire a été mise en évidence chez les nouveau-nés et les nourrissons (Kosch et al. 1984; Mortola 1984; Kosch et al. 1988). Ce freinage peut se situer à deux niveaux :

- **Freinage expiratoire au niveau laryngé**

Les nouveau-nés exercent un freinage expiratoire en rétrécissant l'ouverture laryngée durant l'expiration. Kosch (Kosch et al. 1988) a notamment enregistré l'activité EMG des muscles crico-aryténoïdes postérieurs (dont la contraction augmente l'ouverture de la filière laryngée) chez des nouveau-nés. Il a ainsi mis en évidence au cours de certains cycles respiratoires une diminution de l'activité des muscles crico-aryténoïdes postérieurs, associée à un freinage du débit expiratoire (mesuré par pneumotachographie) (Kosch et al. 1988). L'utilisation de ce freinage est augmentée en présence d'une difficulté respiratoire, ce qui

peut entraîner un geignement expiratoire du nouveau-né, un des signes cliniques de la détresse respiratoire néonatale.

Par contre, il est évident que ce mécanisme ne peut plus être mis en jeu après une intubation trachéale.

- **Diminution du débit expiratoire par le maintien d'une activité diaphragmatique**

Le diaphragme est le principal muscle respiratoire. Son action est uniquement inspiratoire : sa contraction, commandée par l'activation du nerf phrénique, entraîne une augmentation de volume de la cavité thoracique par abaissement des coupoles diaphragmatiques en direction de l'abdomen, ainsi que par horizontalisation des dernières côtes. Cette expansion du volume intrathoracique entraîne une dépression dans les voies respiratoires, qui conduit à l'entrée d'air. Au cours de l'expiration, le diaphragme est normalement entièrement relâché.

L'activité essentielle du diaphragme est phasique avec une contraction durant l'inspiration et un relâchement avec un repos des fibres musculaires durant l'expiration. Cependant, plusieurs auteurs ont décrit une activité diaphragmatique persistant au cours de l'expiration chez le nouveau-né à terme ou prématuré (sans détresse respiratoire), suggérant une **activité tonique du diaphragme** (Prechtel et al. 1977; Lopes et al. 1981; Kosch et al. 1984; Stark et al. 1987; Kosch et al. 1988; Eichenwald et al. 1993). Ces auteurs ont donc suggéré que la persistance d'une activité diaphragmatique au cours de l'expiration permettait un ralentissement du débit expiratoire, et donc contribuait au maintien d'un haut niveau de CRF. Lopes a d'ailleurs établi une corrélation entre les changements d'activité tonique diaphragmatique et les changements de CRF (Lopes et al. 1981). La diminution de débit expiratoire par l'activité tonique diaphragmatique suit un profil différent du freinage laryngé, avec un ralentissement observé dès le début de l'expiration, avec diminution du débit expiratoire maximal (Kosch et al. 1984; Kosch et al. 1988). Il est probable que l'effet mécanique de l'activité tonique du diaphragme ne soit pas un simple freinage résistif, mais corresponde à une modification des propriétés élastiques pariétales (diminution de la compliance), augmentant l'opposition aux forces de rétraction pulmonaire.

Néanmoins, dans ces études, l'activité tonique était généralement enregistrée au moyen d'électrodes de surface, ce qui peut laisser craindre une contamination électromyographique par l'activité musculaire pariétale abdominale ou thoracique. Cette

hypothèse a notamment été suggérée par Reis (Reis et al. 1994) qui retrouvait une activité tonique sur des enregistrements EMG réalisés avec des électrodes de surface, alors que cette activité n'était pas mise en évidence sur les enregistrements avec électrodes œsophagiennes. Les enregistrements EMG par voie œsophagienne étaient réalisés dans cette étude au moyen d'une seule paire d'électrodes. Or, le diaphragme est très mobile au cours de la ventilation de l'enfant (Laing et al. 1988) et ces mouvements peuvent altérer l'enregistrement quantitatif de l'activité EMG si la distance muscle-électrodes n'est pas contrôlée (Beck et al. 1995; Beck et al. 1996). Il est donc difficile de conclure si l'absence d'activité tonique observée par Reis correspond à une réelle absence d'activité ou à une perte de signal EMG au cours de l'expiration.

En outre, aucune étude n'a été réalisée chez des enfants intubés et/ou ventilés artificiellement, situations qui perturbent les autres mécanismes de contrôle de la CRF.

La présence et le rôle de l'activité tonique diaphragmatique restent donc un sujet de controverse dans la littérature. Des enregistrements réalisés par voie œsophagienne permettraient d'améliorer les connaissances dans ce domaine, si la technique de mesure est standardisée et permet notamment de contrôler la distance muscle-électrode.

#### **I.2.4. Équilibre, maintien, ou contrôle ?**

Nous avons vu plus haut que le niveau de CRF n'est pas le résultat d'un simple équilibre passif entre les forces élastiques de rétraction du poumon et les forces opposées par la rigidité de la cage thoracique. Le maintien actif du niveau moyen de CRF à un niveau supérieur au volume de relaxation peut laisser supposer qu'il existe un contrôle de la CRF.

Un système de contrôle de la CRF suppose la présence de 4 composantes : (i) un système de « mesure » du niveau de CRF, (ii) la notion d'un niveau normal de CRF, ou « cible » à atteindre, (iii) un système permettant la comparaison entre le niveau réel de la CRF et la cible à atteindre, et (iv) des mécanismes effecteurs permettant de modifier le niveau de CRF.

Les afférences vagues des récepteurs pulmonaires à l'étirement d'adaptation rapide ou lente (Bruce 1996), mais aussi les récepteurs présents au niveau des voies aériennes hautes et les chémorécepteurs pourraient être considérés comme le système permettant la mesure du niveau de CRF. Nous avons décrit plus haut plusieurs mécanismes qui permettent de modifier le niveau de CRF. Par contre, il n'existe pas de donnée permettant de suggérer la présence d'un système de comparaison, ni qu'il existe une notion de valeur cible de CRF.

L'existence d'un système de contrôle de la CRF est donc possible, mais pas certaine. On peut par exemple envisager que les différents mécanismes effecteurs décrits plus haut sont mis en jeu sur un mode réflexe, et non dans le cadre d'un réel contrôle. Nous parlerons donc dans la suite de ce travail plutôt du *maintien* de la CRF que de son *contrôle*.

## **II\_ LES VARIATIONS DE LA CRF**

Nous avons vu que le maintien actif d'un niveau de CRF supérieur au volume de relaxation est nécessaire. Cependant, ce maintien de la CRF peut être perturbé par des événements physiologiques, certaines situations pathologiques, ou certains traitements. Ces effets ont été assez largement étudiés et feront l'objet de la première partie de ce chapitre. La variabilité de la CRF, et notamment ses fluctuations cycle à cycle, sont par contre moins connues. Nous rapporterons dans la deuxième partie de ce chapitre les études concernant la variabilité ventilatoire en général, et de la CRF en particulier.

### **II.1\_ Variations du niveau moyen de la CRF**

#### **II.1.1. Impact des événements physiologiques sur le niveau moyen de la CRF**

##### i. Influence du sommeil

Au cours des différents stades de sommeil, le mode respiratoire des nouveau-nés est modifié. La respiration est plus irrégulière dans le sommeil REM (rapid eye movement) (Haddad et al. 1982; Moriette et al. 1983). La CRF est plus basse lors des épisodes d'asynchronisme thoraco-abdominal (Walti et al. 1986), et ces épisodes sont plus fréquents dans le sommeil actif (Moriette et al. 1983). Cependant, il n'a pas été retrouvé de différence significative de niveau de CRF entre les différentes phases de sommeil (Haddad et al. 1982; Moriette et al. 1983; Walti et al. 1986; Beardsmore et al. 1989; Stokes et al. 1989).

##### ii. Influence de la position

Dans l'étude de Bhat, la CRF mesurée après 3 heures d'installation en position ventrale était plus élevée qu'en position dorsale, chez des nourrissons oxygènodépendants à l'âge post-conceptionnel de 35 SA (Bhat et al. 2003). L'augmentation de la CRF s'accompagnait d'une amélioration de l'oxygénation. Cependant, ces effets n'étaient pas retrouvés dans le groupe des nourrissons non-oxygènodépendants (Bhat et al. 2003). Kassim a retrouvé des résultats similaires dans une série de 41 nouveau-nés prématurés, qui présentaient une augmentation



significative de la CRF en position ventrale, et une amélioration de l'oxygénation chez les nourrissons oxygène-dépendants (Kassim et al. 2007).

Cependant, le bénéfice de la position ventrale n'est pas retrouvé dans toutes les études. Aiton (Aiton et al. 1996) en 1996 n'a pas retrouvé de différence de CRF selon la position chez 12 nouveau-né à terme. Le temps passé dans la position étudiée avant la mesure (environ 10 minutes, contre 1 à 3 heures dans les études de Kassim et Bhat) n'était peut-être pas suffisant pour obtenir un effet sur la CRF, suggérant une dynamique relativement lente du recrutement pulmonaire. Dans l'étude de Numa, aucun effet significatif du décubitus ventral sur la CRF n'était retrouvé non plus (Numa et al. 1997), mais cette étude était réalisée chez des nourrissons plus âgés et surtout intubés et sous ventilation assistée, ce qui entraînait des conditions initiales de CRF fort différentes.

### iii. Soupirs

Les nouveau-nés présentent des soupirs relativement fréquents, au cours desquels le volume courant augmente fortement (Davis et al. 1994). La participation de ces soupirs au maintien de la CRF a donc été évoquée, dans l'hypothèse où le fort volume inspiré n'était pas immédiatement totalement expiré. Cependant, cet effet n'a pas été confirmé. En étudiant chez 14 prématurés la ventilation (par pneumotachographie) et les variations de pression pleurale (par voie oesophagienne), Davis a pu montrer qu'après un soupir, la compliance pulmonaire augmentait et les résistances diminuaient, mais sans retrouver d'effet sur la CRF (Davis et al. 1994). Les auteurs évoquaient donc plus une redistribution de l'aération pulmonaire (en faveur des territoires auparavant atelectasiés), sans augmentation du volume pulmonaire de fin d'expiration. Dans une autre étude réalisée chez 48 prématurés, Poets confirmait l'absence d'augmentation de la CRF lors des soupirs isolés (Poets et al. 1997). Par contre, lorsque le soupir survenait après une apnée, il s'accompagnait d'un retour de la CRF (qui avait diminué lors de l'apnée) au niveau précédent l'apnée (Poets et al. 1997).

### iv. Impact de l'alimentation

Les prématurés présentent parfois une aggravation de l'oxygène-dépendance au décours de l'alimentation par sonde naso-gastrique (Krauss et al. 1978). Dans ce contexte, l'effet de l'alimentation sur la CRF a été étudié depuis longtemps, avec des résultats discordants : CRF abaissée (Pitcher-Wilmott et al. 1979) ou non modifiée (Krauss et al. 1978) au décours de l'alimentation. Plus récemment, des mesures répétées de la CRF (par méthode de dilution des gaz) au décours d'une alimentation par sonde chez 16 nourrissons prématurés n'ont retrouvé

aucune modification de la CRF, que ce soit lors d'alimentation continue ou discontinuée (Brar et al. 2001).

## **II.1.2. Impact de pathologies sur le niveau de la CRF**

Deux situations pathologiques néonatales entraînent des modifications de la CRF relativement bien étudiées dans la littérature : la maladie des membranes hyalines et les apnées du prématuré. Ces modifications ont un retentissement clinique important, qui illustre bien l'importance du maintien de la CRF en période néonatale.

### i. Maladie des membranes hyalines

En période néonatale, la maladie des membranes hyalines (MMH) est très fréquente chez les prématurés : en l'absence de prophylaxie, son incidence peut atteindre 80 % en cas d'extrême prématurité. Sur le plan physiopathologique, l'élément causal fondamental est le déficit en surfactant. Le surfactant est en effet normalement produit par les pneumocytes de type II à partir de 22 SA, mais sa production est surtout efficace après 35 SA. Lors d'une naissance prématurée, le déficit en surfactant se traduit par un défaut d'ouverture des alvéoles et la survenue d'atélectasies de certains territoires pulmonaires. La diminution de la CRF au cours de la MMH est largement établie depuis les années 70 (Shepard et al. 1968; Tori et al. 1973). Le niveau de CRF est également corrélé à la gravité de la maladie : les enfants ayant une CRF plus basse (mesurée par la méthode de dilution de gaz) nécessitent une ventilation plus agressive et prolongée, une oxygénothérapie plus importante, et nécessitent plus de traitement par surfactant (Richardson et al. 1980; Dimitriou et al. 1996).

Les progrès dans la prise en charge de cette pathologie ont modifié peu à peu ses caractéristiques. Tout d'abord, une grande majorité de ces patients bénéficient d'une administration trachéale de surfactant. Ce traitement a transformé l'évolution clinique de cette pathologie (Hallman et al. 1985; Merritt et al. 1986): diminution de la mortalité, des complications respiratoires et de la durée d'hospitalisation. Sur le plan physiopathologique, après administration de surfactant, la compliance pulmonaire s'améliore et la CRF augmente par rapport à l'état basal (Dimitriou et al. 1997; Dinger et al. 2002), mais ces études ne comportaient pas de groupe contrôle. Kavvadia a également mis en évidence une augmentation de la CRF après administration de surfactant, mais sans atteindre le niveau

retrouvé chez des patients de même âge gestationnel sans pathologie respiratoire (Kavvadia et al. 1999). L'augmentation de la CRF semble se faire par la stabilisation des alvéoles déjà ouvertes et par recrutement de zones pulmonaires atelectasiées, mais il existe probablement également une part de surdistension des zones ventilées, suggérée par l'absence d'amélioration de la compliance spécifique (rapport compliance/CRF) (Dimitriou et al. 1997; Dinger et al. 2002).

La ventilation artificielle fait également partie des possibilités thérapeutiques de ces nouveau-nés, permettant également d'améliorer la CRF (da Silva et al. 1994; Dimitriou et al. 1999; Dinger et al. 2001). Lorsqu'elle est associée à un traitement par surfactant, ces 2 traitements sont synergiques et il y a un risque important de créer une surdistension (da Silva et al. 1994; Dimitriou et al. 1999; Dinger et al. 2001; Alegria et al. 2006).

La corticothérapie anténatale est utilisée en prévention pour accélérer la maturation pulmonaire et diminuer la gravité de la maladie (Roberts et al. 2006). Les nouveau-nés ayant bénéficié de ce traitement semblent également avoir une CRF plus élevée et une meilleure compliance pulmonaire que des nouveau-nés sans prophylaxie (McEvoy et al. 2001), cependant ce résultat a été obtenu dans une étude non randomisée.

Il faut noter que l'ensemble de ces études sont basées sur des mesures de CRF par la méthode de dilution des gaz, qui nécessite un équilibre sur plusieurs cycles respiratoires. Les modifications observées sont donc des variations du niveau moyen de la CRF. Ces études n'apportent pas d'information sur la variabilité cycle à cycle de la CRF en cas de MMH.

## ii. Apnées de la prématurité.

Les apnées de la prématurité sont généralement définies comme une pause respiratoire de plus de 20 secondes, voire plus brève si elle s'accompagne de bradycardie, désaturation ou changement de tonus (Menendez 1996). Ces phénomènes sont d'autant plus fréquents que la prématurité est sévère. Plus de 50 % des nouveau-nés de poids de naissance inférieur à 1500 g présentent des apnées nécessitant une intervention thérapeutique (Menendez 1996). Un contrôle anormal de la respiration par immaturité du tronc cérébral est le plus souvent évoqué pour expliquer ces apnées : le système réticulé ne recevrait pas assez d'informations afférentes des récepteurs périphériques tant que les connections dendritiques et synaptiques ne sont pas assez nombreuses (Martin et al. 1986; Menendez 1996). D'autres facteurs interviennent en contribuant à la diminution des efforts inspiratoires observée au cours des apnées : la diminution des réflexes de protection des voies aériennes, la fatigue

diaphragmatique, la compliance importante de la cage thoracique (Menendez 1996). Par ailleurs, la sensibilité des centres respiratoires au CO<sub>2</sub> est diminuée, favorisant l'hypoventilation alvéolaire (Martin et al. 1986). En outre, une part obstructive est fréquemment associée, par collapsus pharyngé ou laryngé causé par la négativation inspiratoire de la pression des voies aériennes supérieures. Ce collapsus est favorisé par la flexion cervicale, ou par des épisodes de laryngospasme consécutifs à des régurgitations acides (Thach et al. 1979; Henderson-Smart et al. 1986).

Les variations de CRF au cours des apnées ont été assez largement étudiées. Lopes a décrit dès 1981 deux types de comportement lors des apnées en fonction du stade de sommeil, à partir d'enregistrement du volume respiratoire par magnétométrie. A partir de l'observation de 98 épisodes (chez 8 prématurés étudiés au terme post-conceptionnel de 41 SA), il a pu être décrit une diminution de la CRF (correspondant à 47% du volume courant) lorsque l'apnée survenait dans le sommeil calme, alors qu'il n'y avait pas de diminution significative lors des apnées dans le sommeil REM (Lopes et al. 1981). Ces résultats ont été confirmés par Stark chez 8 prématurés de 32 SA, au moyen d'enregistrement par pléthysmographie d'inductance (Stark et al. 1987). Plus récemment, Poets a décrit chez 48 nourrissons (explorés au terme post-conceptionnel de 36 SA) que la CRF (mesurée par méthode de dilution de gaz) était significativement plus basse dans les minutes suivant une apnée par rapport à l'état de base (20 versus 24 ml/kg,  $p < 0.05$ ) (Poets et al. 1997). En outre, il existait une corrélation négative significative entre la CRF et la rapidité de survenue d'une désaturation, illustrant l'importance du maintien de la CRF chez le nouveau-né (Poets et al. 1997).

### **II.1.3. Impact de la ventilation assistée sur le niveau de la CRF**

La ventilation assistée peut influencer le niveau de la CRF des nouveau-nés et des nourrissons d'une part du fait de la présence d'une sonde d'intubation, et d'autre part du fait des effets propres de la ventilation assistée.

#### i. Effets liés à la sonde d'intubation

Le premier effet lié à la présence d'une sonde d'intubation trachéale est la suppression du contrôle du débit expiratoire au niveau laryngé. En effet, la sonde passe entre les cordes

vocales, et celles-ci ne peuvent plus se refermer pour augmenter les résistances expiratoires. On peut donc considérer que la simple présence d'une sonde d'intubation diminue les capacités du nourrisson à contrôler sa CRF, et que celui-ci devra mettre en jeu les autres mécanismes de manière plus importante.

Cependant, les sondes utilisées sont de petit calibre (diamètre interne de 2,5 – 3 mm) et entraînent des résistances. Ces résistances sont d'autant plus grandes que le diamètre est petit, que la longueur de la sonde est importante, et que le débit est important (Perez Fontan et al. 1985; Oca et al. 2002).

Ainsi, il a été montré au cours du retrait de sonde d'intubation chez des nourrissons que les résistances et le travail respiratoires étaient plus importants avant l'extubation qu'après (LeSouef et al. 1984). Cependant, ces nourrissons étaient en ventilation spontanée sans assistance respiratoire, ce qui n'est pas recommandé du fait des résistances importantes.

A l'inverse, il faut noter que si le contrôle des voies aériennes supérieures est déficitaire, par exemple lors d'une sédation ou lors d'apnées obstructives, les résistances des voies aériennes supérieures sont alors également élevées et le travail respiratoire peut être diminué par la mise en place d'une sonde d'intubation (Keidan et al. 2000).

Globalement, si l'on peut dire que la sonde d'intubation perturbe les mécanismes de maintien de la CRF, il reste difficile d'en prédire l'effet sur le niveau de CRF chez un nourrisson donné puisque certains éléments tendent à abaisser ce niveau (suppression du freinage expiratoire laryngé, augmentation du travail inspiratoire si le diamètre de la sonde est étroit) alors que d'autres tendent à l'élever (résistances expiratoires, diminution du travail inspiratoire par suppression des résistances générées normalement par les voies aériennes supérieures). En outre, ces effets ne sont pas dissociables, dans la pratique, des perturbations liées à l'assistance respiratoire.

## ii. Influence des différents paramètres de l'assistance ventilatoire

Il est généralement admis que l'assistance ventilatoire élève globalement le niveau de CRF. Le réglage des temps inspiratoire et expiratoire (et la fréquence résultante) peut théoriquement modifier la CRF, notamment si l'expiration est trop courte, et que l'inspiration suivante débute trop précocement. Ce mécanisme entraîne une hyperinflation dynamique. Cependant, le clinicien doit normalement vérifier l'absence de limitation de l'expiration et régler un TE suffisant pour éviter cette situation.

L'élévation du niveau de CRF est corrélée au niveau de pression moyenne des voies aériennes (MAP). Cette pression est la résultante de 3 facteurs principaux : la pression inspiratoire (P<sub>insp</sub>), le temps inspiratoire (T<sub>i</sub>) et la PEEP. Cependant, l'utilisation des paramètres inspiratoires (P<sub>insp</sub> et T<sub>i</sub>) pour augmenter la MAP expose à un risque important de barotraumatisme et va à l'encontre de la stratégie actuelle de « ventilation protectrice ». En outre, Thome (Thome et al. 1998) a montré chez des prématurés ventilés qu'une augmentation de la MAP au moyen des paramètres inspiratoires n'entraînait pas d'élévation de la CRF, contrairement à une élévation de la MAP créée par une augmentation de PEEP (Thome et al. 1998).

Le paramètre principal influençant le niveau de CRF est donc probablement le niveau de PEEP. La relation CRF-PEEP semble évidente, mais on peut également envisager des situations où cette relation est plus complexe. Par exemple dans les situations de distension pulmonaire, la pression alvéolaire élevée peut entraîner une fermeture précoce des petites voies aériennes, freinant l'expiration et entretenant l'hyperinflation ; l'ajout d'une PEEP dans cette situation peut éviter ce collapsus bronchique et favoriser l'expiration, conduisant à une diminution de la distension et de la CRF (Caramenz et al. 2005). Cet effet « paradoxal » de la PEEP explique probablement une part de l'effet bénéfique de la CPAP nasale observé chez les nourrissons atteints de bronchiolite (Larrar et al. 2006) ou dans certaines situations d'asthme (Kondili et al. 2002; Stather et al. 2005). Il faut cependant préciser que le réglage de la PEEP dans les situations d'asthme reste extrêmement débattu et que certains auteurs suggèrent initialement de ne pas utiliser de PEEP (Ram et al. 2005; Stather et al. 2005).

En période néonatale, l'élévation de la CRF lors d'une augmentation de la PEEP a été bien démontrée, y compris chez des prématurés (Vilstrup et al. 1992; da Silva et al. 1994; Thome et al. 1998; Dimitriou et al. 1999; Dinger et al. 2001). Les variations de CRF après un changement de PEEP se font en 2 temps : on observe un effet modéré dès les premières minutes, puis l'effet se stabilise à son maximum après 10-15 minutes (Vilstrup et al. 1992; Thome et al. 1998). Cette cinétique semble liée à des mécanismes d'action différents : stabilisation des alvéoles déjà ouvertes, puis recrutement progressif de nouveaux territoires précédemment atelectasiés (Suki et al. 2000; Alencar et al. 2002).

Par contre, il est particulièrement difficile chez le nouveau-né de différencier l'effet de recrutement attendu par la PEEP d'un effet indésirable de type surdistension. En effet, plusieurs auteurs ont mis en évidence que dans certains cas, parallèlement à l'augmentation de la CRF, la compliance pulmonaire, le volume courant et le travail respiratoire évoluaient

défavorablement, suggérant une surdistension (Dimitriou et al. 1999; Dinger et al. 2001; Alegria et al. 2006).

Lors d'une assistance respiratoire non invasive, une pression positive continue (CPAP nasale) est fréquemment utilisée en néonatalogie pour améliorer l'oxygénation, diminuer les apnées et le travail respiratoire. L'effet de la CPAP sur la CRF a également été démontré dans cette situation (Courtney et al. 2001; Elgellab et al. 2001), avec une augmentation du niveau de CRF qui peut atteindre 200 % du volume courant moyen lors d'une augmentation de CPAP de 0 à 8 cmH<sub>2</sub>O (Elgellab et al. 2001). Cette élévation de CRF s'accompagne également le plus souvent d'une diminution du travail respiratoire, d'une augmentation du volume courant, d'une amélioration du synchronisme thoraco-abdominal, et d'une diminution de la polypnée (Courtney et al. 2001; Elgellab et al. 2001; Liptsen et al. 2005). En outre, Magnenant a mis en évidence chez des prématurés sous CPAP nasale une augmentation du temps expiratoire et une diminution de l'élévation dynamique de la CRF (Magnenant et al. 2004). Cette étude suggère que l'augmentation du niveau de CRF liée à la CPAP permet de réduire les efforts fournis par les nourrissons pour élever ce volume (Magnenant et al. 2004). Cependant, comme sous ventilation invasive, des effets délétères avec diminution de la compliance et du volume courant ont été rapportés chez certains patients à des niveaux de pression relativement élevés, faisant évoquer une surdistension (Elgellab et al. 2001; Liptsen et al. 2005). La fréquence de cet effet indésirable semble cependant moins élevée qu'en ventilation sur sonde trachéale (Dinger et al. 2001; Elgellab et al. 2001; Liptsen et al. 2005; Alegria et al. 2006).

Il est donc bien établi que le niveau de CRF peut être augmenté par l'adjonction d'une PEEP (en ventilation assistée) ou d'une CPAP nasale. Le niveau de pression permettant d'obtenir une CRF « optimale » n'est pas connu et est probablement individuel. Si les effets sur la CRF des différents paramètres réglables au niveau du respirateur ont été relativement bien étudiés, un élément plus difficile à contrôler va cependant également entrer en jeu : le problème des interactions entre le respirateur et le patient.

### iii. Influence des interactions patient-respirateurs

Nous aborderons ici successivement 2 aspects des interactions patient-respirateurs. Dans un premier temps, nous verrons comment l'insufflation du volume courant par le respirateur perturbe la respiration d'un nouveau-né ou nourrisson, et nous évoquerons

notamment le rôle du réflexe de Hering-Breuer. Ensuite, nous aborderons le problème de l'asynchronisme qui peut exister entre le patient et le respirateur.

- **Impact des cycles assistés et réflexe de Hering-Breuer**

Hering et Breuer (Hering et al. 1868) ont décrit il y a plus d'un siècle sur des animaux nouveau-nés que l'expansion pulmonaire entraînait de façon réflexe une inhibition de l'inspiration et un allongement de l'expiration.

La mise en jeu de ce réflexe a largement été retrouvée dans les études animales (Clark et al. 1972; Knox 1973; Sammon et al. 1993). Il a été montré que la prolongation réflexe de l'expiration pouvait être obtenue par une prolongation de l'inspiration mais aussi par des inflations pulmonaires survenant au cours de la phase expiratoire (Clark et al. 1972; Knox 1973), sauf dans le dernier quartile de l'expiration (Knox 1973). La présence de ce réflexe a également été démontrée depuis de nombreuses années chez le nouveau-né (Cross et al. 1960; Bodegard et al. 1969) puis chez le nourrisson (Rabbette et al. 1991).

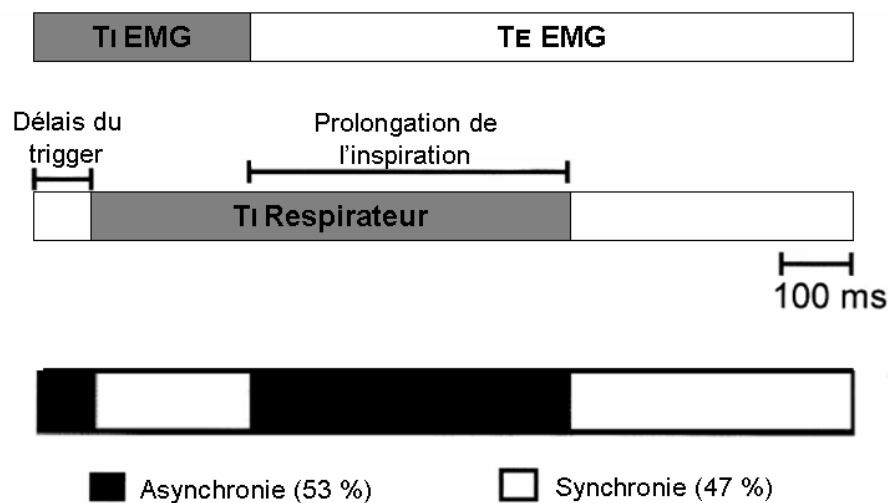
La mise en jeu du réflexe de Hering-Breuer a également été décrite dans une situation inverse : lorsque le volume pulmonaire de fin d'expiration est artificiellement réduit, par l'application d'une pression nasale négative continue ou par une distension abdominale, une augmentation de l'activité respiratoire a été observée, chez l'animal (Meessen et al. 1993; D'Angelo et al. 2002) puis chez l'homme adulte sain (Meessen et al. 1994). Ces auteurs suggèrent donc l'implication de ce réflexe à la déflation (Hering-Breuer deflation reflex) dans le maintien de la CRF.

L'étude de l'impact de ces réflexes sur la ventilation assistée est beaucoup plus limitée. La prolongation de l'expiration a été observée au décours des insufflations artificielles chez des nouveau-nés et des nourrissons (Greenough et al. 1983; Giffin et al. 1996), mais sans étude quantitative. En outre, les études réalisées chez le nouveau-né ou le nourrisson sont basées sur des temps inspiratoire et expiratoire mesurés de façon très indirecte, sur les courbes de pressions des voies aériennes ou oesophagiennes. Or, il a été démontré récemment que les temps respiratoires mesurés de cette façon étaient insuffisamment précis (Parthasarathy et al. 2000). La voie efférente de ce réflexe est le nerf phrénique et il serait beaucoup plus précis de mesurer les temps respiratoires idéalement au niveau du nerf phrénique (ce qui est impossible en condition clinique) ou au niveau de l'activité électrique du diaphragme (au moyen d'un enregistrement EMG).

Nous avons donc participé à la réalisation d'une étude menée chez des nourrissons intubés et sous ventilation assistée, qui évaluait les effets sur la respiration des cycles assistés



(Annexe I) (Beck et al. 2004). Les nourrissons (d'âge moyen de 2.3 mois) étaient sous respirateur en mode VACI, c'est-à-dire avec certains cycles assistés par le respirateur (fréquence de 11 cycles/mn) et certains cycles spontanés non assistés (fréquence spontanée de 73 cycles/mn). Nous avons ainsi pu confirmer que les cycles ventilatoires administrés par le respirateur entraînent une augmentation du temps expiratoire du cycle respiratoire correspondant, correspondant bien à la réponse expiratoire du réflexe de Hering-Breuer. Cette réponse est limitée à un cycle, et le cycle respiratoire suivant le cycle assisté reprend un profil identique au cycle précédant le cycle assisté. Par contre, il n'a pas pu être montré de modification de la phase inspiratoire du cycle (ni en durée, ni en puissance), ce qui va à l'encontre de l'hypothèse selon laquelle le diaphragme serait au repos lors des cycles avec assistance obligatoire. De même, cette étude a permis de confirmer un asynchronisme majeur entre les cycles respiratoires mesurés par l'activité diaphragmatique et les cycles du respirateur. Le temps moyen (illustré dans la figure 1) où la commande du patient (mesurée par l'EMG diaphragmatique) était inverse à l'action du respirateur atteignait ainsi 53 % (Beck et al. 2004).



*Figure 1* : Schématisation de l'interaction patient-respirateur au cours des cycles ventilatoires imposés par le respirateur (n=14). Les deux rectangles du haut reflètent les temps inspiratoires et expiratoires mesurés sur l'EMG diaphragmatique (en haut, reflet de la commande du patient), et au niveau du respirateur (au milieu). Le rectangle inférieur schématise les périodes de synchronie (en blanc) et d'asynchronie (en noir) entre le patient et le respirateur.

Ces résultats confirment donc qu'au moins l'un des facteurs du maintien de la CRF (le temps expiratoire) est perturbé par la ventilation assistée. Les effets de la ventilation assistée ne dépendent donc pas seulement des réglages du respirateur, mais également de l'impact des cycles assistés sur la respiration spontanée du nourrisson. Il est également notable que le temps expiratoire varie de façon extrêmement rapide, puisqu'il est adapté sur une base cycle-à-cycle.

- **Asynchronisme patient-respirateur**

La synchronisation entre la respiration du patient et l'assistance délivrée par le respirateur est un problème étudié depuis longtemps. Les progrès des respirateurs, notamment dans l'évolution des « triggers » ont permis d'améliorer en partie la réponse du respirateur. Cependant, nous avons vu dans l'étude précédente que la comparaison des timings respiratoires spontanés (mesurés par l'EMG diaphragmatique) et du respirateur (mesurés à la pièce en Y) chez les nourrissons ventilés en VACI a permis de confirmer la présence d'un asynchronisme majeur, correspondant en moyenne à plus de la moitié du temps (Figure 1)(Beck et al. 2004). L'importance de l'asynchronisme dans cette étude est probablement en partie liée aux réglages des paramètres des respirateurs, très différents des paramètres spontanés. Cependant, une grande part de l'asynchronisme n'est pas réductible avec ce type de respirateur, car liée aux délais de réponse des triggers.

L'asynchronisme est une des causes probables de la stimulation du réflexe de Hering-Breuer. Cependant, il est également associé à un risque important d'hyperinflation, et notamment de barotraumatisme, de pneumothorax (Greenough et al. 1983), voire d'instabilité ventilatoire dans le temps, avec comme conséquence des fluctuations du débit sanguin cérébral et un risque accru d'hémorragie intra-ventriculaire (Lipscomb et al. 1981).

La relation entre l'asynchronisme et la CRF est complexe. Il a été relativement bien montré chez l'adulte que l'asynchronisme survenait surtout dans les situations d'hyperinflation dynamique, notamment chez les patients porteurs de maladie broncho-pulmonaire obstructive (Chao et al. 1997). En effet, l'hyperinflation dynamique oblige le patient à un effort respiratoire important pour dépasser la PEEP intrinsèque avant même de déclencher le trigger du respirateur (Chao et al. 1997; Ranieri et al. 1997). Cependant, certains auteurs pensent que l'asynchronisme favorise également l'hyperinflation, notamment lorsque l'interruption de l'assistance inspiratoire est trop tardive (Gurevitch et al. 1989). Chez le nourrisson, il n'y a pas à notre connaissance d'étude explorant ce problème. La situation d'asynchronisme par prolongation excessive de l'inspiration est probablement fréquente (Beck et al. 2004) et on peut simplement supposer que le niveau de la CRF en est modifié.

## II.2\_ Variabilité cycle à cycle

### II.2.1 Variabilité cycle à cycle de la respiration

La variabilité de la respiration (en amplitude ou en temps) a été étudiée depuis longtemps et Priban (Priban 1963) a montré dès 1963 que cette variabilité n'était pas uniquement aléatoire. Benchetrit a ensuite mis en évidence chez l'adulte une part d'autorégression dans les variations d'amplitude et de période des cycles respiratoires, c'est-à-dire que les caractéristiques d'un cycle dépendent des caractéristiques du cycle précédent (Benchetrit 1972). Des travaux chez le chat ont permis d'établir que cette influence persistait si le centre respiratoire était isolé de toutes afférences, faisant évoquer le concept de « mémoire à court terme » au sein du centre respiratoire (Benchetrit et al. 1975). Les travaux de l'équipe de Tobin ont confirmé ces données chez l'adulte (Tobin et al. 1995) et mis en évidence une diminution de la variabilité respiratoire avec augmentation du phénomène d'autocorrélation en situation de charge respiratoire (Brack et al. 1997; Jubran et al. 1997; Brack et al. 1998), ou de pathologie respiratoire restrictive (Brack et al. 2002).

La diminution de la variabilité respiratoire a également été identifiée comme un facteur pronostique d'échec de sevrage respiratoire chez des patients de réanimation (Wysocki et al. 2006). Ces éléments illustrent l'importance de la variabilité respiratoire, qui a ainsi été considérée comme un reflet du bon fonctionnement du système respiratoire (Macklem 2002). Ces variations permettent d'illustrer le degré de liberté du système respiratoire, indispensable à une réactivité optimale au décours de perturbations d'origines physiologiques (interférence avec la parole, la déglutition, les activités physiques...) ou pathologiques (Benchetrit 2000; Cernele et al. 2002; Macklem 2002). A l'inverse, une perte de variabilité peut être le reflet d'un moindre degré de liberté du système, les différentes composantes de celui-ci étant toutes orientées vers un même objectif.

Les nourrissons présentent également une variabilité importante de l'amplitude et des temps respiratoires, d'autant plus s'ils sont immatures (Al-Hathlol et al. 2000). Frey (Frey et al. 1998) a étudié l'irrégularité de l'intervalle entre 2 respirations ( $TI + TE$ ) chez le nourrisson. La distribution fréquentielle de cet intervalle suit une loi puissance, qui peut être caractérisée par son exposant  $\alpha$ . Avec la maturation,  $\alpha$  semble diminuer, reflétant simplement la

diminution des épisodes d'hypopnée enregistrés chez le nourrisson. L'origine de ce type de distribution ne semblait pas liée à une organisation de type chaotique, mais pouvait être reproduit par l'introduction de bruit dans un modèle d'oscillateur respiratoire (Frey et al. 1998). Cernelc (Cernelc et al. 2002) a montré chez le nourrisson que la variabilité cycle-à-cycle du volume courant et de la concentration de l'O<sub>2</sub> et du CO<sub>2</sub> expirés n'était pas aléatoire, mais contenait une part importante et prolongée d'autocorrélation. Enfin, l'activité électrique du diaphragme semble également très variable en amplitude comme en durée, comme le reflètent les coefficients de variation élevés de ces paramètres (Beck et al. 2001), mais les caractéristiques de cette variabilité n'ont pas été explorées.

### **II.2.2 Variabilité cycle à cycle de la CRF**

Concernant la CRF, les fluctuations cycle-à-cycle ont été beaucoup moins étudiées. Hlastala a étudié chez 4 adultes la variabilité de la CRF par pléthysmographie corps entier. Une variabilité cycle-à-cycle importante a été retrouvée, avec des variations pouvant atteindre 600 ml (Hlastala et al. 1973). Dans cette étude, les variations de CRF étaient corrélées aux variations de consommation d'oxygène (en analyse multivariée incluant le volume courant et la période respiratoire) (Hlastala et al. 1973). Dans une autre étude réalisée avec des patients adultes, Wessel a également retrouvé des fluctuations cycle-à-cycle pouvant atteindre 360 ml (soit 60 % du volume courant moyen), l'écart-type des fluctuations de CRF variant de 7 à 120 ml selon les patients (Wessel et al. 1979). Par contre, le changement de CRF sur la durée totale des enregistrements était très faible (de l'ordre de 5 ml), la CRF fluctuant beaucoup autour d'un niveau de base, qui lui semble relativement stable (Wessel et al. 1979).

Il n'y a par contre pas d'étude des fluctuations cycle-à-cycle de la CRF chez le nourrisson à notre connaissance. Durant cette période, le maintien actif de la CRF décrit plus haut rend pourtant probable une variabilité importante, puisque les différents mécanismes mis en jeu dans cette régulation ont chacun des fluctuations dans le temps notables, que ce soit pour le TE (Al-Hathlol et al. 2000), le freinage expiratoire laryngé (Kosch et al. 1988), ou l'activité tonique diaphragmatique (Emeriaud et al. 2006).

Notre hypothèse est qu'une meilleure connaissance de ce profil de variation de la CRF pourrait aider à la compréhension de la régulation de la CRF, et la façon dont elle est perturbée par la pathologie ou la ventilation assistée.

Concernant la pathologie respiratoire néonatale, nous avons vu plus haut que le niveau de CRF était altéré en présence de MMH. L'impact sur la variabilité de la CRF n'est par contre pas connu. Les cliniciens ont fréquemment la crainte d'une variabilité accentuée de la CRF et espèrent la stabiliser par la ventilation assistée. Cette crainte est expliquée par le fait que la diminution du niveau moyen de CRF est un élément physiopathologique essentiel et un facteur pronostique établi dans la MMH, comme nous l'avons vu plus haut. Cependant, on peut supposer que dans cette situation, le contrôle respiratoire du nouveau-né étant entièrement tourné vers la correction du niveau de CRF, les fluctuations physiologiques rapides de CRF sont atténuées, reflétant le moindre degré de liberté du système, comme cela a été décrit dans les pathologies restrictives de l'adulte (Brack et al. 2002).

De même, l'effet de la ventilation artificielle est difficile à prévoir. Permet-elle un retour au profil de variabilité normal grâce à la diminution de la charge respiratoire qu'elle apporte, ou entraîne-t-elle un nouveau profil de variabilité diminuée, résultant de la ventilation monotone imposée ?

### **III\_ METHODE DE MESURE DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE DIAPHRAGMATIQUE**

Le faible nombre d'études se rapportant à l'activité tonique diaphragmatique chez le nourrisson et les controverses qui persistent à ce sujet s'expliquent en grande partie par les difficultés d'étude de l'activité EMG du diaphragme dans des conditions cliniques. La plupart des auteurs utilisent des enregistrements à partir d'électrodes EMG de surface. Cependant, il existe dans ces conditions un risque important de contamination du signal par de l'activité ne correspondant pas au diaphragme, mais aux muscles de la paroi abdominale ou aux muscles intercostaux (Sinderby et al. 1996). Cette contamination est d'autant plus risquée chez le nouveau-né et le nourrisson du fait de leur petite taille.

L'enregistrement par voie œsophagienne présente moins de risque de contamination par les muscles pariétaux, mais il présente également de nombreuses difficultés. La proximité du cœur engendre la nécessité d'un traitement du signal pour supprimer le signal ECG (Sinderby et al. 1997). Surtout, le déplacement important du diaphragme au cours de la respiration (Laing et al. 1988) rend impossible le maintien d'une distance muscle-électrode stable dans le temps si on utilise une seule paire d'électrodes, avec donc une impossibilité d'étudier quantitativement l'activité électrique de façon continue (Beck et al. 1995; Beck et al. 1996).

Pour résoudre ces difficultés, Sinderby et Beck ont progressivement mis au point une méthode d'enregistrement permettant d'obtenir un signal EMG restant de bonne qualité tout au long d'un cycle respiratoire (Sinderby et al. 1999). Cette méthode est basée sur l'utilisation d'un faisceau de 8-9 paires d'électrodes miniaturisées placées le long d'une sonde nasogastrique standard et positionnées dans la partie inférieure de l'œsophage. La position du diaphragme par rapport au faisceau d'électrodes est identifiée par l'analyse continue des coefficients de corrélations entre signaux (Beck et al. 1996; Sinderby et al. 1997): les électrodes les plus proches du diaphragme (mais de part et d'autre) donneront des signaux fortement corrélés mais inversés. Les signaux obtenus par le couple d'électrodes dont le coefficient de corrélation est le plus proche de  $-1$  (correspondant donc aux électrodes les plus proches du diaphragme) sont soustraits l'un à l'autre pour améliorer le rapport signal-bruit. Le signal est par ailleurs filtré et les artéfacts liés à l'électrocardiogramme sont traités par remplacement (Sinderby et al. 1995; Sinderby et al. 1998).

Cette méthode atténue fortement l'influence des variations de distance muscle-électrode (Sinderby et al. 1997) et permet une mesure quantitative de l'activité électromyographique du diaphragme tout au long du cycle respiratoire. Elle est relativement peu invasive et est utilisable dans un contexte clinique (Aldrich et al. 2002).

Les progrès dans l'acquisition de l'EMG diaphragmatique ont permis le développement d'un nouveau mode de ventilation, la NAVA (acronyme pour le terme anglais : *neurally adjusted ventilatory assist*) (Sinderby et al. 1999). Ce mode est basé sur l'ajustement de l'assistance respiratoire par rapport à la commande du patient, reflétée par l'EMG diaphragmatique. Cet ajustement concerne à la fois la synchronisation dans le temps de l'assistance (déclenchement des triggers inspiratoire et expiratoire par franchissement de seuil d'activité EMG), et l'adaptation de l'amplitude en pression de l'assistance (assistance proportionnelle à l'amplitude du signal EMG) (Sinderby et al. 1999). Les essais concernant l'utilisation clinique de NAVA ont débuté chez l'adulte depuis 1998, et il a été commercialisé à partir de 2007. Par contre, les essais chez le nourrisson ont débuté plus tard, avec les 2 études citées dans ce travail auxquelles nous avons participé (Beck et al. 2004; Emeriaud et al. 2006).

## **IV\_ METHODES DE MESURE DES VARIATIONS DE CRF EN PERIODE NEONATALE**

### **IV.1\_ Les différentes méthodes de mesures**

#### **IV.1.1. Méthodes de mesure de la CRF**

Il existe 2 méthodes permettant la mesure absolue de la capacité résiduelle fonctionnelle : la pléthysmographie corporelle et la méthode de dilution des gaz.

La **pléthysmographie corporelle** nécessite d'installer le patient dans une enceinte hermétique et rigide et de mesurer les pressions et débits à la sortie des voies aériennes et dans le pléthysmographe. Le principe de la méthode est basé sur le fait que lorsqu'on occlut les voies aériennes supérieures lors d'efforts respiratoires normaux, on peut calculer le volume gazeux intrathoracique à partir de la constance du produit Pression x Volume. En pratique, l'enfant est installé dans le pléthysmographe et respire à travers un pneumotachographe. Au cours de la respiration normale, les voies aériennes sont occlues par une valve automatique. Les efforts respiratoires de l'enfant font varier la pression mesurée au niveau des voies aériennes ; en l'absence de débit, cette pression est considérée comme le reflet de la pression alvéolaire. En comparant ces variations de pression avec les variations de volume thoracique détectées par les variations de pression dans le pléthysmographe, il est possible de calculer le volume total de gaz intrathoracique au moment de l'occlusion, et donc de déduire la CRF.

Les limites de cette méthode, outre les difficultés d'identification du volume de fin d'expiration, sont essentiellement liées à l'influence importante de petites variations de conditions (température, humidité) dans la chambre, aux difficultés d'obtenir une réponse linéaire Pression/Volume dans des gammes de volumes et de fréquences très variables selon la taille des enfants, aux difficultés d'obtenir une bonne étanchéité au niveau du masque facial qui doit être relativement ferme (pour éviter des fluctuations de son volume mort).

Cette méthode a été standardisée et commercialisée, et est utilisable chez le petit enfant, voire le nourrisson (Stocks et al. 2001; Hulskamp et al. 2006). Cependant, il est évident qu'elle ne permet pas de mesure de routine au lit d'un patient, et n'est pas adaptée au petit nourrisson et au nouveau-né (Stocks et al. 2001; Hulskamp et al. 2006).



La méthode classique **de dilution des gaz** est basée sur la respiration dans un circuit clos contenant une quantité connue d'hélium (He). Après plusieurs respirations, la concentration d'He se stabilise, et la variation par rapport à la concentration initiale permet de calculer le volume de la CRF. Plusieurs variantes de cette méthode ont été mises au point pour faciliter la réalisation des mesures. Elles reposent sur une mesure directe au niveau des voies aériennes de la concentration du gaz inerte servant de marqueur (SF6, He, N2). Avant de débiter la mesure, l'enfant aura respiré une concentration connue de ce gaz depuis un temps suffisant pour que la concentration alvéolaire soit équilibrée et connue. Au début de la mesure, le gaz inspiré est modifié, ne contenant plus du tout le gaz marqueur. On mesure alors la quantité expirée de ce gaz aux cours des respirations suivantes, dont la cinétique permet d'extrapoler la quantité de gaz totale initialement présente dans les poumons, et donc de calculer le volume pulmonaire initial, la concentration à l'origine étant connue. On peut par exemple mesurer la décroissance progressive du N2 (concentration initiale connue de 78%), le patient inhalant de l'O2 à 100%. Ces techniques ont l'avantage de ne pas nécessiter de système complètement clos, nécessitent une durée plus courte d'enregistrement, et sont utilisables au lit du malade (Hulskamp et al. 2006).

Toutes les techniques de dilution sont très sensibles à la présence de fuites ; la calibration des instruments de mesure (pneumotachographe) peut être perturbée par le changement de nature du gaz inspiré ; il faut tenir compte de l'espace mort du système mais aussi des pertes du gaz traceur par voie sanguine. Enfin, elles nécessitent le maintien étanche d'un masque facial pendant toute la durée de la mesure, ce qui perturbe la ventilation de l'enfant, même s'il est endormi (Dolfin et al. 1983).

Des mesures de CRF ont ainsi été réalisées avec succès chez le nouveau-né prématurés, permettant notamment d'étudier des différences de niveau de CRF en fonction de situations pathologiques (Richardson et al. 1986), de stades de sommeil (Moriette et al. 1983), ou en fonction du support ventilatoire (da Silva et al. 1994; Thome et al. 1998), études que nous avons rapportées dans le chapitre II.1. Cependant, les méthodes de dilution nécessitent toujours plusieurs respirations pour établir une donnée de CRF. Elles ne peuvent donc absolument pas être utilisées pour l'étude des variations de CRF d'un cycle à l'autre (Hulskamp et al. 2006).

La CRF chez le nouveau-né a été étudiée dans de nombreuses études, avec des résultats parfois très variables. La valeur normale de la CRF habituellement retenue en période néonatale se situe entre 23 et 32 ml/kg (Stocks et al. 1995).

Outre ces méthodes mesurant le niveau absolu de la CRF, des méthodes permettent de mesurer le niveau d'élévation dynamique de la CRF, soit la différence entre la CRF et le volume de relaxation. Il est possible d'estimer ce volume excédentaire (i) par extrapolation sur la courbe expiratoire d'une courbe débit-volume (Kosch et al. 1984), (ii) en comparant le niveau de CRF au volume de relaxation estimé à la fin d'une apnée (Lopes et al. 1981; Kosch et al. 1984), ou chez le patient ventilé après déconnection du respirateur (Riou et al. 1999), (iii) par calcul mathématique à partir du temps expiratoire et de la constante de temps du système respiratoire, selon le modèle de Brody (Brody 1954; Vinegar et al. 1979), ou (iv) par calcul à partir de la mesure de la PEEP totale, après occlusion en fin d'expiration, et de la compliance du système (Storme et al. 1992). Ces méthodes ont été comparées chez des nourrissons intubés et ventilés, et les 3 dernières méthodes semblent les plus précises (Riou et al. 1999). Elles ont permis d'estimer une élévation dynamique de la CRF de l'ordre de 1.5 à 4 ml/kg selon la pathologie respiratoire (Riou et al. 1999). Ces méthodes sont donc intéressantes pour étudier la part dynamique de la CRF, cependant la plupart nécessitent une absence de ventilation spontanée et l'absence de fuites trachéales, conditions relativement rares en pratique clinique, et leurs variations peuvent être difficiles à interpréter : s'agit-il de variations de la CRF, du volume de relaxation, ou simplement de la part dynamique de la CRF ?

#### **IV.1.2. Méthodes de mesure des variations de CRF**

Nous avons vu plus haut que les méthodes de mesure du niveau absolu de CRF ne sont pas adaptées à l'étude de la variabilité cycle-à-cycle de la CRF. Il est par contre possible de suivre les variations du niveau de CRF à partir d'un instant donné sans en connaître le niveau absolu. Pour cela, il faut suivre en continu le volume (ou débit) inspiré et expiré à chaque cycle, ce qui permet de calculer la variation du niveau de fin d'expiration d'un cycle à l'autre. Deux méthodes principales permettent ce suivi : la mesure à l'aide d'un pneumotachographe et la pléthysmographie d'inductance.

La mesure des débits respiratoires par un **pneumotachographe** (PNT) est souvent considérée comme la méthode de référence (Bates et al. 2000). Cependant, cette technique présente également des contraintes et des inconvénients importants : espace mort non négligeable surtout chez le nourrisson, possibilité de fuites, dérive du signal notamment avec le temps et la température (Bates et al. 2000). En outre, son utilisation nécessite l'utilisation

d'une interface avec les voies aériennes supérieures du nourrisson, le plus souvent un masque facial. Or, la simple application d'un masque facial modifie la respiration des nouveau-nés (Fleming et al. 1982; Dolfin et al. 1983), et cette perturbation est majorée après quelques minutes probablement du fait de l'espace mort (Emralino et al. 1997). Ces limites rendent difficile l'utilisation du PNT pour l'étude de la respiration des nourrissons. Cependant, le PNT garde son intérêt pour la mesure de débit sur de courtes périodes, par exemple pour l'étalonnage d'une autre méthode (Bates et al. 2000).

La pléthysmographie respiratoire par inductance (RIP) est une méthode indirecte qui permet de s'affranchir d'une interface avec les voies aériennes supérieures, entraînant donc moins de perturbations de la respiration. Nous allons aborder cette méthode en détail dans le chapitre suivant.

## **IV.2\_ La pléthysmographie respiratoire à variation d'inductance**

### **IV.2.1. Principes**

Cette méthode est basée sur la mesure des variations d'inductance de 2 spires conductrices disposées autour du thorax et de l'abdomen. Les spires sont habituellement insérées dans des bandes élastiques encerclant le tronc du patient. Les variations des surfaces de section liées à la respiration se traduisent par des changements des inductances des spires correspondantes. Konno et Mead ont montré en 1967 par la mesure de diamètres que l'on pouvait considérer le système respiratoire comme ayant 2 degrés de liberté et que les variations de volume mesurées dans les voies aériennes supérieures ( $V_{AS}$ ) pouvaient être estimées par la somme des variations de volume des 2 compartiments thoraciques ( $V_{RC}$ ) et abdominaux ( $V_{AB}$ ) (Konno et al. 1967).

$$\Delta V_{VAS} \cong \Delta V_{RC} + \Delta V_{AB} \quad (\text{Eq 1})$$

Les signaux électriques abdominaux et thoraciques étant déterminés par des variations de section, la transformation de ces signaux ( $S_{RC}$  et  $S_{AB}$ ) en un signal de volume total ( $V_{RIP}$ ) nécessite d'identifier des coefficients a et b de pondération de chaque signal.

$$V_{RIP} = a \cdot S_{RC} + b \cdot S_{AB} \quad (\text{Eq 2})$$

Ces coefficients peuvent être fixés de façon arbitraire ou estimés par différentes méthodes d'étalonnage que nous verrons dans le paragraphe suivant. L'utilisation des signaux sans calibration permet d'obtenir des informations respiratoires comme les différents temps respiratoires, la part de la participation du thorax dans la respiration totale, ou la synchronisation thorax-abdomen. En l'absence d'étalonnage, la simple somme des signaux est parfois utilisée, ne correspondant pas alors à un volume réel, mais permettant par exemple d'étudier des modifications relatives du signal par rapport à un signal de référence. Les informations fournies par la simple somme des signaux sont cependant moins fiables, voire inadéquates s'il existe un asynchronisme thoraco-abdominal (Dolfin et al. 1982; Sackner et al. 1989).

#### IV.2.2. Méthodes d'étalonnage du pléthysmographe à variation d'inductance

L'étalonnage d'un pléthysmographe à variation d'inductance consiste à estimer les meilleurs coefficients a et b de l'équation 2 permettant de calculer le volume respiratoire. Cet étalonnage peut être divisé en 2 parties : le calcul du poids relatif ( $K=a/b$ ) de chaque signal dans le signal final, et le calcul d'un coefficient de proportionnalité (M) nécessaire pour la conversion d'une unité électrique en unité de volume. On peut réécrire l'équation 2 :

$$V_{RIP} = M \cdot [K \cdot S_{RC} + S_{AB}] \quad (\text{Eq 3})$$

La méthode de détermination de K la plus simple est la **manceuvre isovolume** (Chadha et al. 1982). Les voies aériennes supérieures étant fermées ( $V_{VAS}=0$ ), le sujet réalise des mouvements respiratoires. Les variations de volume de chaque compartiment s'équilibreront, et on peut estimer K simplement.

$$K = -\frac{\Delta S_{AB}}{\Delta S_{RC}}$$

Cette technique nécessite une bonne coopération du sujet, et l'absence de fuites. Elle est donc difficile à appliquer en pratique clinique, particulièrement chez le nourrisson et le nouveau-né.

L'équation 3 ayant deux paramètres à identifier, des auteurs ont mesuré les signaux dans 2 conditions où les participations respectives du thorax et de l'abdomen étaient différentes (par exemple 2 stades de sommeil, ou 2 positions différentes), en mesurant

simultanément les variations du volume respiratoire au niveau des voies aériennes supérieures. Les coefficients K et M étaient ensuite estimés pour reconstruire au mieux le volume courant mesuré au niveau des voies aériennes (Duffty et al. 1981; Warren et al. 1985; Wilkes et al. 1987). La corrélation obtenue entre les volumes courants mesurés et calculés était satisfaisante pour certains (Duffty et al. 1981; Warren et al. 1985), mais insuffisante pour d'autres (Wilkes et al. 1987). En outre, la corrélation ne reste bonne que sur de brèves périodes (Duffty et al. 1981; Warren et al. 1985; Wilkes et al. 1987), et cette méthode est difficile à mettre en œuvre, nécessitant des phases de calibration successive avec changement de position ou de sommeil.

En 1989, la **méthode QDC** (pour *qualitative diagnostic calibration*) était décrite par Sackner (Sackner et al. 1989). Cette méthode est basée sur l'idée qu'il existe des variations spontanées de la participation relative de l'abdomen et du thorax lors d'une ventilation normale chez l'adulte, alors que le volume courant varie peu. Au cours d'une période où les variations de volume courant sont quasi-nulles, K peut être estimé par le rapport des variabilités des signaux abdominaux et thoraciques (Sackner et al. 1989).

$$K = - \frac{SD(S_{AB})}{SD(S_{RC})}$$

Cette estimation se fait sur une période de calibration de quelques minutes, avec sélection statistique des cycles dont le volume courant est considéré comme quasi-constant. Les 2 hypothèses fortes de cette méthode sont donc qu'il existe une variabilité intrinsèque de la participation respective du thorax et de l'abdomen dans la respiration, et que le volume courant est quasi constant au cours de la période de calibration.

Cette méthode ayant l'avantage de ne pas nécessiter de manœuvre particulière du patient et étant intégrée à un logiciel de mesure commercialisé, elle a été largement utilisée en recherche clinique. Elle a par ailleurs été adaptée pour le nourrisson, permettant d'enregistrer des volumes courants relativement bien corrélés par rapport aux données d'un PNT chez des nouveau-nés à terme (Adams et al. 1993) ou légèrement prématurés (de poids moyen de 2 kg) (Brooks et al. 1997). Cependant, cette méthode reste controversée. Pour obtenir une corrélation satisfaisante des volumes courants avec les données de référence (habituellement par PNT), 10 à 20 cycles sont en général nécessaires (Adams et al. 1993; Brown et al. 1998) et la variabilité intra-individuelle de cette corrélation est très élevée (Brown et al. 1998). En outre, la corrélation est fortement altérée lorsqu'il existe un asynchronisme thoraco-abdominal (Brown et al. 1998; Poole et al. 2000). Il existe également des discussions au niveau

théorique, certains auteurs estimant que la valeur de K est correctement estimée uniquement si le volume courant est réellement constant, ou si l'ensemble des respirations (et non plus seulement les cycles des 5 minutes de calibration) est retenu dans l'analyse (Thompson 1999; De Groot et al. 2001), et que lorsqu'on diminue le nombre de cycles, K tend automatiquement vers 1, la valeur de K dépendant alors fortement du nombre de cycles respiratoires sélectionnés (Thompson 1999; De Groot et al. 2001). Enfin, il n'existe pas à notre connaissance d'étude validant cette méthode chez des prématurés de petit poids ou ayant une détresse respiratoire.

Une autre méthode de calibration a été décrite par Bar-Yishay en 2001 (Bar-Yishay et al. 2003). Il s'agit d'une méthode de calibration automatique où les paramètres K et M sont estimés en temps réel par comparaison du signal reconstruit à partir de  $S_{AB}$  et  $S_{RC}$  avec le signal débit de référence (donné par un PNT), selon la méthode des moindres carrés. Cette calibration intègre au fur et à mesure les nouveaux cycles respiratoires jusqu'à stabilisation des paramètres, après 20 à 60 secondes. Chez 31 nouveau-nés sains, cette méthode a permis d'obtenir une bonne corrélation entre le débit reconstruit et la référence pendant la phase de calibration (Bar-Yishay et al. 2003). Les volumes courants ne sont pas différents des mesures par PNT, mais seules les moyennes sur 1 minute sont présentées (Bar-Yishay et al. 2003). Il semble que les résultats restent valables dans différents stades de sommeil. Cette méthode semble donc intéressante, cependant, ces résultats sont préliminaires et nous n'avons pas trouvé d'autre étude les confirmant.

#### **IV.2.3. Utilisation de la pléthysmographie à variation d'inductance pour l'étude des variations de la CRF**

La pléthysmographie à variation d'inductance a été utilisée pour étudier les variations du niveau de CRF dans plusieurs travaux. Chez le nouveau-né prématuré, cette méthode a permis d'étudier l'effet de la CPAP nasale sur le niveau de CRF (Courtney et al. 2001; Elgellab et al. 2001; Courtney et al. 2003; Magnenant et al. 2004). L'effet de la PEEP chez le patient intubé a été étudié par pléthysmographie d'inductance chez l'adulte seulement (Valta et al. 1993; Neumann et al. 1998). La chute temporaire de CRF à la suite d'une aspiration endotrachéale a été étudiée chez le nouveau-né (Tingay et al. 2007), l'enfant (Choong et al. 2003), et l'adulte (Maggiore et al. 2003). La pléthysmographie d'inductance permettrait également d'évaluer le niveau de recrutement sous ventilation en haute-fréquence, selon des

études animales (Weber et al. 2000; Brazelton et al. 2001; Habib et al. 2002), mais cet intérêt reste à démontrer chez le nouveau-né. Enfin, la pléthysmographie d'inductance a été utilisée pour étudier les diminutions de CRF lors des apnées du nouveau-né (Adams et al. 1997).

On voit que la pléthysmographie à variation d'inductance a été largement utilisée pour étudier les variations de niveau de CRF, y compris chez le nouveau-né prématuré même si les méthodes de calibration ne sont pas parfaitement validées, surtout sur de longues périodes.

## V\_ SYNTHÈSE DES DONNÉES CONNUES ET OBJECTIFS DE TRAVAIL

Les données de la littérature montrent bien l'importance du maintien de la CRF chez le nouveau-né et le nourrisson. A cet âge, le volume de relaxation est très bas comparativement à l'enfant plus grand et l'adulte. L'optimisation des conditions ventilatoires et de l'oxygénation nécessite donc l'élévation active de la CRF par rapport au volume de relaxation. Les mécanismes mis en jeu pour augmenter la CRF sont relativement bien connus. Cependant, la présence d'une activité tonique diaphragmatique et son rôle dans le maintien de la CRF restent débattus, surtout du fait des difficultés techniques pour réaliser la mesure de cette activité chez des nourrissons et nouveau-nés. Des progrès récents dans l'analyse de l'activité EMG du diaphragme par voie œsophagienne apportent un nouvel outil qui pourrait permettre d'améliorer la connaissance de cette activité tonique.

→ *1<sup>er</sup> Objectif de travail*: établir une méthode de mesure de l'activité tonique diaphragmatique chez le nourrisson et, si elle est présente, évaluer son rôle dans le maintien de la CRF.

Les mécanismes mis en jeu dans le maintien de la CRF sont nombreux et ont une variabilité propre importante ; de nombreux évènements physiologiques (sommeil, position, soupir, alimentation) perturbent également la CRF. Il est donc probable que le niveau de CRF suit des variations physiologiques significatives. Le profil de ces variations n'a pas été étudié chez le nouveau-né à notre connaissance. Il semble important d'améliorer les connaissances sur ce sujet pour plusieurs raisons. Il y a en premier lieu un intérêt physiologique, le profil de variation de la CRF pouvant aider à une meilleure compréhension de la régulation de la ventilation des nouveau-nés et nourrissons. En outre, il peut y avoir un intérêt physiopathologique et clinique. La connaissance de la façon dont la pathologie respiratoire perturbe la variabilité de la CRF permettrait de mieux comprendre comment le patient s'adapte à cette situation. Sur ce point, les données de la littérature ne permettent pas de prévoir les conséquences de la pathologie. On peut en effet supposer qu'une pathologie pulmonaire entraîne une plus grande instabilité de la CRF, les mécanismes de maintien étant dépassé par la pathologie. Cependant, on peut aussi anticiper une disparition des fluctuations physiologiques, le patient modifiant son comportement respiratoire vers un comportement



moins variable entièrement porté vers une élévation du niveau de la CRF. Enfin, la ventilation assistée améliore la condition respiratoire des patients, il serait intéressant d'étudier si elle permet également le retour à un profil de variabilité physiologique.

→ *2<sup>ème</sup> Objectif de travail* : *Caractériser le profil de variabilité de la CRF chez des nouveau-nés exempts de pathologie respiratoire. Evaluer les différences de profils de variabilité en présence d'une détresse respiratoire et sous ventilation assistée.*

Cependant, cet objectif nécessite un outil de mesure adapté au nouveau-né, notamment prématuré, et fiable dans différentes conditions respiratoires. Les données bibliographiques montrent que la validité des différents systèmes de mesure reste controversée dans certaines situations, comme l'asynchronisme thoraco-abdominal ou la ventilation assistée. Un système d'enregistrement des volumes respiratoires par pléthysmographie à variation d'inductance a été mis au point au sein de notre laboratoire. Ce système apporte des améliorations techniques et au niveau de la méthode de calibration, mais son utilisation chez le nouveau-né n'a pas encore été validée.

→ *Objectif de travail préliminaire à l'objectif n°2* : *Adaptation d'une méthode de mesure ventilatoire par pléthysmographie d'impédance pour son utilisation chez le prématuré, et validation dans différentes situations respiratoires, notamment en présence d'asynchronisme thoraco-abdominal ou de ventilation assistée.*

## **Partie 2 – Travaux**

## **I\_ ETUDE DE L'ACTIVITE TONIQUE DIAPHRAGMATIQUE CHEZ LE NOURRISSON SOUS VENTILATION MECANIQUE**

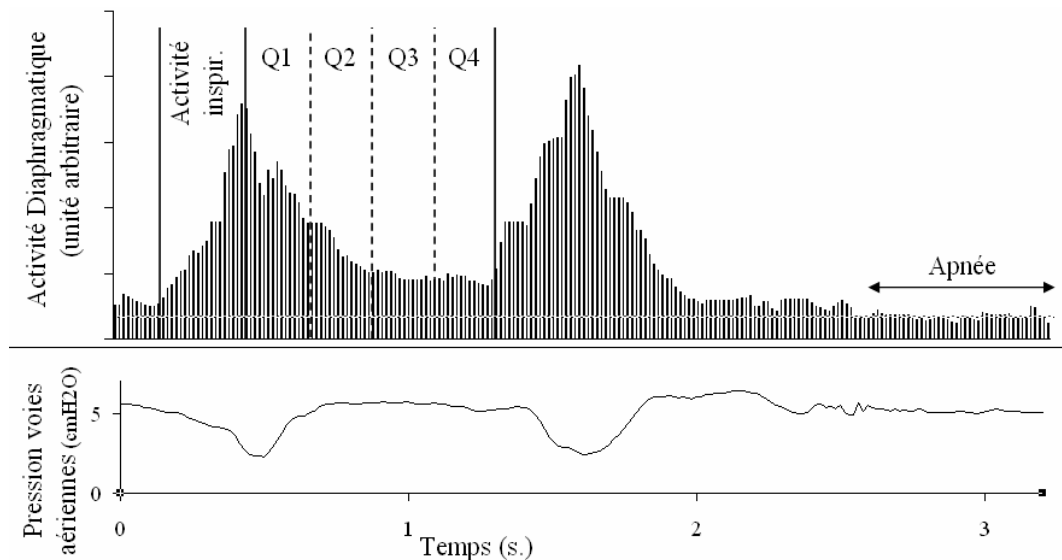
Le premier objectif de ce travail était la mise au point d'une méthode de mesure de l'activité tonique diaphragmatique chez le nourrisson, afin de la quantifier et d'évaluer son rôle dans le maintien de la CRF.

Cet objectif a fait l'objet d'une étude clinique rapportée dans la publication suivante : Diaphragm Electrical Activity During Expiration in Mechanically Ventilated Infants. G Emeriaud, J Beck, M Tucci, J Lacroix, C Sinderby. *Pediatric Research*, 2006; 59: 705–710 (Emeriaud et al. 2006), dont le texte figure à la suite de ce chapitre.

Ce travail a été effectué lors d'un séjour de 2 ans à Montréal, dans le cadre d'un *fellowship* en réanimation pédiatrique à l'hôpital Sainte-Justine (Prs J Lacroix, B Toledano, M Tucci). L'étude a été réalisée en collaboration avec Jennifer Beck et Christer Sinderby, à l'origine du développement de la méthode d'enregistrement de l'EMG diaphragmatique et du mode NAVA. Il s'agissait d'une des premières études utilisant cette technique de mesure chez le nourrisson.

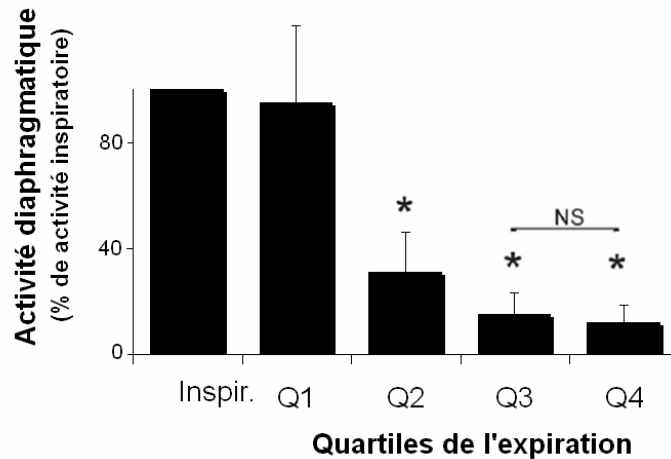
Cette étude clinique a été réalisée chez 16 nourrissons âgés de 15 jours à 4 mois, intubés et ventilés pour des diagnostics divers. Pour se rapprocher des conditions physiologiques, les enregistrements étaient réalisés après guérison, en fin de sevrage de la ventilation assistée, juste avant l'extubation. Une méthode de quantification standardisée de l'activité diaphragmatique au cours de l'expiration a été mise au point pour cette étude. L'activité électrique du diaphragme était enregistrée par voie œsophagienne grâce à un faisceau de 9 électrodes miniaturisées et placées sur une sonde gastrique. La position du diaphragme par rapport aux électrodes était identifiée en continu par une analyse de corrélation croisée des signaux mesurés par chaque paire d'électrodes. Seul le signal de la paire d'électrodes la plus proche du diaphragme était conservé, permettant de maintenir une distance muscle-électrode constante au cours du déplacement du diaphragme (Sinderby et al. 1995; Sinderby et al. 1997). Après identification manuelle du début et de la fin des cycles respiratoires, l'intervalle entre le pic d'activité inspiratoire et la fin du cycle était divisé en quartiles (Figure 2). L'activité électrique moyenne durant chaque quartile était ensuite

calculée automatiquement et exprimée en pourcentage de l'activité inspiratoire moyenne, après soustraction du bruit de fond estimé au cours de brèves périodes d'apnées.



**Figure 2 :** Définition des périodes d'analyse pour chaque cycle respiratoire. L'inspiration et l'expiration sont définies à partir du pic d'activité (voir le texte pour plus de détails). L'expiration était divisée en quartiles (Q1, Q2, Q3 et Q4). Les lignes verticales continues identifient le début et le pic d'activité. Les lignes verticales pointillées séparent les quartiles. La ligne pointillée horizontale représente le niveau de bruit, estimé pendant une apnée.

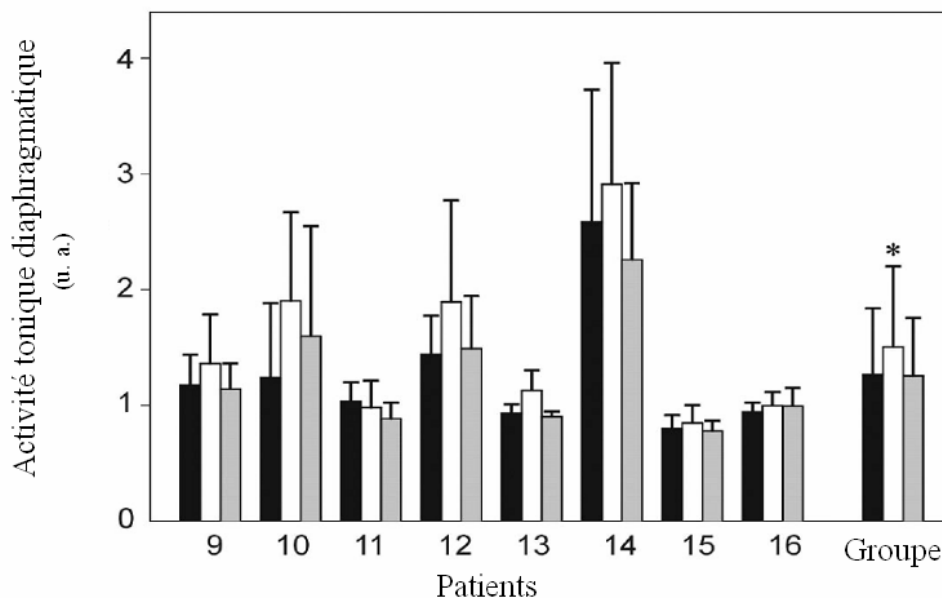
Nous avons ainsi pu montrer que l'activité diaphragmatique décroît rapidement durant les deux premiers quartiles de la période entre le pic d'activité et la fin du cycle, puis se stabilise durant les deux derniers quartiles (respectivement  $15 \pm 8$  et  $12 \pm 7$  % de l'activité inspiratoire moyenne ; Figure 3 ;  $39 \pm 14$  cycles par patients). Nous avons ainsi défini comme activité tonique l'activité moyenne des deux derniers quartiles. Cette activité tonique était présente chez tous les patients et ne semblait pas influencée par le diagnostic initial. Compte tenu de l'identification manuelle des débuts et pics d'activité EMG, la reproductibilité inter-observateur de la méthode a été évaluée, tous les calculs étant faits séparément par 2 investigateurs (un technicien et moi-même). Les coefficients de corrélation intra-classe étaient supérieurs à 0.8 pour tous les quartiles, illustrant une bonne reproductibilité inter-observateur de cette méthode quantitative (Emeriaud et al. 2006).



**Figure 3** : Activité électrique moyenne (+ écart-type) durant l'inspiration (Inspir.) et les quartiles expiratoires (n=16 ;  $39 \pm 14$  cycles par patients). L'activité est exprimée en pourcentage de l'activité inspiratoire moyenne, après soustraction du bruit de fond. Tous les quartiles sont supérieurs au bruit de fond ( $p < 0.05$ ). Il n'y a pas de différence significative entre l'activité inspiratoire et Q1, ni entre Q3 et Q4. \*  $p < 0.05$  par rapport à l'inspiration.

Afin de préciser le rôle de l'activité tonique diaphragmatique, nous avons étudié l'effet de la suppression de la PEEP pendant une minute chez 8 nourrissons. Cette période brève de ZEEP (*zero end expiratory pressure*) s'accompagnait d'une augmentation de l'activité tonique (par rapport à l'activité tonique moyenne durant la minute précédente), qui revenait à son niveau basal dès la minute suivant la réinstauration du niveau de PEEP initial (Figure 4).

Ces résultats tendent à confirmer la présence de l'activité tonique du diaphragme chez le nourrisson, et l'augmentation de cette activité en l'absence de PEEP conforte l'hypothèse de l'implication de l'activité tonique diaphragmatique dans le maintien de la CRF chez le nourrisson. Cependant, cette étude a évidemment des limites. Nous ne reviendrons pas sur les questions purement techniques et méthodologiques qui sont détaillées dans la discussion de l'article ci-après rapportant ces résultats. Par contre, l'importance de l'activité tonique observée doit être intégrée dans le contexte de l'étude. Les nourrissons étudiés étaient intubés, ventilés, et en voie de guérison de pathologies diverses. Il ne s'agit donc pas réellement de situations physiologiques et l'impact de ces différents points sur l'activité tonique doit donc être discuté.



**Figure 4** : Impact de la ZEEP sur l'activité tonique du diaphragme (n=8). L'activité tonique (Q3 et Q4) était mesurée immédiatement avant (colonnes noires), pendant (colonnes blanches), et après (colonnes grises) la période de ZEEP. L'activité tonique augmentait significativement durant la période de ZEEP, et diminuait quand la PEEP était restaurée ( $p < 0.01$  ; ANOVA en mesures répétées comparant l'activité tonique de tout le groupe dans les périodes). u.a.: unité arbitraire.

Le rôle de la pathologie peut être impliqué dans les résultats observés, même si les nourrissons étaient quasiment guéris lors de l'enregistrement. On peut supposer que les pathologies entraînant une diminution de CRF induisent une majoration de l'activité diaphragmatique, comme cela a été décrit chez l'animal (Bonora et al. 2001). Une augmentation de l'activité tonique a également été rapportée dans les situations de distension pulmonaire chez l'adulte (Muller et al. 1981). Cependant, l'activité tonique ne semblait pas différente dans notre étude entre les patients porteurs d'une bronchiolite (situation favorisant la distension thoracique) et les autres, ni entre les nourrissons présentant une pathologie respiratoire et les nourrissons sans pathologie respiratoire. Enfin, il faut noter que l'activité tonique était présente chez tous les nourrissons, sans exception. Ces éléments suggèrent que la pathologie ne suffit pas à expliquer totalement l'activité tonique diaphragmatique observée.

Par ailleurs, la présence de la sonde d'intubation supprime la possibilité de freinage expiratoire par contraction laryngée. On peut supposer que cela rend le nourrisson plus dépendant de son activité tonique diaphragmatique pour maintenir la CRF et que l'activité tonique enregistrée dans notre étude était une conséquence de ce phénomène. A l'inverse, les

sondes trachéales utilisées sont de petit diamètre et elles peuvent entraîner des résistances expiratoires (Oca et al. 2002), mimant l'action de la contraction laryngée, ce qui diminuerait le rôle du freinage diaphragmatique. Dans une étude récente réalisée sur des lapins avec lésion pulmonaire aiguë, J Beck (Beck et al. 2008) a montré que l'activité tonique diminuait fortement après l'extubation, suggérant que le rôle de l'activité tonique dans le maintien de la CRF est surtout important quand l'animal est intubé, mais qu'il diminue lorsque la contraction laryngée est possible (Beck et al. 2008). Il nous semble donc probable que la présence de la sonde d'intubation ait eu plutôt un effet de renforcement de l'activité tonique chez les nourrissons que nous avons étudié. Mais cela n'exclut pas la présence de l'activité tonique chez des nourrissons non intubés. J Beck a notamment observé la présence d'activité tonique lors d'essais chez des nourrissons en ventilation spontanée [communication personnelle].

La ventilation artificielle elle-même peut avoir un impact. Le niveau de PEEP a un effet direct sur le niveau de CRF (Thome et al. 1998). Or le réglage optimal du niveau de PEEP reste difficile et empirique. Chez le nourrisson prématuré, des niveaux de PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O se sont révélés nécessaires pour obtenir une CRF dans les valeurs attendues (23 à 32 ml/kg) (da Silva et al. 1994; Stocks et al. 1995), alors que certains auteurs ont constaté dans la même population une surdistension avec des niveaux de PEEP supérieur à 3 cmH<sub>2</sub>O (Dimitriou et al. 1999; Dinger et al. 2001). Il est donc difficile de savoir si le niveau de PEEP utilisé (4 cmH<sub>2</sub>O en moyenne dans notre étude) est suffisant (ou excessif) pour obtenir un niveau de CRF « physiologique » et donc quel est son impact sur l'activité tonique diaphragmatique. Enfin, les cycles ventilatoires administrés par le respirateur peuvent également modifier le niveau de CRF de façon directe (Thome et al. 1998), ou par l'activation du réflexe de Hering-Breuer qui entraîne une prolongation de l'expiration (Beck et al. 2004).

Il est donc probable que l'activité tonique observée n'est pas simplement une conséquence de l'état pathologique, par contre les conséquences de l'intubation et de la ventilation sont probablement importantes. Il est donc difficile d'extrapoler ces résultats au nourrisson en situation de respiration physiologique. Pour mieux répondre à cette question, il aurait été intéressant d'étudier l'activité tonique des nourrissons avant, mais aussi après l'extubation. Nous n'avons pas réalisé ces enregistrements car lors de la préparation de l'étude, les sondes gastriques équipées d'électrodes d'enregistrement avaient été très peu utilisées chez des nourrissons. Nous n'avons donc pas voulu prendre le risque d'augmenter les difficultés respiratoires du nourrisson lors de l'extubation par la présence du matériel d'enregistrement. Il existe maintenant plus de recul sur l'utilisation de ces sondes et leur

innocuité est similaire à celle de sondes standards. Une nouvelle étude de l'activité tonique diaphragmatique avant et après extubation, ou en condition physiologique, permettrait de préciser le rôle de la sonde d'intubation et de la ventilation dans l'activité tonique, et de confirmer la présence de l'activité tonique chez le nourrisson normal.

La présence de l'activité tonique chez le nourrisson sous ventilation artificielle est par contre bien confirmée, et cette activité se majore lorsque la PEEP est abolie. Ce résultat soulève une perspective intéressante pour le réglage et le contrôle de la ventilation assistée chez ces nourrissons. Le niveau d'activité tonique peut en effet être interprété comme le reflet des efforts déployés par le nourrisson pour prévenir une diminution de CRF. Si cette hypothèse était confirmée, la recherche d'un niveau optimal de PEEP pourrait être aidée par l'étude du niveau de l'activité tonique : une augmentation de l'activité tonique pourrait indiquer un niveau insuffisant de PEEP, induisant des efforts du nourrisson pour rétablir sa CRF. Cependant, il faudrait auparavant connaître le niveau « physiologique » de l'activité tonique, afin de tenter de se rapprocher de ce niveau par l'ajustement de la PEEP. En outre, il faudrait étudier plus largement l'impact de variations de niveau de PEEP sur l'activité tonique. En effet, nous avons montré que l'activité tonique augmente lors du passage de la PEEP réglée ( $3.9 \pm 0.8$  cmH<sub>2</sub>O) à zéro. Par contre, l'effet d'autres modifications du niveau de PEEP reste à étudier. On ne peut envisager d'utiliser l'activité tonique diaphragmatique pour aider au réglage de la PEEP que si les modifications induites par les variations de PEEP sont suffisamment perceptibles.

Enfin, la variabilité intra-individuelle de l'activité tonique du diaphragme est élevée. Ainsi, la moyenne des coefficients de variation de l'activité tonique était de  $80 \pm 41$  %, alors qu'elle n'est que de  $34 \pm 18$  % pour l'activité inspiratoire (tableau 1). Cette variabilité importante amène plusieurs remarques. Premièrement, la variabilité peut constituer une limite à l'utilisation de l'activité tonique comme outil de réglage de la PEEP. En effet, une variation d'activité liée à une modification de la PEEP sera plus difficile à mettre en évidence du fait de la variabilité intrinsèque de l'activité tonique. Il paraît également difficile d'envisager de modifier en permanence le niveau de PEEP si le niveau d'activité tonique fluctue continuellement. Deuxièmement, l'activité tonique participe au maintien actif de la CRF chez le nourrisson. La variabilité importante de ce mécanisme de contrôle conforte l'hypothèse d'une importante variabilité de la CRF elle-même. Dans cette étude, la CRF elle-même n'était pas mesurée, et l'étude de sa variabilité reste donc à confirmer.



**Tableau 1 :** Variabilité intra-individuelle de l'activité diaphragmatique durant les différentes périodes du cycle respiratoire.

	<b>Inspiration</b>	<b>Q1</b>	<b>Q2</b>	<b>Q3-Q4</b>
Moyenne $\pm$ SD des coefficients de variations individuels (%)	34 $\pm$ 18	44 $\pm$ 20	75 $\pm$ 33	80 $\pm$ 41

ANOVA mesures répétées :  $p < 0.05$ . Tests de Tukey Kramer : les coefficients de variation de Q2 et Q3-Q4 sont plus élevés que ceux de Q1 et Inspiration.

# Diaphragm Electrical Activity During Expiration in Mechanically Ventilated Infants

GUILLAUME EMERIAUD, JENNIFER BECK, MARISA TUCCI, JACQUES LACROIX, AND CHRISTER SINDERBY

Department of Pediatrics [G.E., MT, J.L.], Hôpital Sainte-Justine, Quebec, Canada, H3T 1C5; Department of Pediatrics [G.E.], Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble 38043, France; Department of Newborn and Developmental Pediatrics [J.B.], Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada M5S 1B2; Hôpital Sainte-Justine Research Center [M.T., J.L.], Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5; Department of Critical Care Medicine [C.S.], St-Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada M5B 1W8

**ABSTRACT:** The presence of diaphragm electrical activity (EAdi) during expiration is believed to be involved in the maintenance of end-expiratory lung volume (EELV) and has never been studied in intubated and mechanically ventilated infants. The aim of this study was to quantify the amplitude of diaphragm electrical activity present during expiration in mechanically ventilated infants and to measure the impact of removing positive end-expiratory pressure (PEEP) on this activity. We studied the EAdi in 16 ready-to-be weaned intubated infants who were breathing on their prescribed ventilator and PEEP settings. In all 16 patients, 5 min of data were collected on the prescribed ventilator settings. In a subset of eight patients, the PEEP was briefly reduced to zero PEEP (ZEEP). EAdi was recorded with miniaturized sensors placed on a conventional nasogastric feeding tube. Airway pressure (Paw) was also measured. For each spontaneous breath, we identified the neural inspiration and neural expiration. Neural expiration was divided into quartiles (Q1, Q2, Q3, and Q4), and the amplitude of EAdi calculated for each Q1–Q4 represented  $95 \pm 29\%$ ,  $31 \pm 15\%$ ,  $15 \pm 8\%$ , and  $12 \pm 7\%$ , respectively, of the inspiratory EAdi amplitude. EAdi for Q3–Q4 significantly increased during ZEEP, and decreased after reapplication of PEEP. These findings confirm that the diaphragm remains partially active during expiration in intubated and mechanically ventilated infants and that removal of PEEP affects this tonic activity. This could have potential implications on the management of PEEP in intubated infants. (*Pediatr Res* 59: 705–710, 2006)

The diaphragm is primarily known as an inspiratory muscle that is active during inspiration and relaxed during expiration. However, in healthy premature and full-term newborns, it has been demonstrated that electrical activity of the diaphragm, measured with electrodes on the surface of the chest wall, may persist throughout expiration, suggesting a “tonic” activity of the respiratory muscles (1–4). Lopes *et al.* (2) demonstrated that changes in tonic activity of the diaphragm were associated with changes in EELV and provided the original physiologic explanation that persistent diaphragmatic activity during the exhalation period helps to regulate EELV in infants. In healthy full-term or premature infants,

the EELV is higher than the relaxation volume, the latter being determined by the passive mechanical properties of the respiratory system (1,3,5). It is only after 1 y of age that the EELV coincides with the relaxed lung volume (6); before this age, adapting reflexes must compensate for the reduced EELV. In newborns, persistence of diaphragm activity during expiration, in combination with the flow-braking action of the laryngeal adductor muscles (7), a high respiratory rate, and a reduced time-constant of the respiratory system, has been suggested to contribute to an active elevation of EELV (5,8–11). However, in intubated and mechanically ventilated infants, the presence of an endotracheal tube does not allow for expiratory flow braking *via* the laryngeal muscles and likely increases their dependence on tonic diaphragm activity (*i.e.* diaphragm activity during exhalation). To our knowledge, no data on this have yet been reported in human infants.

The aims of the present study were to (1) develop a method to quantify the EAdi during expiration in mechanically ventilated infants (*i.e.* tonic diaphragm activity) and (2) determine whether tonic EAdi is present during prescribed PEEP and whether removal of PEEP produces changes in tonic EAdi.

## METHODS

**Subjects.** Sixteen patients (11 males, five females) with various diagnoses were included (Table 1). Patients were intubated and mechanically ventilated in synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV) mode with a Draeger Babylog 8000 ventilator (Draeger, Lubeck, Germany). The patient inclusion criteria were infants recovering from acute respiratory failure deemed ready for extubation, aged 3 d–6 mo. According to Colin *et al.* (6), the Hering-Breuer reflexes are present and strong for this age range. The patients were breathing with the same ventilator parameters for at least 2 h before the study. Patients with neuromuscular disease, bleeding disorders, cardiovascular instability, depressed central respiratory drive, esophageal malformations, and phrenic nerve damage as well as patients having undergone esophageal surgery were excluded.

The protocol was approved by the ethical and scientific committees of Sainte-Justine Hospital, Montreal, Quebec, Canada. Written informed consent was obtained from the parents of all patients.

**Measurements.** Electrical activity of the crural diaphragm (EAdi) was obtained using nine miniaturized electrodes mounted on a conventional

Received August 12, 2005; accepted December 23, 2005.

Correspondence: Jennifer Beck, M.D., 40 Humberview Road, Toronto, Ontario, Canada M6S 1W6; e-mail: Jennifer.beck@rogers.com.

Supported by the Canadian Intensive Care Foundation, and Fondation de l'Hôpital Sainte-Justine.

DOI: 10.1203/01.pdr.0000214986.82862.57

**Abbreviations:** EAdi, electrical activity of the diaphragm; EELV, end-expiratory lung volume; Paw, airway pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure; SIMV, synchronized intermittent mandatory ventilation; Te, expiratory time; Ti, inspiratory time; ZEEP, zero PEEP

**Table 1.** Patient anthropometrical data, ventilator settings, diagnosis, and tonic diaphragm activity

Patient	Diagnosis	Sex	GA at birth (wk)	Age at study (mo)	Weight (kg)	SIMV rate	PEEP (cm H <sub>2</sub> O)	Tonic EAdi (%)
1	Subglottic stenosis	M	29	4	3.7	5	5	3
2	Bronchiolitis	F	35	2	2.9	10	3	5
3	Bronchiolitis	M	39	2	5.6	10	3	26
4	Head trauma	M	32	2.5	4.6	10	3	24
5	Bronchiolitis	M	40	1	4.3	20	4	9
6	Aspiration pneumonia	M	40	0.5	3.3	10	4	14
7	Aspiration pneumonia	M	28	4	2.7	10	5	14
8	Bronchiolitis	F	36	4	4	10	4	19
9	Bronchiolitis	F	40	0.5	4.6	5	5	6
10	Viral pneumonia	M	37	2	4.5	10	4	14
11	Pierre-Robin syndrome	F	37	2	3.1	15	4	17
12	Intestinal stenosis	M	35	3	4.2	5	3	10
13	Enterocolitis	M	40	1	5.3	5	5	11
14	Bronchiolitis	M	40	1.5	4.3	10	5	26
15	Bronchiolitis	M	39	1	3.4	10	5	6
16	Bronchiolitis	F	37	3.5	4.5	12	5	13

EAdi is expressed as a percentage of EAdi observed during the prepeak period, after subtraction of the noise level. GA, gestational age at birth.

nasogastric (8 French) feeding tube (Benlan Inc., Oakville, Ontario, Canada), and spaced 5 mm apart. Paw was measured from a side port of the endotracheal tube (Sensym Inc., Milpitas, CA;  $\pm 350$  cm H<sub>2</sub>O). The EAdi and Paw signals were fed into a computer for data acquisition and online display.

**Protocol.** Studies were conducted a few hours before extubation, and patients had not received sedation for at least 6 h before the test. Following endotracheal aspiration, the feeding tube with the electrodes was inserted. Optimal electrode positioning was achieved by online feedback of the EAdi signals (12).

Following catheter insertion, the infants continued to breathe on the prescribed ventilator and PEEP settings. Ten minutes after catheter placement, recordings of EAdi and Paw were obtained in all 16 subjects during a 5-min period on the prescribed PEEP.

In eight patients, a 1-min period of ZEEP was introduced at the end of the 5-min period to determine its influence on tonic EAdi. Following this period, the patients were returned to their prescribed PEEP level.

**Data acquisition and signal analysis.** EAdi and Paw data were acquired, processed online, and displayed. EAdi signals were continuously and automatically processed with algorithms described by Sinderby *et al.* (13–15). The EAdi signal strength was quantified by the root mean square. The “true” noise level of the signal was estimated during short periods of apnea, defined as periods where both EAdi and Paw signals were flat for  $>1$  s (Fig. 1).

For the conditions of prescribed PEEP and ZEEP, we analyzed the spontaneous breaths only and excluded the mandatory breaths and the post-mandatory breaths. For each spontaneous breath, we identified and placed time cursors for (1) the onset of EAdi, (2) the peak of EAdi, and (3) the onset of the subsequent neural inspiratory effort, as previously described (16) (Fig. 1). We excluded all breaths where this identification was problematic due to

interference with electrocardiographic signal. Neural inspiratory time (Ti) and neural expiratory time (Te) were defined from the EAdi tracings (Fig. 1). The entire neural Ti was used to calculate the mean inspiratory amplitude of EAdi. To quantify the EAdi amplitude during neural expiration, neural Te was divided into quartiles (Q1–Q4) (Fig. 1), and the mean EAdi amplitude was calculated for each quartile. The mean EAdi of each quartile was expressed in percentage of the mean inspiratory EAdi, after subtraction of the noise level.

**Statistical analysis.** Data were analyzed by two independent investigators (G.E. and a technician). The agreement between observers was estimated with the intraclass correlation coefficients (ICCs), calculated with Deyo’s method (17) for each EAdi quartile. Interobserver reproducibility is considered to be good when ICC  $>0.75$  (17).

In all 16 patients, the mean inspiratory EAdi, and the mean EAdi for Q1–Q4 were calculated for the 5 min of the prescribed PEEP period. In the subgroup of eight patients, during ZEEP, data were analyzed during the minute preceding ZEEP (PreZEEP), the minute during ZEEP (ZEEP), and the minute after ZEEP (PostZEEP). Statistical analysis was performed with commercially available software (Statview 5.0, SAS Institute Inc.). One-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was used to determine differences between the different quartiles during prescribed PEEP and between PreZEEP, ZEEP, and PostZEEP. The difference between a quartile and the common noise level was estimated with a paired *t* test. A *p* value  $<0.05$  was considered to be significant. All data are expressed as mean and SD (mean  $\pm$  SD).

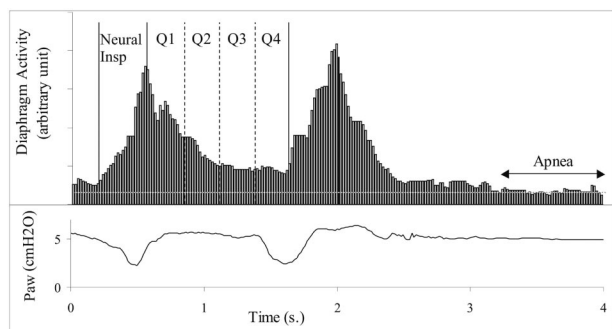
## RESULTS

The patient data are summarized in Table 1. Their mean ( $\pm$  SD) age, height, and weight were  $2.3 \pm 1.3$  mo,  $54 \pm 4$  cm, and  $4.0 \pm 0.8$  kg, respectively. The baseline ventilator settings are presented in Table 1. The mean prescribed Fio<sub>2</sub> for the group was  $35 \pm 13\%$ .

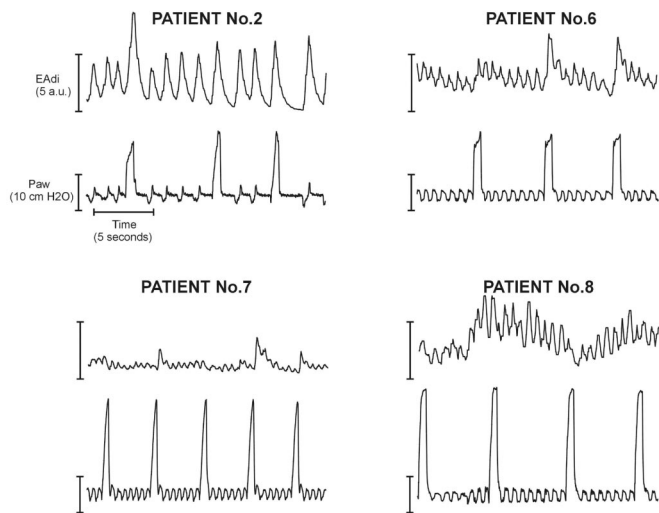
**Determination of tonic EAdi at prescribed level of PEEP (*n* = 16).** The average SIMV rate was  $10.0 \pm 4.3$  breaths per minute and the average prescribed PEEP level was  $3.9 \pm 0.8$  cm H<sub>2</sub>O.

Figure 1 shows an example of EAdi and Paw tracings for two consecutive spontaneous breaths followed by an apnea period and depicts how diaphragm activation persists (above the noise level) throughout the neural expiratory period. The pattern of tonic EAdi could attain a relatively constant level as shown in Figure 1, but could also be very variable as depicted in Figure 2 for several patients.

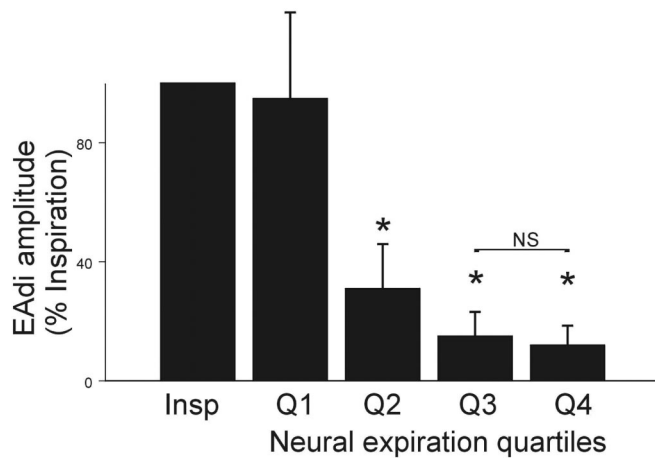
The mean EAdi amplitude calculated during Q1, Q2, Q3, and Q4 is shown in Figure 3 (*n* = 16). The EAdi observed



**Figure 1.** Definition of the periods of analysis for each spontaneous breath. Neural inspiration and expiration were defined by the diaphragm electrical activity (see text for details). Neural expiration was divided into four quartiles (Q1, Q2, Q3, and Q4). Vertical solid lines identify the onset and the peak of EAdi. Vertical dashed lines separate the quartiles. Horizontal dashed lines represent the noise level. Paw, airway opening pressure.



**Figure 2.** Tracings of diaphragm activity and Paw. Representative tracings of EAdi and Paw in four infants breathing on the prescribed ventilator settings.



**Figure 3.** Group mean ( $\pm$  SD) diaphragm electrical activity during inspiration and the expiratory quartiles ( $n = 16$ ). Activity is expressed as a percentage of the mean inspiratory amplitude after subtraction of noise level. All quartiles showed significant magnitudes above noise level ( $p < 0.05$ ). No difference was observed between inspiratory EAdi and Q1 or between Q3 and Q4. \*  $p < 0.05$ , significant from inspiration.

during Q1 was similar to the EAdi observed during the neural inspiratory period. EAdi decreased during Q2 ( $p < 0.05$ ), to stabilize at its lowest level during Q3 and Q4 ( $p < 0.05$ ). No differences were observed between Q3 and Q4, which constituted  $15 \pm 8\%$  and  $12 \pm 7\%$  of inspiratory EAdi, respectively. All quartiles showed significant magnitudes above the noise level ( $p < 0.05$ ). The mean noise level for the group was  $0.8 \pm 0.3$  arbitrary units (range, 0.3–1.4).

Activity during Q1 was more correlated with the inspiratory EAdi than were the later quartiles; the correlation coefficients between inspiratory EAdi and Q1, Q2, Q3, and Q4 were  $0.58 \pm 0.20$ ,  $0.26 \pm 0.26$ ,  $0.24 \pm 0.26$ , and  $0.19 \pm 0.29$ , respectively ( $p < 0.01$ ; one-way repeated-measures ANOVA).

Individual mean values of EAdi observed during exhalation on prescribed settings of mechanical ventilation are presented in Table 1. Because EAdi stabilized and was com-

parable during Q3 and Q4, we grouped these two quartiles and considered their combined activity as “tonic” activity of the diaphragm. No relationship was found between the level of tonic EAdi and the underlying condition.

The coefficients of variation for EAdi calculated during neural inspiration, Q1, Q2, Q3, and Q4 were 53%, 44%, 45%, 44%, and 71%, respectively.

The mean neural Ti and Te were  $0.27 (\pm 0.07)$  s and  $0.69 (\pm 0.24)$  s, respectively, for all 16 patients for the 5-min period at the prescribed PEEP.

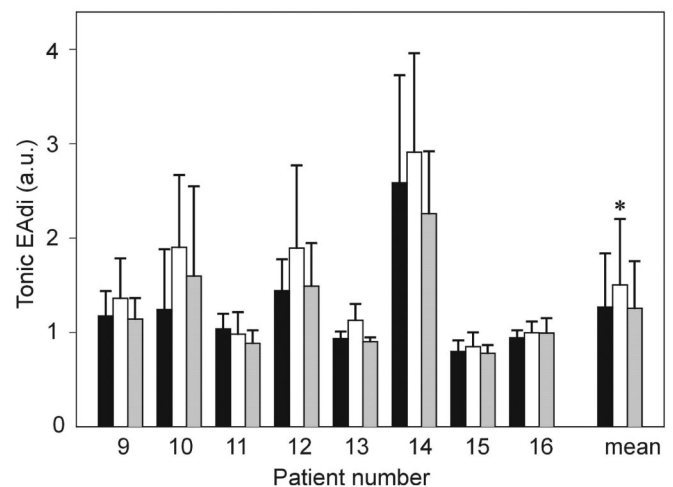
**Impact of removing PEEP on tonic EAdi ( $n = 8$ ).** A subset of the patients ( $n = 8$ , patients 9–16) were studied for this intervention (Table 1).

The mean and individual levels of tonic EAdi (Q3 and Q4 combined) measured immediately before, during, and immediately after the short period of ZEEP are presented in Figure 4. In all infants but one, tonic activity increased during ZEEP ( $p < 0.05$ ). Returning PEEP to its baseline level, tonic EAdi returned ( $p < 0.05$ ). As indicated in Table 2, the change from baseline PEEP to ZEEP reduced neural Ti and neural Te, and therefore increased instantaneous neural breathing frequency ( $p < 0.05$ ). Figure 5 demonstrates in one patient the response of the EAdi to removing PEEP.

**Reproducibility.** The ICCs calculated for the EAdi timing determinations by two investigators were all  $>0.75$  and were 0.99, 0.83, 0.94, 0.96, and 0.93 for neural inspiration, Q1, Q2, Q3, and Q4, respectively.

## DISCUSSION

In the present study, we found in intubated and mechanically ventilated infants that the EAdi after inspiration decreases rapidly during the first half of the neural expiration and plateaus during the second half of the neural expiration to a level that is significantly higher than the noise level. This “tonic” EAdi was observed in every patient and represented 12%–15% of the mean inspiratory EAdi at the prescribed level



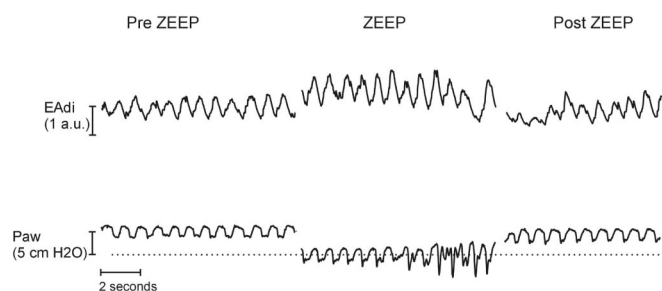
**Figure 4.** Impact of ZEEP on tonic electrical activity of diaphragm ( $n = 8$ ). Tonic EAdi (combined Q3–Q4) was measured immediately before (solid columns), during (open columns), and after (shaded columns) the ZEEP period. Tonic EAdi significantly increased during the ZEEP period and decreased when PEEP was reapplied ( $p < 0.01$ ).



**Table 2.** Effects of ZEEP on neural breathing pattern ( $n = 8$ )

	Pre-ZEEP	ZEEP	Post-ZEEP	Significance ( $p < 0.05$ )
Neural Ti (ms)	347 $\pm$ 65	329 $\pm$ 60	341 $\pm$ 57	ZEEP vs Pre-ZEEP
Neural Te (ms)	567 $\pm$ 102	516 $\pm$ 115	619 $\pm$ 149	ZEEP vs Post-ZEEP
Neural respiratory rate (per min)	66.6 $\pm$ 8.5	72.6 $\pm$ 11.1	64.4 $\pm$ 11.0	ZEEP vs Pre-ZEEP ZEEP vs Post-ZEEP
Inspiratory EAdi (a.u.)	3.45 $\pm$ 2.07	4.60 $\pm$ 3.51	3.68 $\pm$ 2.89	NS

a.u., arbitrary units.



**Figure 5.** Experimental record during prescribed PEEP, application of ZEEP, and after prescribed PEEP was reapplied. Example in one infant of how removal of the prescribed PEEP resulted in an increase in the tonic activity of the diaphragm.

of PEEP (4 cm H<sub>2</sub>O). Upon removal of PEEP, the tonic EAdi increased and immediately returned (decreased) to its initial level when the prescribed PEEP level was reinstated. Based on these studies, we could anticipate that there should be a relationship between tonic EAdi and PEEP. Studies in intubated rabbits with lung injury show increased tonic diaphragm activity when no PEEP is applied (unpublished data). Systematic increases in PEEP suppressed the tonic diaphragm activation and increased the phasic activation. The interpretation of these data was that during insufficient PEEP, the diaphragm is activated to defend collapse of lung units, perhaps triggered by receptors in the lung. When the PEEP is increased, it recruits the lung and replaces the action of the tonic diaphragm activation, allowing the diaphragm to perform phasic breathing.

Studies in intubated animals show that continuous negative airway pressure, lung deflation (18), abdominal distention (19), and acute lung injury (unpublished data) result in tonic activation of the diaphragm. The tonic activity was abolished by vagotomy (19; unpublished data). Animal models have also been used to demonstrate that lung deflation (20,21) and pulmonary edema (22) increase the activity of vagal efferents and that direct stimulation of vagal afferents causes tonic activation of the diaphragm (23). Application of PEEP to the intubated airway immediately reduces the activity of the vagal efferents (20,21) and reduces the tonic activity of the diaphragm (unpublished data).

In the clinical setting, infants are frequently provided with CPAP or PEEP to prevent EELV decreases to less than the relaxation volume. Usually this PEEP adjustment is made on an empirical basis. The presence of tonic EAdi in all 16 patients despite applied PEEP levels of 3 to 5 cm H<sub>2</sub>O, which is considered to maintain EELV above relaxation volume in normal infants (24) suggests that the applied PEEP may have been too low or that some tonic activity always occurs in intubated infants. Based on the above, the authors of the

present study suggest that the presence of tonic diaphragm activity and its modulation by PEEP may describe a vagal reflex acting to adjust EELV and to prevent a derecruitment of the lungs.

Besides its possible role in the maintenance of EELV, another possible explanation for the presence of tonic EAdi in intubated infants is the presence of nonrespiration-related activity of the diaphragm, *e.g.* related to postural activities (25) or upper limb movement (26). As well, crying, micturition, and defecation could potentially cause EAdi to be present during expiration. To our knowledge, the importance of this contribution is poorly described in infants; however, there is little support that any of the above reasons should persist over long periods and that it should be observed in all 16 infants (and that ZEEP would increase the tonic EAdi). Kosch and Stark (5) reported that electrical activity measured with surface electrodes positioned on the chest wall was not affected by changes from the supine to upright position. In the present study, infants were studied in the supine position, while not agitated. All periods of crying were excluded from analysis, and only one baby defecated during the study. Therefore, we do not find it likely that factors unrelated to breathing were the cause of our findings of diaphragm activity during the expiratory phase in all infants.

The presence of tonic EAdi may have important physiologic and clinical consequences. The maintained diaphragm activity during expiration likely keeps diaphragm muscle tension higher than if it were relaxed, increasing the diaphragm's metabolism and potentially reducing diaphragm blood circulation (27), both factors that will make the diaphragm more susceptible to peripheral muscular fatigue. In the past, respiratory muscle fatigue was predicted using indices such as the pressure time product or tension time index. Both calculations assume that expiration is passive (28), whereas our findings of EAdi persisting throughout the entire neural expiration may indicate an infinite duty cycle. Diaphragm fatigue could thus be more likely to develop in the case of augmented tonic diaphragm activity. If this is true, this may in part explain the success in treating respiratory failure with CPAP. Monitoring tonic EAdi could then help in the adjustment of ventilator settings to avoid excessive levels.

Another condition that has been associated with tonic EAdi is bronchoconstriction (29). In the present study, there were eight bronchiolitis patients in whom there was no tendency to have increased tonic EAdi relative to the other infants studied. Moreover, diaphragm activation during the expiratory period was significantly present in all patients (with bronchoconstriction or not).

Despite many studies assuming a specific involvement of the diaphragm in controlling EELV in infants (5,8–10), only

Reis *et al.* (30) have used esophageal recordings of diaphragm activity and reported that it is uncertain whether the tonic electrical activity measured actually relates to the diaphragm. Esophageal recording of EAdi is the only method currently available to avoid cross-talk interference from muscles other than the diaphragm (31,32). Reis *et al.* (30), however, reported negligible tonic EAdi from esophageal electrodes, despite the fact that their surface recordings indicated a clear presence of tonic EAdi. These findings are markedly different from the findings of the present study. We can think of at least two possible reasons for the different results obtained by Reis *et al.* (30) and those obtained in the present study. First, in the present study, a standardized method was implemented to acquire and analyze the diaphragmatic activity (33). The double subtraction technique was used to localize the position of the diaphragm on the electrode array, which eliminates filtering effects related to electrode positioning (13). Reis *et al.* (30) used a single electrode pair on their esophageal catheter and had no method to verify that the electrodes actually remained in the same position with respect to the diaphragm during both inspiration and expiration. In fact, Beck *et al.* (12,34) demonstrated that electrode filtering is very powerful and that movement of the diaphragm relative to the electrodes disqualifies all quantitative evaluation of EAdi. Moreover, respiratory movement of the crural diaphragm has been demonstrated to be significant in infants (35). The second potential explanation to explain the discrepancy between the results of Reis *et al.* and our findings relate to endotracheal intubation. Nonintubated infants exhibit laryngeal braking of expiratory flow that has been associated with the maintenance of EELV and reduced tonic EAdi (2,7). Beck *et al.* (unpublished data) have recently demonstrated in rabbits with acid-induced lung injury that the tonic activity observed during intubation and ZEEP is reduced after extubation. Thus, because an endotracheal tube was in place for all patients in the present study, upper airway regulation of EELV was not possible, and it may be speculated that tonic EAdi played a more important role in maintaining EELV.

The data obtained in the present study demonstrate the complexity of defining neural inspiration and neural expiration. Our data shows that EAdi persists until the end of expiration. We considered the Q3 and Q4 activity as tonic activity because during this period, the EAdi stopped and the activity remained stable and significantly higher than the noise level. Moreover, the correlation coefficients between inspiration and the different quartiles also show that Q3 and Q4 are not related to inspiration, contrary to Q1. We used the peak activity to delimit the beginning of Q1; however, some diaphragm motor units may not be deactivated, explaining the relationship between Q1 and inspiration. If we believe that the presence of tonic activity is related to the Hering-Breuer deflation sensitive reflex, then it can also explain its presence only during expiration. Moreover, this reflex is involved in a cycle-by-cycle regulation of lung volume could explain the high variability of tonic activity that we measured.

Several problems and potential criticisms inherent to these findings and to the methodology used must be addressed.

Perhaps the most important question that arises from this study is how we can be certain that the signal we measured and quantified during neural expiration was physiologic and originated from the diaphragm and did not simply constitute noise. The cross-correlation algorithm (12) was implemented continuously during inspiration and expiration, every 16 ms, and a predictable pattern of EAdi signals representing diaphragm activity along the array of electrodes (signals were reversed above and below the diaphragm) was observed for both inspiratory EAdi and the Q1–Q4 periods.

The present study showed tonic EAdi in all 16 infants even when PEEP was applied. This could suggest that despite the application of PEEP, certain areas of the lung may not be recruited, and vagal afferents sensitive to lung collapse may be activated. We cannot neglect the fact that the endotracheal tube was suctioned before the study, an action that is known to decrease EELV transiently (36). Therefore, we do not know whether our patients had a normal EELV, even at the baseline PEEP level.

In the present study, we assumed that removing the PEEP level would reduce EELV and that this would alter the tonic EAdi. Although we did not measure the EELV in our patients, several studies report a positive correlation between increasing PEEP and EELV in mechanically ventilated infants (24,37), although the amount of change in EELV per cm H<sub>2</sub>O of PEEP varies among the studies. Regardless of the magnitude, we believe that it is reasonable to assume that the EELV was reduced by the PEEP removal in the present study.

The validity and reliability of esophageal recordings of EAdi have been criticized for various reasons, including possible contamination by nondiaphragmatic activity, variation in signal strength caused by changes in muscle to electrode distance during respiration, and changes in lung volume (38). However, the methodology that we used for acquisition and analysis of EAdi has been validated to address these problems (33). Contamination of EAdi by nondiaphragmatic activity occurs essentially when surface recording is used (31). Esophageal measurements of EAdi are less subject to contamination because the distance between electrodes and abdominal or intercostal muscles is greater (39). The problems associated with the muscle-to-electrode distance (12,34) and with the influence of cardiac activity and esophageal peristalsis on the signal strength (13,40) have both been resolved. Thus, the method used to analyze and quantify EAdi is reliable and reproducible and accurately provided the data presented in this study.

## CONCLUSION

The findings obtained confirm that the diaphragm remains partially active during expiration of spontaneous breaths in mechanically ventilated infants at PEEP levels that are usually prescribed just before extubation. The results also show that removal of PEEP increases the tonic activity of the diaphragm. This could have potential implications on the management of PEEP in intubated and mechanically ventilated infants.

**Acknowledgments.** The authors thank Norman Comtois for technical assistance and Roxanne Trahan for helping to recruit the patients for this study.

## REFERENCES

1. Prechtl HF, van Eykern LA, O'Brien MJ 1977 Respiratory muscle EMG in newborns: a non-intrusive method. *Early Hum Dev* 1:265–283
2. Lopes J, Muller NL, Bryan MH, Bryan AC 1981 Importance of inspiratory muscle tone in maintenance of FRC in the newborn. *J Appl Physiol* 51:830–834
3. Stark AR, Cohlman BA, Waggner TB, Frantz ID 3rd, Kosch PC 1987 Regulation of end-expiratory lung volume during sleep in premature infants. *J Appl Physiol* 62:1117–1123
4. Eichenwald EC, Ungarelli RA, Stark AR 1993 Hypercapnia increases expiratory braking in preterm infants. *J Appl Physiol* 75:2665–2670
5. Kosch PC, Stark AR 1984 Dynamic maintenance of end-expiratory lung volume in full-term infants. *J Appl Physiol* 57:1126–1133
6. Colin AA, Wohl ME, Mead J, Ratjen FA, Glass G, Stark AR 1989 Transition from dynamically maintained to relaxed end-expiratory volume in human infants. *J Appl Physiol* 67:2107–2111
7. Kosch PC, Hutchinson AA, Wozniak JA, Carlo WA, Stark AR 1988 Posterior cricoarytenoid and diaphragm activities during tidal breathing in neonates. *J Appl Physiol* 64:1968–1978
8. Mortola JP, Milic-Emili J, Noworaj A, Smith B, Fox G, Weeks S 1984 Muscle pressure and flow during expiration in infants. *Am Rev Respir Dis* 129:49–53
9. Griffiths GB, Noworaj A, Mortola JP 1983 End-expiratory level and breathing pattern in the newborn. *J Appl Physiol* 55:243–249
10. Elgellab A, Riou Y, Abbazine A, Truffert P, Matran R, Lequien P, Storme L 2001 Effects of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) on breathing pattern in spontaneously breathing premature newborn infants. *Intensive Care Med* 27:1782–1787
11. Magnenant E, Rakza T, Riou Y, Elgellab A, Matran R, Lequien P, Storme L 2004 Dynamic behavior of respiratory system during nasal continuous positive airway pressure in spontaneously breathing premature newborn infants. *Pediatr Pulmonol* 37:485–491
12. Beck J, Sinderby C, Lindström L, Grassino A 1996 Influence of bipolar esophageal electrode positioning on measurements of human crural diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 81:1434–1449
13. Sinderby CA, Beck JC, Lindström LH, Grassino AE 1997 Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *J Appl Physiol* 82:1370–1377
14. Sinderby C, Beck J, Weinberg J, Spahija J, Grassino A 1998 Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease. *J Appl Physiol* 85:2146–2158
15. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y, Comtois N, Friberg S, Gottfried SB, Lindström L 1999 Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 5:1433–1436
16. Beck J, Tucci M, Emeriaud G, Lacroix J, Sinderby C 2004 Prolonged neural expiratory time induced by mechanical ventilation in infants. *Pediatr Res* 55:747–754
17. Szklo M, Nieto FJ 1999 *Epidemiology: Beyond the Basics*. Aspen Publishers, Gaithersburg, MD, pp 479–482
18. Meessen NE, van der Grinten CP, Folgering HT, Luijendijk SC 1993 Tonic activity in inspiratory muscles during continuous negative airway pressure. *Respir Physiol* 92:151–166
19. D'Angelo E, Pecchiari M, Acocella F, Monaco A, Bellemare F 2002 Effects of abdominal distension on breathing pattern and respiratory mechanics in rabbits. *Respir Physiol Neurobiol* 130:293–304
20. Jonzon A, Pisarri TE, Coleridge JC, Coleridge HM 1986 Rapidly adapting receptor activity in dogs is inversely related to lung compliance. *J Appl Physiol* 61:1980–1987
21. Ma A, Bravo M, Kappagoda CT 2003 Responses of bronchial C-fiber afferents of the rabbit to changes in lung compliance. *Respir Physiol Neurobiol* 138:155–163
22. Gunawardena S, Ravi K, Longhurst JC, Kaufman MP, Ma A, Bravo M, Kappagoda CT 2002 Responses of C fiber afferents of the rabbit airways and lungs to changes in extra-vascular fluid volume. *Respir Physiol Neurobiol* 132:239–251
23. Badier M, Jammes Y, Romero-Colomer P, Lemerre C 1989 Tonic activity in inspiratory muscles and phrenic motoneurons by stimulation of vagal afferents. *J Appl Physiol* 66:1613–1619
24. Thome U, Topfer A, Schaller P, Pohlandt F 1998 The effect of positive end expiratory pressure, peak inspiratory pressure, and inspiratory time on functional residual capacity in mechanically ventilated preterm infants. *Eur J Pediatr* 157:831–837
25. Sinderby C, Ingvarsson P, Sullivan L, Wickstrom I, Lindstrom L 1992 The role of the diaphragm in trunk extension in tetraplegia. *Paraplegia* 30:389–395
26. Hodges PW, Gandevia SC 2000 Activation of the human diaphragm during a repetitive postural task. *J Physiol* 522:165–175
27. Hussain SN 1996 Regulation of ventilatory muscle blood flow. *J Appl Physiol* 81:1455–1468
28. Bellemare F, Grassino A 1982 Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 53:1190–1195
29. Muller N, Bryan AC, Zamel N 1981 Tonic inspiratory muscle activity as a cause of hyperinflation in asthma. *J Appl Physiol* 50:279–282
30. Reis FJ, Cates DB, Landriault LV, Rigatto H 1994 Diaphragmatic activity and ventilation in preterm infants. I. The effects of sleep state. *Biol Neonate* 65:16–24
31. Sinderby C, Friberg S, Comtois N, Grassino A 1996 Chest wall muscle cross talk in canine costal diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 81:2312–2327
32. Sharp JT, Hammond MD, Aranda AU, Rocha RD 1993 Comparison of diaphragm EMG centroid frequencies: esophageal versus chest surface leads. *Am Rev Respir Dis* 147:764–767
33. Aldrich TK, Sinderby C, McKenzie DK, Estenne M, Gandevia SC 2002 ATS/ERS statement on respiratory muscle testing—electrophysiologic techniques for the assessment of respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 166:518–624
34. Beck J, Sinderby C, Weinberg J, Grassino A 1995 Effects of muscle-to-electrode distance on the human diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 79:975–985
35. Laing IA, Teele RL, Stark AR 1988 Diaphragmatic movement in newborn infants. *J Pediatr* 112:638–643
36. Choong K, Chatrkaw P, Frndova H, Cox PN 2003 Comparison of loss in lung volume with open versus in-line catheter endotracheal suctioning. *Pediatr Crit Care Med* 4:69–73
37. Schibler A, Henning R 2001 Measurement of functional residual capacity in rabbits and children using an ultrasonic flow meter. *Pediatr Res* 49:581–588
38. Gandevia SC, McKenzie DK 1986 Human diaphragmatic EMG: changes with lung volume and posture during supramaximal phrenic stimulation. *J Appl Physiol* 60:1420–1428
39. Petit JM, Milic-Emili G, Delhez L 1960 Examination of the electrical activity of the diaphragm by the esophageal approach in the normal man. *J Physiol (Paris)* 52:190–191
40. Sinderby C, Lindstrom L, Grassino AE 1995 Automatic assessment of electromyogram quality. *J Appl Physiol* 79:1803–1815

## **II\_ VALIDATION D'UNE METHODE D'ETALONNAGE DE LA PLETHYSMOGRAPHIE D'INDUCTANCE RESPIRATOIRE CHEZ LE PREMATURE**

Le deuxième objectif de ce travail était d'étudier et caractériser la variabilité de la CRF. Cependant, la réalisation de cet objectif nécessitait au préalable d'adapter une méthode de mesure des volumes respiratoires par pléthysmographie d'impédance pour permettre son utilisation chez le prématuré, et de valider cette méthode dans différentes situations respiratoires, notamment en présence d'asynchronisme thoraco-abdominal ou de ventilation assistée. En effet, comme décrit dans la partie bibliographique, l'utilisation de la pléthysmographie d'impédance est difficile chez les prématurés, particulièrement dans ces situations fréquentes d'asynchronisme et d'assistance ventilatoire.

La méthode de mesure développée pour ce travail est une adaptation de la technique Visuresp®, mise au point pour l'adulte au sein du laboratoire TIMC-PRETA en collaboration avec la société RBI (Meylan, France). Cette méthode comporte différentes particularités qui visent à améliorer les performances des méthodes habituelles de pléthysmographie d'inductance. Le premier point est l'insertion des spires d'enregistrements dans un seul gilet de tissu élastique, qui permet de recueillir un signal sans interférer avec la respiration (élasticité horizontale du tissu) tout en minimisant les déplacements verticaux liés aux mouvements (pas d'élasticité verticale du tissu). Le deuxième point porte sur l'identification des coefficients  $\alpha$  et  $\beta$  attribués aux signaux pléthysmographiques abdominaux et thoraciques pour reconstruire le volume respiratoire VRIP. Sur une période de référence constituée par les 15 cycles successifs les plus réguliers en durée, la méthode des moindres carrés est utilisée pour calculer les coefficients permettant de reconstruire VRIP en comparaison au signal de volume de référence, mesuré simultanément par un pneumotachographe VPNT. Le débit respiratoire reconstitué est ensuite obtenu par dérivation de VRIP. Le troisième point est basé sur l'utilisation d'un filtre calculé de façon individuelle, afin de prendre en compte les différences individuelles de mode respiratoire. Les spectres de fréquence des débits reconstitué et de référence (PNT) sont établis sur la période de référence. Le ratio des modules de ces spectres de fréquence permet de calculer la fonction de transfert entre le débit reconstitué et le débit de référence. Le filtre est ensuite construit par le développement en



série de Fourier de la fonction de transfert. Le débit reconstitué filtré final est calculé par le produit de convolution du débit reconstitué et de ce filtre.

La méthode décrite ci-dessus, que nous appellerons par la suite méthode *MCP* (pour méthode des moindres carrés personnalisée), tente d'adapter le traitement des signaux aux particularités de chaque nourrisson, dans le but d'améliorer les performances de la pléthysmographie notamment dans les situations complexes, comme l'asynchronisme thoraco-abdominal ou d'assistance ventilatoire.

Nous avons donc réalisé une étude pour évaluer les performances de cette méthode pour reconstruire le débit respiratoire. Ce travail a fait l'objet d'un article, qui a été accepté pour publication dans *Pediatric Pulmonology*, dont le texte figure à la fin de ce chapitre.

Quinze nourrissons prématurés, d'âge gestationnel entre 30 à 33 SA, ont été étudiés dans leur dix premiers jours de vie. Chez 9 patients, deux enregistrements ont été réalisés. Des gilets contenant les spires d'enregistrement pléthysmographique ont été réalisés spécialement pour l'utilisation chez les prématurés et pour permettre une adaptation à la taille et au poids de ces nourrissons (Figure 5). Après mise en place du gilet, le signal pléthysmographique était enregistré pendant 30 minutes. A la fin de cette période, le débit de référence était également enregistré (simultanément au signal pléthysmographique) pendant une minute. Ce signal de référence était recueilli par un pneumotachographe étalonné connecté à un masque facial chez les nouveau-nés non intubés. Chez les patients intubés, le débit de référence était obtenu par le pneumotachographe du respirateur, étalonné auparavant. A partir des signaux pléthysmographiques, le débit était recalculé selon la méthode MCP décrite plus haut.



**Figure 5** : Gilet d'enregistrement pléthysmographique. Le tissu permet les variations de dimension dans le sens horizontal mais pas les déplacements verticaux. Les 2 bandes latérales permettent d'adapter le gilet à l'anatomie du nourrisson étudié. Les bandes supérieures stabilisent le gilet en hauteur au niveau des épaules.

La méthode de calibration MCP a été comparée à 3 autres méthodes fréquemment utilisées chez les nourrissons. Deux méthodes utilisaient des coefficients arbitrairement fixés, attribuant un poids équivalent aux deux signaux RIP ( $\alpha=\beta$  ; méthode 1:1), ou un poids 2 fois plus important pour le signal abdominal ( $\beta= 2 \cdot \alpha$  ; méthode 1:2). La troisième méthode (Méthode *QDC-like*) était dérivée de la méthode QDC (Qualitative diagnostic calibration) (Sackner et al. 1989). Comme décrit plus largement dans la partie bibliographique, dans cette méthode, le rapport des coefficients est calculé à partir des écart-types des 2 signaux :

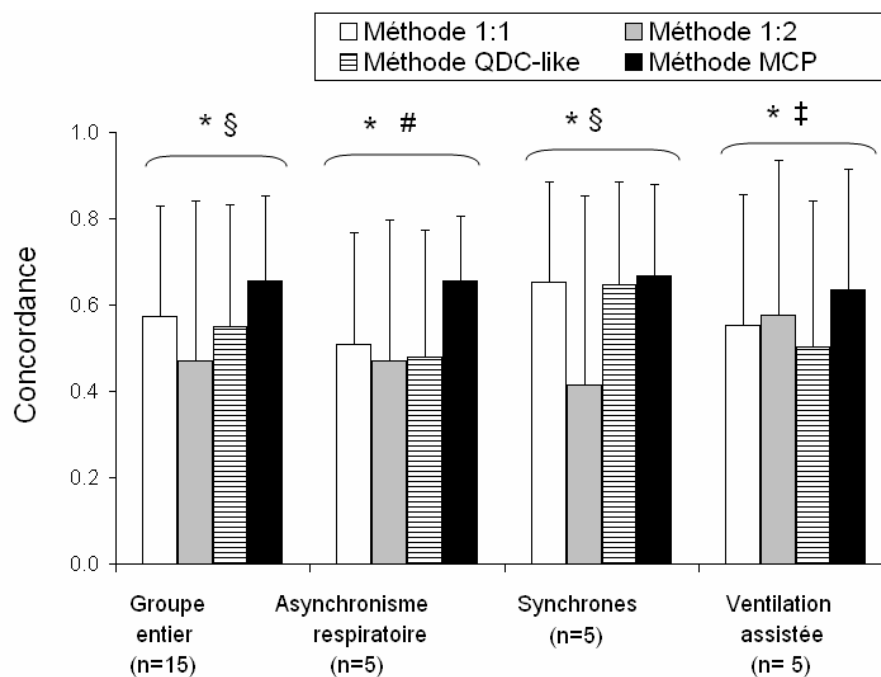
$$\frac{\beta}{\alpha} = \frac{SD(AB)}{SD(RC)}$$

Nous avons utilisé ici ce même principe pour le calcul des coefficients, mais il existait des différences avec la méthode QDC originale, et notamment une période de calibration plus courte (15 cycles au lieu de 5 minutes). Pour toutes les méthodes, le calcul des coefficients lors de la phase de calibration était suivi du calcul du gain, ratio entre les débits reconstruits et PNT sur la période de référence.

Le critère principal utilisé pour estimer la performance des différentes méthodes de calibration de pléthysmographie était la concordance  $\rho$  entre le débit reconstitué et le débit de référence. La concordance était calculée sur l'ensemble de l'enregistrement pendant lequel les 2 signaux (pléthysmographiques et de référence) étaient disponibles, avec  $\rho = 1 - (\text{moyenne des carrés des écarts entre les débits normalisés} / \text{variance du débit PNT})$  ; *i.e.* un  $\rho$  plus

proche de 1 reflète une meilleure reconstruction du signal ;  $\rho = 1$  lorsque les 2 signaux sont identiques.

Pour l'ensemble des 15 prématurés étudiés, la concordance obtenue avec la méthode *MCP* était meilleure qu'avec la méthode *1:2*, et équivalente aux autres méthodes (Figure 6). Dans le groupe des patients avec asynchronisme thoraco-abdominal, la méthode *MCP* restait performante et apportait une meilleure concordance que les 3 autres méthodes. La méthode *MCP* était également la plus performante chez les patients sous ventilation assistée, mais seule la différence avec la méthode *QDC-like* était significative.



**Figure 6** : Concordance entre le signal de débit respiratoire de référence et les signaux de débit reconstruits par pléthysmographie avec chaque méthode de calibration, pour l'ensemble des patients et dans les 3 groupes prédéfinis. \* : différence significative entre les 4 méthodes ( $p < 0.05$  ; ANOVA à mesures répétées). Les autres symboles représentent les comparaisons entre 2 méthodes (tests de Tukey-Kramer). § : Différence significative entre la méthode *1:2* et la méthode *MCP*; # : différence significative entre la méthode *MCP* et toutes les autres ; ‡ : différence significative entre la méthode *QDC-like* et la méthode *MCP*.

Pour la détermination du volume courant moyen, les différentes méthodes étaient équivalentes. Les volumes courants moyens diffèrent tous de moins de 0.5 ml/kg du VT moyen obtenu par PNT (tableau 2). Pour la détermination des volumes courants cycle-à-cycle,

la moyenne des différences cycle-à-cycle entre  $VT_{PNT}$  et  $VT_{RIP}$  est numériquement plus petite avec la méthode MCP, mais cette différence entre les méthodes n'était pas significative (Figure 7 et tableau 2).

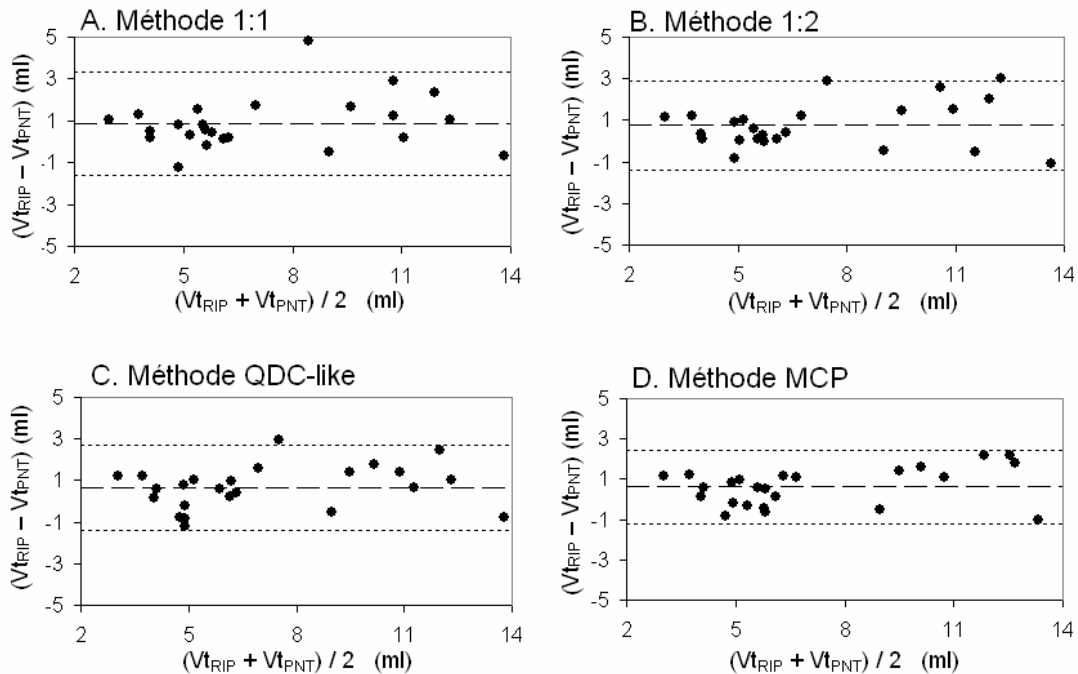
**Tableau 2** : Volumes courants déterminés avec la méthode de référence (PNT) et par pléthysmographie avec les 4 méthodes de calibration.

		Méthode de référence (PNT)	Méthode 1:1	Méthode 1:2	Méthode QDC- like	Méthode MCP	<i>p</i>
Volume courant (ml/kg)	Groupe (n=15)	4.7 ± 2.1	5.3 ± 2.2	5.2 ± 2.2	5.1 ± 2.2	5.1 ± 2.3	<0.05 *
Moyennes des différences cycle-à-cycle entre $VT_{PNT}$ et $VT_{RIP}$ (en % $VT_{PNT}$ )	Groupe (n=15)		14 ± 26	22 ± 40	12 ± 19	10 ± 19	0.31
	Synchrones (n=5)		8 ± 18	26 ± 57	12 ± 12	14 ± 13	0.59
	Asynchrones (n=5)		16 ± 18	20 ± 23	16 ± 17	14 ± 19	0.59
	Ventilation assistée (n=5)		26 ± 47	19 ± 27	13 ± 32	7 ± 22	0.33

Les données sont présentées sous forme moyenne ± SD. \*: Les 4 méthodes sont différentes de PNT ; pas de différence significative entre les méthodes pléthysmographiques.

La méthode développée est donc au moins équivalente aux autres méthodes habituellement utilisées dans cette population de prématurés, et elle se révèle plus robuste que les autres dans les circonstances défavorables à la pléthysmographie, notamment l'asynchronisme thoraco-abdominal et l'assistance ventilatoire. Il faut cependant noter qu'aucune des méthodes utilisées ne peut être considérée comme une méthode de référence validée. Nous avons utilisé un pneumotachographe pour établir le signal de référence, parce que c'est la méthode la plus adaptée (Bates et al. 2000), même si elle peut être mise en défaut notamment par des fuites, des dérives du zéro, les changements de température. Nous avons essayé de nous affranchir de ces limites en vérifiant l'absence de fuite au niveau du masque, en laissant le pneumotachographe en chauffe pendant environ 30 minutes avant l'enregistrement, et en corrigeant les dérives du zéro par traitement numérique. Pour limiter

les perturbations de la respiration durant la période de référence, nous n'avons appliqué le masque (chez les patients non-intubés) que pendant de brèves périodes de moins d'une minute.



**Figure 7 :** Représentation graphique selon Bland-Altman des différences entre les VT moyens de référence ( $V_{tPNT}$ ) et les VT moyens calculés par pléthysmographie ( $V_{tRIP}$ ) avec les méthodes *1:1* (partie A de la figure), *1:2* (partie B), *QDC-like* (partie C), et la méthode MCP (partie D). Les lignes pointillées centrales et latérales représentent la différence moyenne et les limites de concordance, respectivement.

Les méthodes de calibration utilisées en comparaison de la nouvelle méthode ont également des limites. La méthode QDC est fréquemment utilisée chez le nourrisson, y compris prématuré (Elgellab et al. 2001; Magnenant et al. 2004), même si elle reste controversée (Brown et al. 1998; Thompson 1999; Poole et al. 2000; De Groot et al. 2001). Dans notre travail, la méthode *QDC-like* utilise le principe de la méthode QDC pour calculer les coefficients  $\alpha$  et  $\beta$  à partir des écart-types des signaux RIP, mais les 2 méthodes ne sont pas strictement équivalentes, notamment car la période de référence est plus courte dans notre étude. L'hypothèse nécessaire de la ventilation quasi-constante est par contre probablement respectée pour la période de référence, du fait de son identification par la plus grande régularité des cycles. Les autres méthodes de calibration avec coefficients fixés arbitrairement ont l'avantage d'une grande simplicité, tout en permettant d'obtenir des résultats acceptables

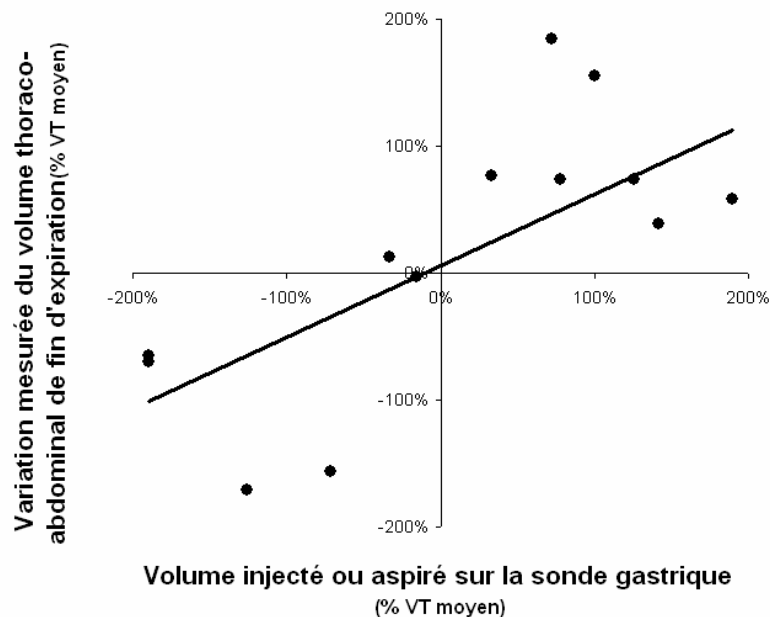
comparés à la méthode QDC (Poole et al. 2000). Les coefficients retenus pour les méthodes 1:1 et 1:2 ont été choisis sur la base d'études antérieures soulignant l'importance de la part abdominale de la respiration (Hershenson et al. 1990; Poole et al. 2000). Nos résultats suggèrent cependant que le gain supérieur attribué au signal abdominal est parfois inadapté, notamment lorsque la respiration est bien synchronisée, où des coefficients égaux donnent de meilleurs résultats.

Il faut noter également que nous n'avons pas étudié la validité de notre méthode de mesure sur des périodes de temps prolongées. Les performances de la RIP diminuent avec le temps, particulièrement s'il survient des modifications de l'état de sommeil (Warren et al. 1985; Brown et al. 1998; Poole et al. 2000). Même si notre méthode semble plus performante dans les situations d'asynchronisme, nous n'avons pas étudié de situations où la synchronisation changeait au cours de l'enregistrement. Par contre, il a été montré chez l'adulte que la méthode de calcul du filtre que nous avons utilisée reste valable même après modifications des conditions respiratoires (Calabrese et al. 2007). Notre méthode de calibration apportant un bénéfice à court terme, il est vraisemblable que l'altération de sa performance avec le temps n'est pas plus importante qu'avec une autre méthode.

Enfin, nous souhaitons utiliser cette méthode de calibration pour étudier des fluctuations de CRF. Nous avons donc étudié la capacité de cette méthode à détecter des modifications connues du volume thoraco-abdominal. Ces modifications sont représentées par des aspirations ou injections de quantités connues d'air ou de liquide par la sonde gastrique, soins courants survenus au cours de l'enregistrement. Treize événements ont été notés, chez 8 patients. La CRF moyenne était calculée sur les 30 secondes précédant et les 30 secondes suivant l'aspiration ou l'injection. Les variations de CRF sont présentées dans la figure 8.

La variation de CRF mesurée par pléthysmographie après la modification de volume était bien corrélée au volume injecté ou aspiré ( $p=0.03$ , test non-paramétrique de corrélation de Spearman). Il faut cependant noter que cette corrélation n'est pas parfaite, avec un coefficient de corrélation de 0.5. Une des hypothèses à évoquer pour expliquer cette corrélation parfois imparfaite est que la variation connue de volume au niveau de l'estomac n'induit pas forcément la même variation du volume qui est mesuré par pléthysmographie en fin d'expiration. La pléthysmographie d'inductance mesure les variations de volume de l'ensemble Abdomen + Thorax ; notre hypothèse était que la modification connue au niveau de l'estomac se traduirait par la même modification de l'ensemble Abdomen + Thorax. Mais on peut imaginer que le changement de volume de l'estomac influe en sens inverse sur la CRF

(par exemple une distension de l'estomac comprime l'hémi-diaphragme gauche, entraînant une baisse de la CRF), la modification du volume total Abdomen + Thorax n'étant alors pas équivalente à la variation imposée au niveau de la sonde gastrique. Une étude ancienne suggère qu'une telle diminution de CRF peut survenir après l'alimentation par sonde (Pitcher-Wilmott et al. 1979). A l'inverse, aucune variation de CRF n'a été retrouvée après des épisodes d'alimentation rapide par sonde chez des prématurés dans deux études, dont une récente (Krauss et al. 1978; Brar et al. 2001). Les variations de CRF étaient mesurées dans ces études par méthode de dilution des gaz, et ne concernaient donc bien que le compartiment pulmonaire. Les variations de CRF du fait de l'alimentation ne sont donc probablement pas le seul élément expliquant que la corrélation observée n'est pas parfaite. Par ailleurs, les variations cycle-à-cycle de la CRF peuvent avoir des amplitudes voisines des modifications de volume attendues (voir partie suivante sur la variabilité de la CRF), et peuvent donc tout à fait introduire une variabilité dans la corrélation observée.



**Figure 8** : Variations du volume thoraco-abdominal de fin d'expiration mesurées lors d'injection ou d'aspiration de volumes connus par la sonde nasogastrique ( $p=0.03$  ;  $R^2 : 0.5$ ).

Dans cette deuxième partie de notre travail, nous avons donc développé une méthode d'enregistrement pléthysmographique par variation d'inductance adaptée à une utilisation en période néonatale. Cette méthode garde évidemment des limites mais elle semble plus robuste

que les méthodes classiquement utilisées en néonatalogie, notamment dans les situations non favorables telles que la présence d'un asynchronisme thoraco-abdominal ou d'une assistance ventilatoire.



**Calibration of respiratory inductance plethysmograph in preterm infants with different respiratory conditions**

Guillaume Emeriaud, MD, André Eberhard, PhD, Gila Benchetrit, PhD, Thierry Debillon, PhD, Pierre Baconnier, PhD

**Affiliations:**

GE, AE, GB, PB : Laboratoire TIMC – UMR 5525 CNRS-Université Joseph Fourier IPG, La Tronche, France

GE, TD : Réanimation Pédiatrique et Néonatale, CHU de Grenoble, Grenoble, France

**Grant sponsor:** Bourse Vivier de la recherche médicale de l'Université Joseph Fourier

**Meetings:** These data were presented in abstract format at the 5th World Congress on Pediatric Critical Care, in June 2007.

**Correspondence to:**

Guillaume Emeriaud,

Réanimation Pédiatrique, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France

Phone : +33 476 76 55 03 Fax : +33 476 76 89 40

E-mail : [gemiaud@chu-grenoble.fr](mailto:gemiaud@chu-grenoble.fr)

**Abbreviated title:** Plethysmography calibration in preterms

## SUMMARY

Respiratory inductance plethysmography (RIP) is a method for respiratory measurements particularly attractive in infants because it is noninvasive and it does not interfere with the airway. RIP calibration remains controversial in neonates, and is particularly difficult in infants with thoraco-abdominal asynchrony or with ventilatory assist. The objective of this study was to evaluate a new RIP calibration method in preterm infants either without respiratory disease, with thoraco-abdominal asynchrony, or with ventilatory support. This method is based on (i) a specifically adapted RIP jacket, (ii) the least squares method to estimate the volume/motion ribcage and abdominal coefficients, and (iii) an individualized filtering method that takes into account individual breathing pattern. The reference flow was recorded with a pneumotachograph. The accuracy of flow reconstruction using the new method was compared to the accuracy of three other calibration methods, with arbitrary fixed RIP coefficients or with coefficients determined according to qualitative diagnostic calibration method principle. Fifteen preterm neonates have been studied; gestational age was (mean  $\pm$  SD)  $31.7 \pm 0.8$  weeks; birth weight was  $1,470 \pm 250$  g. The respiratory flow determined with the new method had a goodness of fit at least equivalent to the other 3 methods in the entire group. Moreover, in unfavourable conditions – breathing asynchrony or ventilatory assist – the quality of fit was significantly higher than with the three other methods ( $p < 0.05$ , repeated measures ANOVA). Accuracy of tidal volume measurements was at least equivalent to the other methods, and the breath-by-breath differences with reference volumes were lower, although not significantly, than with the other methods. The goodness of fit of the reconstructed RIP flow with this new method – even in unfavourable respiratory conditions – provides a prerequisite for the study of flow pattern during the neonatal period.

## **Keywords**

Plethysmography - premature infant – artificial ventilation– dyspnea – asynchronism – neonatal respiratory distress syndrome

## **Abbreviations**

AB	abdominal inductance signal
ACV	assisted controlled ventilation
TD	Thoracic delay
GA	gestational age
HMD	hyaline membrane disease
NCPAP	nasal continuous positive airway pressure
QDC	qualitative diagnostic calibration
RC	ribcage inductance signal
RIP	respiratory inductance plethysmography
rmANOVA	repeated measures ANOVA
V <sub>T</sub>	tidal volume
V <sub>T</sub> <sub>RIP</sub>	tidal volume determined from respiratory inductance plethysmography
V <sub>T</sub> <sub>PNT</sub>	tidal volume determined from pneumotachography

## INTRODUCTION

Objective assessment of respiratory function plays an important part in understanding the pathophysiology of the respiratory system, and in evaluating the effects of ventilatory support. Respiratory inductance plethysmography (RIP) is a widely accepted method for respiratory timing and volume measurements. RIP is particularly attractive in neonates because it is noninvasive and it does not require any interference with the airway, that could modify the breathing pattern<sup>1</sup>. This technique involves the subject wearing two inductance bands around the rib cage and the abdomen. Alterations in the inductance of the coils reflect the changes of thoracic and abdominal compartment volumes. It is assumed that the tidal volume (VT) can be estimated as the weighted sum of the ribcage (RC) and abdominal (AB) inductance signals<sup>2</sup>:

$$V_T = \alpha \cdot RC + \beta \cdot AB,$$

where  $\alpha$  and  $\beta$  are the volume/motion coefficients for RC and AB respectively. Various calibration methods have been used in adults to estimate these coefficients<sup>3-5</sup>. However, RIP calibration in infants and neonates remains controversial. The qualitative diagnostic calibration (QDC) described in adults by Sackner<sup>4</sup> has been adapted for neonates or infants<sup>6</sup>. With this method, mean tidal volumes have been adequately estimated in term neonates<sup>6</sup>, whereas in other studies, the accuracy of QDC was found insufficient<sup>7,8</sup>. Other methods have been studied, with fixed coefficient ratio<sup>9</sup>, or coefficients estimated by the least squares technique<sup>9,10</sup>, but with inconsistent results. A specific difficulty in neonates is the high incidence of thoraco-abdominal asynchrony, that may alter RIP volume measurements<sup>7,9,11</sup>. RIP precision may also be altered by ventilatory assistance<sup>7</sup>. To overcome these problems, we hypothesized that RIP calibration should be adapted to each infant's breathing pattern. We have developed a new single posture RIP calibration method where both  $\alpha$  and  $\beta$  calculation, and the filtering parameters are individualized.

The objective of this study is to evaluate the accuracy of this new calibration method as compared to three other frequently used calibration methods, in premature neonates with various respiratory conditions: infants breathing with synchrony, infants with thoraco-abdominal asynchrony, and infants with ventilatory support.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Patient population**

We investigated premature newborn infants during their first 10 days of life in the neonatal intensive care unit of Grenoble University Hospital from March, 2005 to October, 2006. Inclusion criteria were: (1) gestational age from 30 to 33 weeks, (2) birth weight higher than 1000 g, and (3) aged between 1 and 10 days. Patients were not eligible if they had one of the following conditions: hemodynamic impairment or need for inotropic treatment, cerebral haemorrhage, severe metabolic acidosis or alkalosis, or suspected neuromuscular disease. Patients were breathing either without any support or with assistance. Respiratory support included nasal CPAP (Infant Flow, EME Tricomed, Brighton, UK) or invasive ventilation (Babylog 8000, Draeger, Lubeck, Germany).

### **Study protocol**

The protocol was approved by the local ethics committee. Written informed consent was obtained from the parents of all patients.

Immediately following morning nursing care, the RIP jacket was gently positioned. The infant was installed supine, with a 30° head elevation, and rested quietly for at least 5 minutes. RIP signals were then continuously recorded during 30 minutes. For the aim of calibration, RIP signals and airflow (pneumotachograph) were simultaneously recorded for 60 seconds, when

the infant was quiet. Oxygen saturation, heart rate, respiratory rate, and agitation episodes were monitored throughout the whole study.

### **RIP signal acquisition**

The abdominal and ribcage RIP coils were coated in a sleeveless jacket allowing horizontal wiredrawing only (figure 1). This jacket was specially sized for preterm neonates, to prevent displacement of the classical separate bands. Lateral bonds allowed adaptation of the jacket size to the neonate's body, snugly, but not tightly. The RIP signals were digitized at a 40 Hz sampling rate (Visuresp®, RBI, Meylan, France).

### **Reference airflow measurements**

In non-intubated infants, the reference respiratory flow was recorded for 60 seconds by pneumotachography (PNT), with a flowmeter (dead space 1.9 ml. PN155500 Hamilton Medical, Rhäzüns, Switzerland) and a differential transducer (163PC01D36, Micro Switch) attached to a face mask (dead space 5 ml. Neonatal face mask, Ambu France, Le Haillan, France). The flowmeter was placed in the incubator and the transducer was turned on at least 30 minutes before the study, to minimize the temperature changes during the measurements. Leaks from around the mask were detected and corrected before the recording was initiated using an end-tidal CO<sub>2</sub> analyser (N-1000; Nellcor Inc., Hayward, CA). Immediately before the measurements, the pneumotachograph was calibrated with 3 injections of 10 ml air, after zero setting. In intubated patients, the flow signal was obtained from the ventilator (Babylog 8000, Draeger, Lubeck, Germany) and was recorded simultaneously with the RIP signal for 60 seconds. The hot wire pneumotachograph of the ventilator was calibrated prior to the study, following the Babylog 8000 calibration procedure. Patients with air leak around tracheal tube (measured by the ventilator) higher than 10 % were not eligible.

### **RIP calibration**

Simultaneous PNT and RIP signals were analysed with a specific software we developed under Matlab 7.1 (MathWorks Inc, Natick, MA, USA)<sup>12</sup>. The 15 most regular (in duration) consecutive breaths of the PNT signal were automatically identified and formed the reference period. A least squares method was used over this 15 cycle reference period to estimate  $\alpha$  and  $\beta$  coefficients allowing to obtain a RIP volume signal ( $V_{RIP}$ ) by combination of RC and AB signals in comparison to the integrated simultaneously recorded flow signal ( $V_{PNT}$ )<sup>12</sup>:

$$V_{RIP} = \alpha \cdot RC + \beta \cdot AB,$$

The derivative of  $V_{RIP}$  was then calculated by using centered divided differences<sup>12</sup>. In order to take out the individually adjusted filter, a transfer function was calculated over the reference period using the ratios of the moduli of the RIP derivative and airflow signal frequency spectra. The Fourier series development of this function permits computation of the filter, which was then applied to the entire recording, giving the RIP reconstructed flow.

Thoraco-abdominal asynchrony was quantified using the thoracic delay (TD). TD was calculated during the reference period, as the time delay between the inspiratory peaks of AB and RC signals, expressed as a percentage of the inspiratory time. Thoraco-abdominal asynchrony was defined as a TD higher than 40 % of inspiratory time<sup>13</sup>.

### Statistical Analysis

The accuracy of the new calibration method was compared to that of three other methods. In two methods, fixed coefficients were used, (i) with an equal weighting attributed to AB and RC ( $\beta=\alpha$  ; method 1:1), or (ii) with a higher weighting attributed to AB ( $\beta=2.\alpha$  ; method 1:2)<sup>9</sup>. In the third method (*QDC-derived* method), the principle of calculation of  $\alpha$  and  $\beta$  was derived from the QDC method. The coefficients were estimated from the standard deviations of the RIP signals<sup>4</sup> during the reference period :

$$\frac{\beta}{\alpha} = \frac{SD(AB)}{SD(RC)}$$

In these 3 methods, the RIP reconstructed flow was then calculated by the derivative of the RIP volume signal, using centered divided differences.

For each method, the goodness of fit ( $\rho$ ) of the reconstructed RIP flow with regards to the reference PNT flow was calculated as  $\rho = 1 - (\text{mean square difference between normalized flows}/\text{variance of PNT})^{12}$ ; i.e. a  $\rho$  closer to one represents a better reconstruction of the signal. The goodness of fit was calculated during the 60 second period where both simultaneous PNT and RIP flows were available, excluding the 15 cycles used for calibration. A mean goodness of fit for each method was evaluated in the entire population, as well as in the three pre-defined subgroups: patients breathing in synchronism, patients with thoraco-abdominal asynchrony, and patients with respiratory assist.

We also evaluated the accuracy of each method to estimate the mean tidal volume, by using a linear regression and the method described by Bland and Altman<sup>14</sup>. Individual breath results were also compared, by estimating the mean relative differences between tidal volume calculated from RIP ( $V_{TRIP}$ ) and PNT ( $V_{TPNT}$ ).

All data are provided as mean and standard deviation (mean  $\pm$  SD). Statistical analysis was performed with commercially available software (Statview 5.0, SAS Institute Inc.). One way repeated-measures ANOVA (rmANOVA) were used to determine differences between the results given by the four methods for goodness of fit, tidal volumes, and tidal volume differences. When a  $p < 0.05$  was obtained with the rmANOVA, differences between two methods were estimated with a Tukey-Kramer test. A  $p$ -value  $< 0.05$  was considered to be significant.



## RESULTS

### Patients

Seventeen premature newborn infants were included in the study. Two infants were excluded from the analysis because of the difficulty in obtaining a stable PNT signal lasting longer than 30 seconds, secondary to agitation. Fifteen infants  $5 \pm 3$  days of age were therefore investigated. Eight patients were studied twice, 23 recordings were then analysed. The mean gestational age was  $31.7 \pm 0.8$  weeks with a birth weight of  $1,470 \pm 250$  g (range: 1,060 – 1,870 g). Characteristics of the patients are reported in Table 1. The mean respiratory frequency was 70 breaths per minute (range: 47 – 92). Recordings were well tolerated by all investigated infants, according to continuous observation, and monitoring of heart and respiratory rates and oxygen saturation.

### Goodness of fit

Figure 2 shows the mean goodness of fit  $\rho$  for each method. In the entire population,  $\rho$  was  $0.57 \pm 0.26$  with method 1:1,  $0.47 \pm 0.37$  with method 1:2,  $0.55 \pm 0.28$  with *QDC-derived* method, and  $0.66 \pm 0.20$  with the new method ( $p < 0.01$ ; rmANOVA, with significant differences between method 1:2 and the new method). In the 4 patients (8 recordings) with thoraco-abdominal asynchrony,  $\rho$  was higher with the new method in comparison to the other 3 methods ( $p < 0.05$ ; rmANOVA ; significant difference between the new method and every other method). In the 6 patients spontaneously breathing with synchrony (10 recordings), there was a significant difference between method 1:2 and the new one. In patients with ventilatory assist (5 patients, 5 recordings), the rmANOVA also shows a difference ( $p < 0.05$ ) and a significant difference was established between *QDC-derived* method and the new method.

### Tidal Volumes

The median number of cycles per patient included in the analysis was 69 (ranges: 26-91). The mean tidal volumes estimated by each method are presented in table 2. A significant correlation was obtained between  $V_{T_{PNT}}$  and  $V_{T_{RIP}}$  calculated with each method, with a coefficient of determination of 0.87, 0.89, 0.90, and 0.91 for methods *1:1*, *1:2*, *QDC-derived*, and the new method respectively. The Bland-Altman graphical representation in figure 3 shows the agreement between  $V_{T_{PNT}}$  and  $V_{T_{RIP}}$  calculated with the 4 methods. The 95% confidence interval of agreement was [-1.6 – 3.3 ml] between PNT and method *1:1*, [-1.4 – 2.9 ml] between PNT and method *1:2*, [-1.4 – 2.7 ml] between PNT and *QDC-derived* method, and [-1.2 – 2.5 ml] between PNT and the new method. The relative breath-by-breath differences between  $V_{T_{RIP}}$  and  $V_{T_{PNT}}$  were lower with the new method than with the three other methods, although not significantly (table 2).

## **DISCUSSION**

This study was undertaken to evaluate the accuracy of a new individualized calibration method of RIP in premature infants with different respiratory conditions. The respiratory flow determined with this new method had a goodness of fit at least equivalent to the 3 other methods in the entire population. Contrary to the other methods, the quality of fit remained good even in presence of thoraco-abdominal asynchrony. The accuracy of tidal volume measurements was at least equivalent to the other methods.

During the neonatal period, different respiratory patterns may be observed and one particular difficulty is the high incidence of thoraco-abdominal asynchrony. Asynchrony has been reported as a factor of RIP imprecision<sup>9,11,15</sup>. We developed this new method in order to adapt the RIP calibration to individual respiratory pattern. The identification of coefficients is based on the least-squares method to obtain the best fit between the combination of RC and AB

signals and the integrated PNT flow signal<sup>12</sup>, and not only between tidal volumes as sometimes reported<sup>10</sup>. The objective is to optimize not only the tidal volume measurement, but also the determination of the flow pattern<sup>12,16</sup>. The filter calculation was also individualized, which is of critical importance for taking into account each patient's respiratory rhythm, heart rate, or thoraco-abdominal synchrony. Filter calculation is not individualised in most RIP studies<sup>4,6,7,17</sup>. Finally, we tried to minimize the displacement artefacts of the RIP bands with the specially adapted jacket.

An important difficulty inherent to studies attempting to validate a method that determines the respiratory flow is the absence of a gold standard. In the current study, a pneumotachometer signal was used as a reference due to it being the most reliable available<sup>18</sup>. We tried to avoid the potential limitations of this technique. The air leaks were detected and corrected, temperature changes were prevented, and flowmeters appropriate for neonates were used<sup>18</sup>. The face mask was applied for brief periods (less than one minute) to avoid breathing perturbation<sup>1</sup>.

We used the thoracic delay to evaluate thoraco-abdominal asynchrony to classify the spontaneously breathing patients. This simple method permits accurate quantification of asynchrony<sup>13</sup>. Our choice of a TD of 40 % as a definition of thoraco-abdominal asynchrony is in line with previous reports<sup>13,19</sup>. Noteworthy, striking differences in breathing synchrony were observed between the two groups (table 1), coinciding well with this threshold.

In order to evaluate the new method, it has been compared to 3 other calibration methods. The QDC method remains controversial for the small infant population<sup>7-9,20</sup>, but it is frequently used even in this setting<sup>21-24</sup>. The *QDC-derived* method used in the present study relies on the principle of QDC concerning the calculation of  $\alpha$  and  $\beta$ <sup>4</sup>. Both methods however are not equivalent because the coefficients were estimated during a shorter reference period (15 cycles) in the present study. Nevertheless, the hypothesis of quasi-constant ventilation

required with QDC has most likely been respected, the reference period being identified as the most regular cycles. The fixed coefficients method has been evaluated in infants with acceptable results as compared to QDC<sup>9</sup>, and its main advantage is its simplicity. The fixed coefficients of method 1:1 and method 1:2 were chosen from a previous study<sup>9</sup> and from clinical observations of the importance of abdominal contribution to breathing<sup>25</sup>.

Efforts have been made for years attempting to provide non-invasive measurements of respiratory flow in neonates. Direct airflow recording with a pneumotachograph is not clinically usable for longer than a few seconds, as the interaction with the airway induces a perturbation of the breathing pattern<sup>1,26</sup>. Whole-body volume displacement plethysmography permits prolonged measurements, however this technique remains complex and is not easily accessible for small patients in clinical practice. Indirect measurements have therefore been studied, such as impedance pneumography, strain gauges, and RIP. The first two methods however have been proven to be inaccurate<sup>27,28</sup>, and RIP is the most widely used method for respiratory volumes measurements in infants.

A quantitative determination of respiratory flow with RIP requires a calibration, which remains challenging in infants. A few studies have been conducted in neonates without respiratory distress, using the two-posture calibration method<sup>15,29</sup>, the least-squares method<sup>10,11</sup>, or the QDC method<sup>6,7,9,17,27</sup>, showing the accuracy of RIP for determination of the mean tidal volume from a large number of breaths. Accuracy of RIP seems to be much more limited for a breath-by-breath volume quantification<sup>7,8,10,15</sup>, with large individual breath differences between VT determined from RIP compared to the reference method.

In the present work, the main outcome measure was the goodness of fit of the RIP flow in comparison to the reference PNT flow. It has been chosen rather than a volume-derived measure because the reference used (PNT) is indeed a flow recording. This parameter

best reflects the global accuracy of a method, and permits comparison between methods<sup>12</sup>. To our knowledge, RIP goodness of fit quantification has not been previously reported in neonates, and does not permit comparison. As compared to the results in adults<sup>12,30</sup>, the goodness of fit in our study are lower. However, in studies conducted in neonates, the differences between RIP parameters and reference values are nearly always greater than in adults, reflecting the complexity of monitoring in this population. In contrast to the other three calibration methods, a higher goodness of fit is obtained using the new method, particularly in patients with thoraco-abdominal asynchrony. Ventilatory assistance has also been described as a condition that lowers RIP accuracy<sup>7</sup>. In the present work, RIP accuracy in assisted patients was similar to the other conditions. The improvement of the goodness of fit may result from the coefficient determination method and/or from the filtering method. It has been shown that similar volume determination could be obtained with a wide range of thoracic/abdominal RIP coefficient ratio in healthy infants<sup>9</sup>. This may suggest that the accuracy difference between the calibration methods is mainly due to the individualized filtering method. However, determination of RIP coefficients is more critical in patients breathing in asynchrony<sup>9,11</sup> and the coefficient calculation method probably contributes to the goodness of fit observed.

The mean tidal volume determination in the present study was similar to previous reports<sup>7,9,15,27</sup>, with mean differences below 0.5 ml/kg, which can be considered acceptable in clinical practice. The cycle-by-cycle difference in tidal volume was also relatively low (10%), comparable to other studies<sup>7,9,15</sup>. The new method tended to give lower cycle-by-cycle tidal volume differences with the reference method, as well as narrower limits of agreement, although these differences were not statistically significant.

Some studies have shown that RIP precision decreases with time<sup>7</sup>, especially if the sleep status changes<sup>9,11,15</sup>. Conversely, similar tidal volume accuracy was found a few hours

after the calibration period in 8 infants<sup>17</sup>. In the present study, the patients were monitored during less than one hour, in order to avoid changes in calibration coefficients.

### **Conclusion**

This new single posture RIP calibration method permits to accurately reconstruct the respiratory flow in neonatal period. Moreover, the goodness of fit was greater than with classical methods in presence of thoraco-abdominal asynchrony or ventilatory assist. This provides a flow signal which may be used to study flow pattern changes during the neonatal period.

### **ACKNOWLEDGMENT**

We thank Ailish Veale, BA for her linguistic help in the manuscript preparation.

**Table 1 – Patient characteristics**

Patient	Age (days)	GA (weeks)	Birth weight (g)	Respiratory diagnosis at admission	Respiratory Status (Td/T I, %)	Antenatal steroids	Exogenous surfactant (doses)	Ongoing sedation
1	9	31	1780	-	Synchrone (23%)	Yes	0	No
2	9	32	1850	HMD	Ventilatory assist (ACV)	Yes	3	Yes
3	6	30	1190	-	Synchrone (38 %)	Yes	0	No
4	10	31	1600	HMD	TAA (98 %)	No	1	No
5	5	31	1210	HMD	TAA (99 %)	Yes	0	No
6	4	32	1980	HMD	TAA (61 %)	Yes	1	No
7	3	31	1440	-	Synchrone (12 %)	No	0	No
8	3	32	2040	Wet lung	Synchrone (14 %)	Yes	0	No
9	3	32	1470	-	Synchrone (11%)	Yes	0	No
10	7	32	1580	HMD	TAA (113 %)	Yes	0	No
11	8	30	1700	HMD	Ventilatory assist (NCPAP)	Yes	1	No
12	8	31	1410	HMD	Synchrone (12 %)	Yes	0	No
13	2	31	1310	HMD, pneumothorax	Ventilatory assist (ACV)	Yes	1	Yes
14	1	31	1175	HMD	Ventilatory assist (ACV)	No	1	No
15	1	30	1570	HMD	Ventilatory assist (ACV)	Yes	1	No

Td/T I : Thoracic delay expressed as a pourcentage of inspiratory time. ACV: assisted controlled ventilation; GA: gestational age; HMD: hyaline membrane disease; NCPAP: nasal continuous positive airway pressure; TAA: thoraco-abdominal asynchrony.

**Table 2. Tidal volumes determined by the reference method and by plethysmography with the 4 calibration methods.**

	Reference method (PNT)	Method 1:1	Method 1:2	QDC- derived Method	New method	p
Mean tidal volume (ml/kg)	4.7 ± 2.1	5.3 ± 2.2	5.2 ± 2.2	5.1 ± 2.2	5.1 ± 2.3	< 0.05 *
Cycle-by-cycle differences between V <sub>T</sub> PNT and V <sub>T</sub> RIP (% V <sub>T</sub> PNT)		14 ± 26	22 ± 40	12 ± 19	10 ± 19	0.31

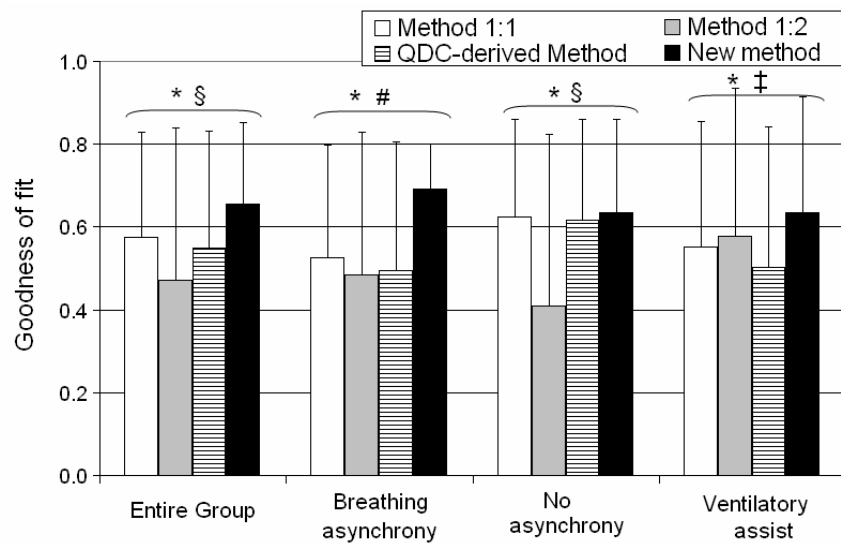
Data are presented as mean ± SD. \*: The 4 RIP methods are different from PNT; no significant difference between the RIP methods.



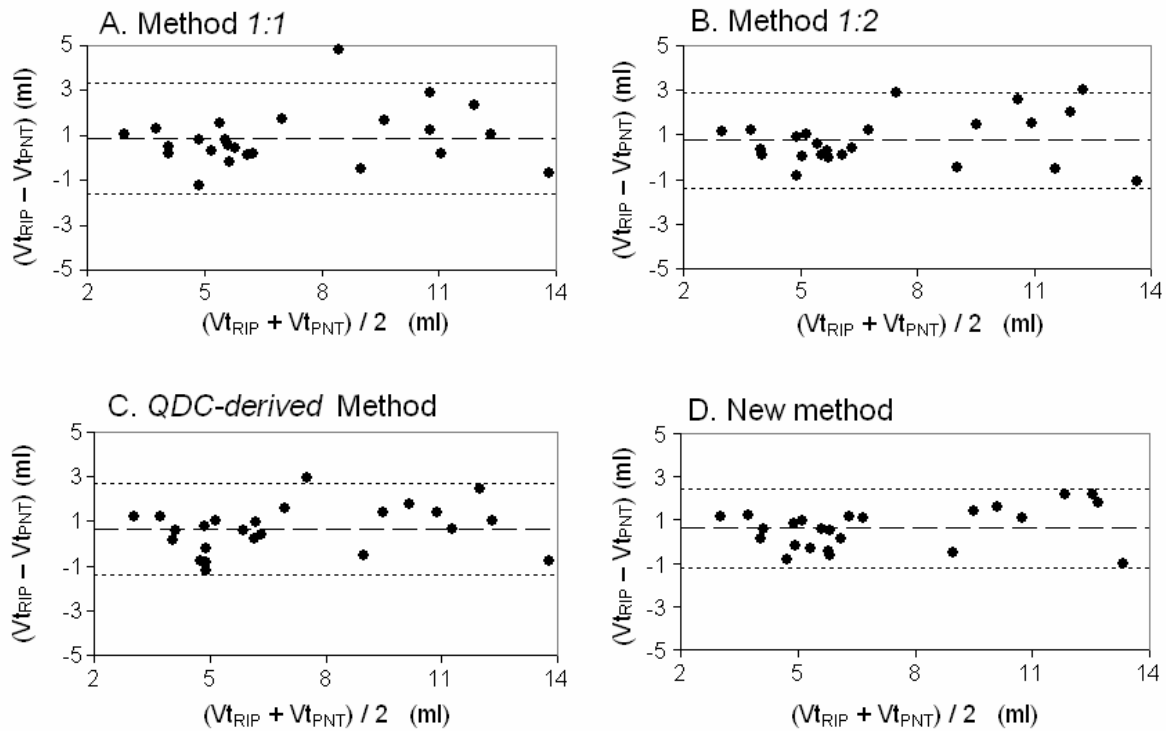
## FIGURES



**Fig. 1.** The inductance plethysmographic jacket adapted for preterm neonates. Only horizontal wiredrawing is possible. Lateral bands permit to adapt the jacket size to the neonate's body.



**Fig. 2.** Goodness of fit of the respiratory flow reconstructed with the different methods in the entire group, and in the 3 predefined subgroups. \* :  $p < 0.05$ , repeated measure ANOVA; §: significant difference between method 1:2 and new method ; # : significant difference between the new method and every other method ; ‡: significant difference between *QDC-derived* method and new method



**Fig. 3.** Bland-Altman plots of the differences between mean  $VT_{PNT}$  and mean  $VT_{RIP}$  calculated with method 1:1 (A), method 1:2 (B), *QDC-derived* method (C), and the new method (D). Central and lateral dotted lines represent mean differences and the limits of agreement respectively.

## REFERENCES

1. Dolfen T, Duffy P, Wilkes D, England S, Bryan H. Effects of a face mask and pneumotachograph on breathing in sleeping infants. *Am Rev Respir Dis* 1983;128(6):977-979.
2. Konno K, Mead J. Measurement of the separate volume changes of rib cage and abdomen during breathing. *J Appl Physiol* 1967;22(3):407-422.
3. Chadha TS, Watson H, Birch S, Jenouri GA, Schneider AW, Cohn MA, Sackner MA. Validation of respiratory inductive plethysmography using different calibration procedures. *Am Rev Respir Dis* 1982;125(6):644-649.

4. Sackner MA, Watson H, Belsito AS, Feinerman D, Suarez M, Gonzalez G, Bizousky F, Krieger B. Calibration of respiratory inductive plethysmograph during natural breathing. *J Appl Physiol* 1989;66(1):410-420.
5. Loveridge B, West P, Anthonisen NR, Kryger MH. Single-position calibration of the respiratory inductance plethysmograph. *J Appl Physiol* 1983;55(3):1031-1034.
6. Adams JA, Zabaleta IA, Stroh D, Johnson P, Sackner MA. Tidal volume measurements in newborns using respiratory inductive plethysmography. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(3):585-588.
7. Brown K, Aun C, Jackson E, Mackersie A, Hatch D, Stocks J. Validation of respiratory inductive plethysmography using the Qualitative Diagnostic Calibration method in anaesthetized infants. *Eur Respir J* 1998;12(4):935-943.
8. De Groote A, Paiva M, Verbandt Y. Mathematical assessment of qualitative diagnostic calibration for respiratory inductive plethysmography. *J Appl Physiol* 2001;90(3):1025-1030.
9. Poole KA, Thompson JR, Hallinan HM, Beardsmore CS. Respiratory inductance plethysmography in healthy infants: a comparison of three calibration methods. *Eur Respir J* 2000;16(6):1084-1090.
10. Wilkes DL, Revow M, Bryan MH, England SJ. Evaluation of respiratory inductive plethysmography in infants weighing less than 1,500 grams. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(2):416-419.
11. Revow MD, England SJ, Stogryn HA, Wilkes DL. Comparison of calibration methods for respiratory inductive plethysmography in infants. *J Appl Physiol* 1987;63(5):1853-1861.

12. Eberhard A, Calabrese P, Baconnier P, Benchetrit G. Comparison between the respiratory inductance plethysmography signal derivative and the airflow signal. *Adv Exp Med Biol* 2001;499:489-494.
13. Brown KA, Platt R, Bates JH. Automated analysis of paradoxical ribcage motion during sleep in infants. *Pediatr Pulmonol* 2002;33(1):38-46.
14. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307-310.
15. Warren RH, Alderson SH. Calibration of computer-assisted (Respicomp) respiratory inductive plethysmography in newborns. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(4):564-567.
16. Carry PY, Baconnier P, Eberhard A, Cotte P, Benchetrit G. Evaluation of respiratory inductive plethysmography: accuracy for analysis of respiratory waveforms. *Chest* 1997;111(4):910-915.
17. Brooks LJ, DiFiore JM, Martin RJ. Assessment of tidal volume over time in preterm infants using respiratory inductance plethysmography, The CHIME Study Group. Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation. *Pediatr Pulmonol* 1997;23(6):429-433.
18. Bates JH, Schmalisch G, Filbrun D, Stocks J. Tidal breath analysis for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J* 2000;16(6):1180-1192.
19. Benameur M, Goldman MD, Ecoffey C, Gaultier C. Ventilation and thoracoabdominal asynchrony during halothane anesthesia in infants. *J Appl Physiol* 1993;74(4):1591-1596.
20. Thompson JR. Qualitative diagnostic calibration technique. *J Appl Physiol* 1999;87(2):869-872.

21. Elgellab A, Riou Y, Abbazine A, Truffert P, Matran R, Lequien P, Storme L. Effects of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) on breathing pattern in spontaneously breathing premature newborn infants. *Intensive Care Med* 2001;27(11):1782-1787.
22. Magnenant E, Rakza T, Riou Y, Elgellab A, Matran R, Lequien P, Storme L. Dynamic behavior of respiratory system during nasal continuous positive airway pressure in spontaneously breathing premature newborn infants. *Pediatr Pulmonol* 2004;37(6):485-491.
23. Courtney SE, Pyon KH, Saslow JG, Arnold GK, Pandit PB, Habib RH. Lung recruitment and breathing pattern during variable versus continuous flow nasal continuous positive airway pressure in premature infants: an evaluation of three devices. *Pediatrics* 2001;107(2):304-308.
24. Courtney SE, Aghai ZH, Saslow JG, Pyon KH, Habib RH. Changes in lung volume and work of breathing: A comparison of two variable-flow nasal continuous positive airway pressure devices in very low birth weight infants. *Pediatr Pulmonol* 2003;36(3):248-252.
25. Hershenson MB, Colin AA, Wohl ME, Stark AR. Changes in the contribution of the rib cage to tidal breathing during infancy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(4 Pt 1):922-925.
26. Fleming PJ, Levine MR, Goncalves A. Changes in respiratory pattern resulting from the use of a facemask to record respiration in newborn infants. *Pediatr Res* 1982;16(12):1031-1034.
27. Adams JA, Zabaleta IA, Stroh D, Sackner MA. Measurement of breath amplitudes: comparison of three noninvasive respiratory monitors to integrated pneumotachograph. *Pediatr Pulmonol* 1993;16(4):254-258.

28. Baird TM, Neuman MR. Effect of infant position on breath amplitude measured by transthoracic impedance and strain gauges. *Pediatr Pulmonol* 1991;10(1):52-56.
29. Duffy P, Spriet L, Bryan MH, Bryan AC. Respiratory induction plethysmography (Respirtrace): an evaluation of its use in the infant. *Am Rev Respir Dis* 1981;123(5):542-546.
30. Calabrese P, Besleaga T, Eberhard A, Vovc V, Baconnier P. Respiratory Inductance Plethysmography is suitable for voluntary hyperventilation test. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007;1:1055-1057.

### **III\_ ETUDE DE LA VARIABILITE DE LA CRF CHEZ LE PREMATURE**

L'objectif de cette partie de notre travail était de caractériser le profil de variabilité de la CRF chez des nouveau-nés exempts de pathologie respiratoire, et d'évaluer les différences de profils de variabilité en présence d'une détresse respiratoire ou d'une assistance ventilatoire.

Une étude clinique a donc été réalisée pour tenter d'atteindre cet objectif. Le protocole d'étude clinique de cette étude a été mis au point et rédigé par l'auteur de cette thèse. Il a été validé par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de Grenoble le 06 octobre 2004, et par la Délégation de la Recherche Clinique du CHU de Grenoble, promoteur de l'étude. Un financement a été obtenu en particulier par l'obtention de la bourse « Vivier de la Recherche Médical » de la Faculté de Médecine. Cette étude a conduit à la rédaction d'un manuscrit, qui a été soumis à l'*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* en juillet 2008. La version actuelle de ce manuscrit figure en annexe 2.

L'étude a été menée dans le service de réanimation néonatale du CHU de Grenoble, et concernait les nourrissons prématurés d'âge gestationnel de 30 à 33 SA, durant leur 10 premiers jours de vie. Cette tranche d'âge gestationnel a été choisie afin d'obtenir une population relativement homogène en terme de maturité, dans laquelle une proportion relativement similaire de patients sans ou avec pathologie respiratoire était attendue.

Les séries temporelles de CRF étaient enregistrés par pléthysmographie d'inductance avec la méthode décrite dans la partie précédente, sur des périodes de 20 à 30 minutes. La pléthysmographie d'inductance est un outil adapté à l'étude de la variabilité respiratoire. Fiamma (Fiamma et al. 2007a) a ainsi montré chez l'adulte que l'analyse des signaux pléthysmographiques donnait des résultats similaires à celle d'un pneumotachographe pour quantifier la variabilité cycle-à-cycle de la respiration comme pour étudier le comportement chaotique du débit respiratoire. Dans cette étude, nous n'avons pas mesuré la CRF absolue, mais les différences cycle-à-cycle entre les volumes inspirés et expirés permettaient de suivre la variation de CRF d'une respiration à l'autre. La somme cumulée de ces variations permettait d'obtenir le profil de CRF. Pour faciliter la comparaison entre individus, les

variations cycle-à-cycle de CRF et les volumes courants étaient exprimés en pourcentage du volume courant moyen.

La variabilité de la CRF, ainsi que des VT, TI et TE, a été étudiée sous deux angles. La première approche consistait en une étude de variabilité standard. Le calcul des écart-types a été choisi pour cette approche, de préférence aux coefficients de variations car ces derniers nécessitent la connaissance de la valeur moyenne de la variable, non disponible pour la CRF dans notre étude. La deuxième approche consistait à analyser la part d'autocorrélation dans les séries temporelles. L'autocorrélation permet de quantifier l'impact des caractéristiques d'un cycle sur les caractéristiques du ou des cycles suivants, phénomène appelé parfois « mémoire à court terme » de cette caractéristique (Benchetrit et al. 1975; Tobin et al. 1995). Le concept d'autocorrélation permet de mieux caractériser le comportement de la variable étudiée : présente-t-elle des fluctuations aléatoires parmi lesquelles une valeur à un temps donné est complètement indépendante des valeurs précédentes (autocorrélation absente ou faible) ; comment se comporte la variable après un écart par rapport à son état moyen ? Les coefficients d'autocorrélation sont calculés sur chaque série temporelle en débutant avec un décalage (ou un pas) de 1 cycle, puis en augmentant le pas tant que l'autocorrélation reste significative ( $p < 0.05$ ).

D'autres outils existent pour caractériser la variabilité, mais n'ont pas été utilisés dans ce travail. La recherche de chaos dans la respiration et la caractérisation de ce chaos ont été décrites (Small et al. 1999; Fiamma et al. 2007a), mais elles nécessitent des outils complexes et l'interprétation de ces caractéristiques en terme physiologique est difficile. Plusieurs auteurs ont également étudié les spectres de fréquence de différentes variables respiratoires (Jubran et al. 1997; Patzak et al. 1999; Brack et al. 2002). Outre le fait que les différentes études ne retrouvent souvent pas de différence significative des spectres de fréquence entre les différentes situations étudiées, alors que l'autocorrélation est modifiée (Jubran et al. 1997; Brack et al. 2002; Wysocki et al. 2006), ce type d'analyse nécessite théoriquement une fréquence d'échantillonnage constante de la variable étudiée, ce qui n'est pas le cas des séries temporelles de CRF, dont les intervalles de temps entre les cycles varient continuellement.

Le profil de variabilité établi pour chaque série temporelle de CRF comprenait donc (i) l'écart-type de la CRF (reflet de la variabilité « standard »), (ii) la valeur des coefficients d'autocorrélation significatifs (reflet de l'amplitude de l'autocorrélation), et (iii) le nombre de pas pour lesquels l'autocorrélation était significative (reflet de la durée de l'autocorrélation).

Le profil de variabilité des prématurés sans pathologie respiratoire était comparé à celui des prématurés présentant des signes de détresse respiratoire ou sous ventilation assistée.



Le classement entre les groupes était réalisé à partir des signes cliniques standardisés du score de Silverman (Goldsmith et al. 1996), utilisé en routine dans notre service. La cotation du score était réalisée par le médecin en charge de l'enfant, ne connaissant pas les données de l'enregistrement.

Le test non-paramétrique de Kruskal-Wallis était utilisé pour évaluer les différences entre les 3 groupes pour les écart-types et le nombre de pas avec autocorrélation significative. En cas de différence significative ( $p < 0.05$ ), les comparaisons entre 2 groupes étaient réalisées par le test de Mann-Whitney. Une ANOVA de mesures répétées était utilisée pour comparer les 20 premiers coefficients d'autocorrélation entre les 3 groupes, et le test de Games-Howell était utilisé pour la comparaison entre groupes, compte tenu de l'effectif réduit de chaque groupe et de l'inégalité des variances (Games et al. 1976; Keselman et al. 2004).

Dix-huit prématurés ont été étudiés, dont 8 étaient sains, 5 porteurs d'une détresse respiratoire et 5 sous assistance ventilatoire (4 patients intubés et ventilés en mode Ventilation Assistée Contrôlée, 1 patient avec pression positive continue nasale).

Concernant le groupe de nourrisson sans pathologie respiratoire, nos résultats confirment que la CRF présente une variabilité importante, avec un écart-type supérieur au volume courant moyen (tableau 3). L'analyse des autocorrélogrammes met en évidence la persistance d'une autocorrélation significative jusqu'à un pas de (médiane (25<sup>ème</sup> – 75<sup>ème</sup> percentiles) 9 (4-13) cycles (tableau 4 et Figure 9).

**Tableau 3. Ecart-types des différents paramètres respiratoires dans les 3 groupes**

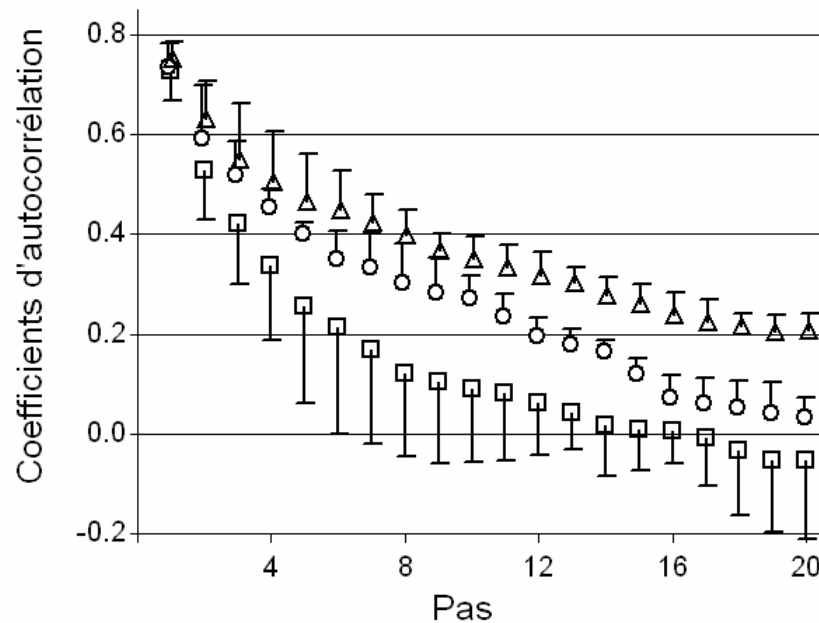
	<b>Sains n = 8</b>	<b>Détresse respiratoire n = 5</b>	<b>Ventilation assistée n = 5</b>	<b>p</b>
CRF (% VT moyen)	121 (49-185)	117 (54-126)	49 (27-57)	0.25
VT (% VT moyen)	66 (51-92)	67 (53-95)	40 (35-59)	0.11
Ti (s)	0.12 (0.10-0.17)	0.14 (0.11-0.22)	0.07 (0.06-0.08)	0.07
TE (s)	0.82 (0.59-0.98)	0.98 (0.24-1.66)	0.32 (0.15-0.37) ‡	0.02

‡ : différence significative avec le groupe des nourrissons sains. CRF : capacité résiduelle fonctionnelle ; VT: volume courant ; TI: temps inspiratoire ; TE: temps expiratoire. Données présentées sous forme médiane (25<sup>ème</sup> -75<sup>ème</sup> percentiles).

**Tableau 4. Nombre de pas avec autocorrélation significative pour les différents paramètres respiratoires dans les 3 groupes**

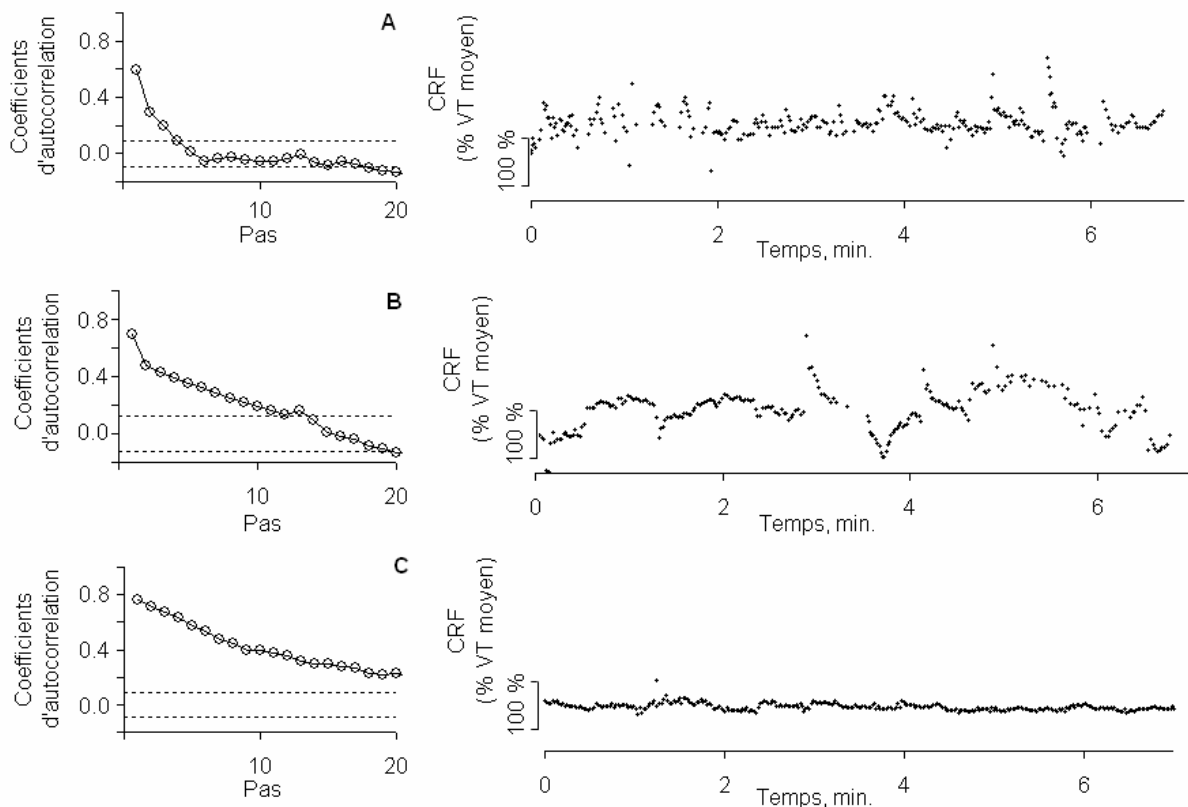
	Sains n = 8	Détresse respiratoire n = 5	Ventilation assistée N = 5	P
CRF (% VT moyen)	9 (4-13)	13 (12 -13)	36 (29-60) †	< 0.01
VT (% VT moyen)	1 (1-5)	1 (0-1)	4 (2-10)	0.31
Ti (s)	3 (1-8)	1 (1-11)	1 (1-2)	0.72
TE (s)	1 (1-2)	1 (1-3)	8 (1-12)	0.46

†: différence significative entre le groupe ventilation assistée et les 2 autres groupes. CRF : capacité résiduelle fonctionnelle ; VT: volume courant ; TI: temps inspiratoire ; TE: temps expiratoire. Données présentées sous forme médiane (25<sup>ème</sup> -75<sup>ème</sup> percentiles).



**Figure 9 :** Coefficients d'autocorrélation de la CRF pour les vingt premiers pas chez les patients sains (carrés), les patients avec détresse respiratoire (cercles), et les patients sous ventilation assistée (triangles). Les coefficients sont plus élevés en présence de détresse respiratoire ou de ventilation assistée en comparaison aux patients sains, et plus élevés dans le groupe ventilation assistée par rapport aux patients avec détresse respiratoire ( $p < 0.05$  ; test de Games-Howell). Données présentées sous forme médiane et différences interquartiles.

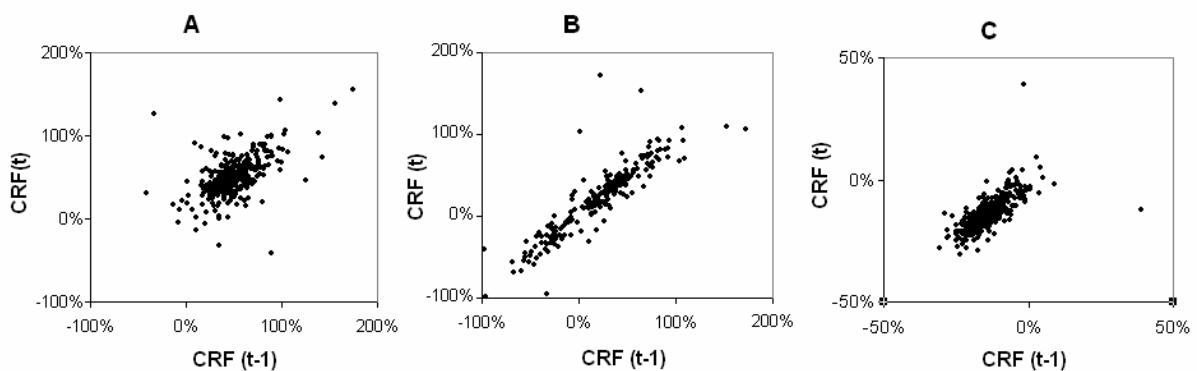
En cas de détresse respiratoire, les écart-types de la CRF ne sont pas différents par rapport au groupe sain. Par contre, on observe une autocorrélation plus importante, tant en amplitude (valeurs plus élevées des 20 premiers coefficients d'autocorrélation) qu'en durée avec 13 (12-13) pas significatifs (tableau 4 et Figure 9). Ces résultats suggèrent que la variabilité de la CRF reste globalement élevée, mais en suivant des profils différents, avec des écarts à la moyenne importants avec retours à l'équilibre plus lents après une perturbation. La figure 10 présente le profil de CRF et l'autocorrélogramme correspondant de 3 patients représentatifs des 3 groupes, et illustre bien ces différences de comportement de la CRF. On observe en effet chez le patient B (avec détresse respiratoire), que la CRF rejoint plus lentement son niveau basal après un écart que chez le patient A (sain), dont la CRF fluctue rapidement autour de sa valeur de base.



**Figure 10 :** Autocorrélogrammes de CRF (partie gauche de la figure) et séries temporelles de CRF correspondantes (droite) de trois patients représentatifs, sain (patient A), avec signes de détresse respiratoire (B), et sous ventilation assistée (C). Sur les autocorrélogrammes, les points situés à l'extérieur des lignes pointillées sont statistiquement différents de zéro ( $p < 0.05$ ).

Chez les nourrissons sous ventilation assistée, l'écart-type de la CRF semble moindre, sans que cette différence atteigne la significativité (tableau 3). Par contre, l'autocorrélation est plus élevée et plus prolongée que dans les 2 autres groupes (tableau 4 et Figure 9). Il ne semble donc pas exister de retour à une variabilité de profil physiologique sous ventilation assistée, mais plutôt une atténuation importante des fluctuations de CRF, comme illustré sur le cas représentatif de la figure 10.

La figure 11 représente les graphes des valeurs de CRF (instant t) en fonction de la valeur de CRF précédente (instant t-1) pour les 3 patients représentatifs. Dans ce type de graphe, si les variations temporelles de la variable sont aléatoires, les points sont distribués également sur l'ensemble de la surface du graphe (Bassingthwaighte et al. 1994). Dans ces 3 cas représentatifs, la distribution des points n'est pas répartie aléatoirement mais semble suivre une organisation, confirmant que les variations de CRF ne sont pas uniquement aléatoires. Il semble que l'organisation de type linéaire est plus marquée pour le patient B porteur d'une détresse respiratoire, alors que la dispersion est plus importante pour le patient A sain. Cette différence de distribution est cohérente avec les différences d'amplitude d'autocorrélation observées entre les 2 patients. Pour le patient C, les points sont moins dispersés, avec des écarts inférieurs à 50% du VT moyen, reflétant la variabilité atténuée.



**Figure 11** : Graphes des valeurs de CRF (instant t) en fonction de la valeur de CRF précédente (instant t-1) pour les 3 patients représentatifs : sain (patient A, à gauche), avec signes de détresse respiratoire (patient B, au centre), et sous ventilation assistée (patient C, à droite).

Concernant les autres variables étudiées (VT, TI et TE), nous avons également retrouvé une importante variabilité de chaque paramètre (tableau 3). L'autocorrélation était également significativement présente dans ces profils de variabilité, mais avec une durée beaucoup plus

courte que pour la CRF (tableau 4). Aucune différence claire de profil de variabilité n'était notée en présence d'une détresse respiratoire. La ventilation assistée semblait associée à une moindre variabilité (en termes d'écart-type) du TE, sans différence évidente des autocorrélogrammes.

La variabilité physiologique de la CRF peut découler de plusieurs éléments. Tout d'abord, le nombre important de mécanismes mis en jeu dans le maintien de la CRF chez le nourrisson joue probablement un rôle important, particulièrement du fait de leur variabilité propre. Parmi les mécanismes connus, une variabilité importante a été notamment décrite pour l'activité tonique diaphragmatique (voir la première partie de ce travail)(Emeriaud et al. 2006) et pour le TE (Al-Hathlol et al. 2000). Nous avons également observé dans notre étude d'importantes variations du TE et du VT.

Le deuxième élément pouvant favoriser la variabilité de la CRF est la complexité du rétrocontrôle sur les centres respiratoires. Ce rétrocontrôle comprend des afférences vagales provenant de récepteurs pulmonaires à l'étirement, d'adaptation rapide ou lente (Bruce 1996), mais aussi des voies aériennes hautes, ou des chémorécepteurs(Bruce 1996). Se surajoutent également les influences de systèmes non-respiratoires, et notamment l'état hémodynamique, le niveau d'éveil, le débit sanguin cérébral (Khoo 2000). Ces diverses influences ont des dynamiques d'action différentes, ce qui contribue à l'existence d'une variabilité (Bruce 1996 ; Khoo 2000).

Troisièmement, l'immaturation des nourrissons étudiés peut être un des facteurs de variabilité. L'irrégularité respiratoire est bien connue chez le prématuré, attribuée à une immaturité du tronc cérébral (Martin et al. 1986; Menendez 1996). La variabilité de la CRF est peut-être donc moindre chez le nourrisson plus âgé. Cependant, les mécanismes du maintien actif de la CRF ont été décrits pendant toute la première année de vie et pas seulement en période néonatale (Colin et al. 1989). En outre, des fluctuations de CRF ont déjà été décrites chez l'adulte (Hlastala et al. 1973; Wessel et al. 1979). Il est donc improbable que l'immaturation explique entièrement les fluctuations de CRF observées.

La confirmation de la présence d'une variabilité physiologique de la CRF peut paraître troublante à certains cliniciens. En effet, nous avons rappelé dans la partie bibliographique l'important impact pronostic de la diminution de CRF dans les détresses respiratoires néonatales (Dimitriou et al. 1996), et différents traitements sont quotidiennement mis en œuvre pour prévenir ou corriger ces chutes de CRF (Dimitriou et al. 1997). Cependant, il faut

souligner qu'à la condition où le niveau moyen de CRF est correct, la présence d'une variabilité est une caractéristique physiologique. La variabilité respiratoire en général est parfois présentée comme un reflet de bonne santé (Macklem 2002). Elle peut en effet refléter le grand nombre de degré de liberté du système de régulation (Benchetrit 2000) et ses capacités à s'adapter et répondre à une perturbation (Cernelc et al. 2002). En cas de modification de la charge respiratoire, le nombre de combinaisons possibles de réponse du système est diminué et la variabilité tend à diminuer (Benchetrit 2000).

Les séries temporelles de CRF des prématurés sains sont caractérisées par une autocorrélation importante et prolongée, puisqu'elle reste significative jusqu'à un pas de 9 cycles. Cette donnée n'avait pas encore été décrite dans la littérature. Cernelc et Frey avaient déjà mis en évidence une corrélation à long terme pour d'autres variables respiratoires (VT, période respiratoire, O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub> expirés), sans utiliser d'autocorrélogramme (Frey et al. 1998; Cernelc et al. 2002). L'origine physiologique de cette autocorrélation est inconnue à ce jour. Certains auteurs utilisent le terme de « mémoire à court terme » dans ce contexte, car la variable étudiée se comporte comme si la valeur lors des cycles précédents avait laissé un « souvenir », qui influence les valeurs suivantes. Cependant, ce terme évoque fortement une origine neurologique centrale de ce comportement, qui ne nous semble pour l'instant pas étayée par des données objectives. On pourrait également relier ce comportement autocorrélé à des notions d'ordre plutôt mécanique, telles que l'inertie ou la plasticité du système, qui évoquent plus des conséquences d'influences périphériques.

Dans notre étude, la variabilité est différente chez les nourrissons pathologiques, avec majoration de l'autocorrélation, semblant traduire une plus grande lenteur dans les adaptations après des écarts par rapport au niveau de base. Il faut noter cependant que la variabilité globale estimée par l'écart-type n'est, elle, pas significativement différente, ce qui laisse supposer que de grandes variations sont présentes. L'augmentation de la « mémoire » des caractéristiques d'un cycle respiratoire à déjà été décrite dans certaines conditions de charge respiratoire ou de pathologie, pour les temps respiratoires, les volumes courants, ou le débit ventilatoire (Brack et al. 1997; Jubran et al. 1997; Brack et al. 1998; Brack et al. 2002; Fiamma et al. 2007b), mais jamais pour la CRF, ni chez l'enfant ni chez le nourrisson. Nous n'avons pas trouvé de résultats équivalents dans notre étude pour ces variables (TI, TE et VT). Cela peut être lié à une puissance insuffisante de notre étude et au faible nombre de patient dans chaque groupe, et il faudrait vérifier cette différence par rapport aux adultes sur un plus

grand nombre de cas. Néanmoins, il semble que chez ces nourrissons, les perturbations de variabilité induites par la pathologie sont nettement plus amples pour la CRF que pour les autres variables.

Concernant les nourrissons sous ventilation assistée, l'interprétation des résultats est délicate, car il est impossible de différencier l'influence de la ventilation assistée elle-même de l'impact de la pathologie respiratoire, probablement plus sévère dans ce groupe. Il faut cependant noter que le profil de variabilité physiologique n'est pas du tout rétabli par la mise en place d'une assistance respiratoire, et qu'on observe au contraire plutôt une variabilité moindre et une autocorrélation plus élevée et prolongée. Il est possible que la ventilation assistée à une fréquence relativement élevée ait pu entraîner une stimulation quasiment continue du réflexe de Hering-Breuer (Beck et al. 2004). Cela concorderait notamment avec la diminution de la variabilité observée pour le temps expiratoire, et pourrait expliquer une partie de la perte de variabilité de CRF. Il y a très peu de données concernant la variabilité respiratoire sous assistance ventilatoire, en dehors de l'étude de Wysocki (Wysocki et al. 2006) qui retrouvait un impact pronostique défavorable d'une variabilité respiratoire moindre. Des études expérimentales animales ou par modélisation mathématiques ont suggéré que l'introduction d'une part de variabilité physiologique dans les paramètres des respirateurs (variabilité de la fréquence respiratoire ou de la pression de crête reproduisant la variabilité physiologique) pourrait être bénéfique (Suki et al. 1998; Mutch et al. 2000). L'impact sur la variabilité et surtout les bénéfices cliniques de mode ventilatoire permettant des variations plus physiologiques des paramètres respiratoires (comme la ventilation biologiquement variable (Mutch et al. 2000), ou l'assistance ventilatoire ajustée à la commande neurale (NAVA) (Sinderby 2002)) mériteraient d'être plus largement étudiés.

## **Partie 3. Synthèse et conclusions**



Le maintien du niveau de CRF est le résultat d'un ensemble complexe d'interactions chez le nourrisson, contrairement à la situation d'équilibre passif observée chez l'adulte et le grand enfant. Dans ce travail, nous avons essayé d'améliorer la compréhension des mécanismes de maintien de la CRF du nourrisson.

Dans la première partie, nous avons confirmé et quantifié la persistance d'une activité tonique diaphragmatique jusqu'en fin d'expiration chez des nourrissons intubés en cours de sevrage de la ventilation mécanique. Lorsque la PEEP était supprimée durant de brèves périodes, créant une situation favorisant la baisse de la CRF, on observait une augmentation rapide de cette activité tonique. Ces résultats tendent à confirmer le rôle de cette activité tonique du diaphragme dans le maintien de la CRF.

Ces données s'intègrent parmi les différents éléments connus impliqués dans la régulation de la CRF. La CRF est physiquement régulée essentiellement par 3 mécanismes principaux : l'activité tonique diaphragmatique, le freinage expiratoire par la contraction du larynx, et le mode respiratoire avec TE court et fréquence élevée, favorisant l'hyperinflation dynamique par interruption prématurée de l'expiration. Ces mécanismes sont mis en jeu de façon différente en fonction du niveau de CRF. Il est donc vraisemblable que le nourrisson bénéficie d'un système permettant l'évaluation du niveau de CRF. Les centres respiratoires sont soumis à des afférences multiples qui pourraient être impliquées dans cette évaluation de la CRF. Les principales afférences d'origine vagues proviennent de différents récepteurs pulmonaires sensibles à l'étirement, dont le délai de réponse est différent selon le type de récepteur. Il existe également des récepteurs au niveau des voies aériennes et au niveau musculaire. Les afférences des chémorécepteurs centraux et périphériques ont également des délais différents, qui sont influencés notamment par le débit sanguin. Enfin, le centre respiratoire est sous l'influence de systèmes non-respiratoires : l'état hémodynamique, l'état de veille, ou les activités corticales.

Les différents mécanismes permettant d'agir sur le niveau de CRF ou de faire remonter des informations concernant ce niveau sont donc multiples, avec des réponses dont l'intensité et le délai peuvent être variables et dont la durée peut être prolongée sur plusieurs cycles. Un cycle respiratoire est donc influencé à la fois par la régulation rapide liée aux caractéristiques du cycle précédent, mais aussi par les effets retardés des cycles plus anciens. Ces différents éléments sont favorables à la survenue d'une variabilité importante de la CRF. L'étude de cette variabilité a donc fait l'objet de la deuxième partie de ce travail.

Nous avons au préalable adapté une méthode d'enregistrement par pléthysmographie d'inductance respiratoire pour l'utilisation chez le prématuré. Un gilet adapté au nouveau-né prématuré a été créé afin d'améliorer les conditions de recueil du signal, notamment en diminuant les déplacements des bandes liés aux mouvements non-respiratoires du nourrisson, tout en conservant un bon confort de l'enfant. Le calcul des coefficients pléthysmographiques thoraciques et abdominaux et le procédé de filtrage du signal ont été individualisés. Nous avons ainsi pu améliorer les performances des méthodes classiques pléthysmographiques, notamment dans les situations habituellement défavorables, telles que l'asynchronisme thoraco-abdominal et la ventilation assistée.

Au moyen de cette technique de mesure, nous avons pu étudier et caractériser la variabilité de la CRF chez le prématuré pour la première fois. Ceci a permis de confirmer que la variabilité de la CRF est importante chez le prématuré, et qu'elle n'est pas de nature purement aléatoire, contenant notamment une part importante d'autocorrélation. Nous pensons que cet état de variabilité de la CRF peut être interprété comme un reflet du degré de liberté du système permettant la régulation de la CRF. En cas de perturbation, notamment par une pathologie affectant le niveau de la CRF, le système reste complexe mais on peut supposer que les différents mécanismes impliqués sont alors tous mis en jeu vers un même objectif de retrouver un niveau physiologique de CRF, diminuant le degré de liberté du système.

Notre étude a permis de confirmer qu'en cas de pathologie respiratoire, les caractéristiques de la variabilité de la CRF sont perturbées, avec notamment une autocorrélation plus importante et prolongée. Cela suggère que le profil de CRF est différent en présence de symptômes respiratoires, avec notamment des retours à l'état basal initial plus lents après un écart par rapport à cet état. Chez les nourrissons sous assistance respiratoire, les caractéristiques sont encore différentes avec une variabilité qui est moindre, et une autocorrélation plus élevée et soutenue. Cela peut refléter un degré de liberté du système encore plus faible.

Nous pouvons donc considérer suite à ces travaux que nous disposons maintenant de deux reflets du contrôle de la CRF chez le nourrisson : l'activité tonique diaphragmatique qui semble refléter les efforts du nourrisson pour augmenter le niveau de la CRF, et la caractérisation de la variabilité respiratoire, qui semble refléter le degré de liberté du système de contrôle.

Afin d'améliorer encore la compréhension de ces mécanismes, il semblerait intéressant de coupler les 2 méthodes pour étudier des situations différentes. Notamment, nous avons étudié l'activité tonique du diaphragme chez des nourrissons sous ventilation invasive. Les effets de la ventilation et de la présence d'une sonde d'intubation n'ont pas pu être dissociés de la part physiologique de l'activité tonique. L'étude de nourrissons avant et après une extubation permettrait de mieux identifier ces effets respectifs et renforcerait la compréhension de l'activité tonique, surtout si une mesure simultanée de la CRF permet de contrôler le niveau de CRF correspondant à une activité tonique donnée.

Une autre perspective serait de caractériser les profils de CRF à des âges différents, afin de déterminer la part de variabilité observée liée à l'immaturation des nourrissons. Cela permettrait également de comprendre les modifications qui interviennent au niveau du contrôle respiratoire avec la maturation. A un âge plus avancé, on observerait également le nouveau comportement de la variabilité de la CRF en l'absence de l'activité tonique diaphragmatique, qui semble disparaître vers 1 an, et avec la transition vers un équilibre passif de la CRF au niveau du volume de relaxation tel qu'observé chez l'adulte et l'enfant.

Ce travail ouvre également plusieurs perspectives sur le plan de la ventilation assistée. Tout d'abord, l'activité tonique diaphragmatique semble pouvoir être considérée comme un reflet des efforts du nourrisson pour maintenir un niveau suffisant de CRF. La quantification de cette activité tonique pourrait donc s'avérer un outil précieux pour améliorer la recherche du niveau optimal de PEEP. Une étude plus large des interactions entre PEEP, CRF et activité tonique permettrait de préciser cet intérêt. Par ailleurs, le comportement de la CRF observé sous ventilation assistée avec nette diminution de la variabilité soulève plusieurs questions. Il nous semblerait intéressant d'étudier l'effet sur le comportement de la CRF de modes ventilatoires dont les paramètres ont une certaine marge de variabilité (tels que par exemple la ventilation biologiquement variable, la NAVA...). Dans la ventilation biologiquement variable, la fréquence du respirateur varie autour de la fréquence réglée, avec une variabilité dont le profil est celui d'un individu respirant normalement (Mutch et al. 2000). Le volume courant est ajusté parallèlement, afin de maintenir le produit fréquence x VT constant. Des études préliminaires suggèrent que ce type de ventilation peut permettre d'améliorer la compliance pulmonaire et l'oxygénation sans augmenter significativement les pressions de ventilation. Au cours de la ventilation en mode NAVA, l'assistance ventilatoire est adaptée à l'activité EMG diaphragmatique à la fois en termes de temps inspiratoire et expiratoire et en termes d'amplitude. La variabilité naturelle de ces paramètres sera donc conservée au moins en partie. Avec ces 2 modes, on peut supposer que la variabilité de la CRF sera plus proche du

profil de variabilité normale qu'avec les modes conventionnels de ventilation. Cela pourrait être étudié avec les méthodes présentées. Cependant, si une variabilité de la CRF plus proche de la variabilité physiologique peut être obtenue, il resterait évidemment à évaluer si ce profil de CRF est associé à un bénéfice clinique.

Enfin, nous avons pu réaliser ces travaux grâce à une collaboration fructueuse entre le service de réanimation néonatale et infantile et le laboratoire TIMC-PRETA. L'interface entre ces deux équipes a permis de mettre en rapport des compétences très complémentaires. Nous pensons que la poursuite d'une telle collaboration ne peut qu'enrichir l'expertise de chacune de ces équipes et serait donc à encourager.

## **Partie 4. Références**

## REFERENCES

- Adams, J.A., Zabaleta, I.A., Sackner, M.A., 1997. Hypoxemic events in spontaneously breathing premature infants: etiologic basis. *Pediatr Res* 42, 463-471.
- Adams, J.A., Zabaleta, I.A., Stroh, D., Johnson, P., Sackner, M.A., 1993. Tidal volume measurements in newborns using respiratory inductive plethysmography. *Am Rev Respir Dis* 148, 585-588.
- Aiton, N.R., Fox, G.F., Alexander, J., Ingram, D.M., Milner, A.D., 1996. The influence of sleeping position on functional residual capacity and effective pulmonary blood flow in healthy neonates. *Pediatr Pulmonol* 22, 342-347.
- Aldrich, T.K., Sinderby, C., McKenzie, D.K., Estenne, M., Gandevia, S.C., 2002. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 166, 518-624.
- Alegria, X., Claire, N., Wada, Y., Esquer, C., D'Ugard, C., Bancalari, E., 2006. Acute effects of PEEP on tidal volume and respiratory center output during synchronized ventilation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 41, 759-764.
- Alencar, A.M., Arold, S.P., Buldyrev, S.V., Majumdar, A., Stamenovic, D., Stanley, H.E., Suki, B., 2002. Physiology: Dynamic instabilities in the inflating lung. *Nature* 417, 809-811.
- Al-Hathlol, K., Idiong, N., Hussain, A., Kwiatkowski, K., Alvaro, R.E., Weintraub, Z., Cates, D.B., Rigatto, H., 2000. A study of breathing pattern and ventilation in newborn infants and adult subjects. *Acta Paediatr* 89, 1420-1425.
- Bar-Yishay, E., Putilov, A., Einav, S., 2003. Automated, real-time calibration of the respiratory inductance plethysmograph and its application in newborn infants. *Physiol Meas* 24, 149-163.
- Bassingthwaighe, J.B., Liebovitch, L.S., West, B.J., 1994. Properties of chaotic phenomena. In: (Ed.), *Fractal physiology*, vol. Oxford university press Inc., New York, p.136-146
- Bates, J.H., Schmalisch, G., Filbrun, D., Stocks, J., 2000. Tidal breath analysis for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J* 16, 1180-1192.
- Beardsmore, C.S., MacFadyen, U.M., Moosavi, S.S., Wimpres, S.P., Thompson, J., Simpson, H., 1989. Measurement of lung volumes during active and quiet sleep in infants. *Pediatr Pulmonol* 7, 71-77.
- Beck, J., Brander, L., Slutsky, A.S., Reilly, M.C., Dunn, M.S., Sinderby, C., 2008. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in rabbits with acute lung injury. *Intensive Care Med* 34, 316-323.

- Beck, J., Gottfried, S.B., Navalesi, P., Skrobik, Y., Comtois, N., Rossini, M., Sinderby, C., 2001. Electrical activity of the diaphragm during pressure support ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 164, 419-424.
- Beck, J., Sinderby, C., Lindstrom, L., Grassino, A., 1996. Influence of bipolar esophageal electrode positioning on measurements of human crural diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 81, 1434-1449.
- Beck, J., Sinderby, C., Weinberg, J., Grassino, A., 1995. Effects of muscle-to-electrode distance on the human diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 79, 975-985.
- Beck, J., Tucci, M., Emeriaud, G., Lacroix, J., Sinderby, C., 2004. Prolonged neural expiratory time induced by mechanical ventilation in infants. *Pediatr Res* 55, 747-754.
- Benchetrit, G., 1972. Prédiction de l'amplitude et de la durée d'un cycle respiratoire en fonction des caractères des cycles précédents. *J Physiol (Paris)* 65, Suppl 3:348A.
- Benchetrit, G., 2000. Breathing pattern in humans: diversity and individuality. *Respir Physiol* 122, 123-129.
- Benchetrit, G., Bertrand, F., 1975. A short-term memory in the respiratory centres: statistical analysis. *Respir Physiol* 23, 147-158.
- Bhat, R.Y., Leipala, J.A., Singh, N.R., Rafferty, G.F., Hannam, S., Greenough, A., 2003. Effect of posture on oxygenation, lung volume, and respiratory mechanics in premature infants studied before discharge. *Pediatrics* 112, 29-32.
- Bodegard, G., Schwieler, G.H., Skoglund, S., Zetterstrom, R., 1969. Control of respiration in newborn babies. I. The development of the Hering-Breuer inflation reflex. *Acta Paediatr Scand* 58, 567-571.
- Bonora, M., Vizek, M., 2001. Ventilation, EELV and diaphragmatic activity in rats during the early phase of normobaric hypoxia. *Respir Physiol* 128, 131-145.
- Brack, T., Jubran, A., Tobin, M.J., 1997. Effect of elastic loading on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 155, 1341-1348.
- Brack, T., Jubran, A., Tobin, M.J., 1998. Effect of resistive loading on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 157, 1756-1763.
- Brack, T., Jubran, A., Tobin, M.J., 2002. Dyspnea and decreased variability of breathing in patients with restrictive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 165, 1260-1264.
- Brar, G., Geiss, D., Brion, L.P., Rios, A., 2001. Respiratory mechanics in very low birth weight infants during continuous versus intermittent gavage feeds. *Pediatr Pulmonol* 32, 442-446.
- Brazelton, T.B., 3rd, Watson, K.F., Murphy, M., Al-Khadra, E., Thompson, J.E., Arnold, J.H., 2001. Identification of optimal lung volume during high-frequency oscillatory ventilation using respiratory inductive plethysmography. *Crit Care Med* 29, 2349-2359.

Brody, A.W., 1954. Mechanical compliance and resistance of the lung-thorax calculated from the flow recorded during passive expiration. *Am J Physiol* 178, 189-196.

Brooks, L.J., DiFiore, J.M., Martin, R.J., 1997. Assessment of tidal volume over time in preterm infants using respiratory inductance plethysmography, The CHIME Study Group. Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation. *Pediatr Pulmonol* 23, 429-433.

Brown, K., Aun, C., Jackson, E., Mackersie, A., Hatch, D., Stocks, J., 1998. Validation of respiratory inductive plethysmography using the Qualitative Diagnostic Calibration method in anaesthetized infants. *Eur Respir J* 12, 935-943.

Bruce, E.N., 1996. Temporal variations in the pattern of breathing. *J Appl Physiol* 80, 1079-1087.

Calabrese, P., Besleaga, T., Eberhard, A., Vovc, V., Baconnier, P., 2007. Respiratory Inductance Plethysmography is suitable for voluntary hyperventilation test. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1, 1055-1057.

Caramenz, M.P., Borges, J.B., Tucci, M.R., Okamoto, V.N., Carvalho, C.R., Kacmarek, R.M., Malhotra, A., Velasco, I.T., Amato, M.B., 2005. Paradoxical responses to positive end-expiratory pressure in patients with airway obstruction during controlled ventilation. *Crit Care Med* 33, 1519-1528.

Ceruelc, M., Suki, B., Reinmann, B., Hall, G.L., Frey, U., 2002. Correlation properties of tidal volume and end-tidal O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> concentrations in healthy infants. *J Appl Physiol* 92, 1817-1827.

Chadha, T.S., Watson, H., Birch, S., Jenouri, G.A., Schneider, A.W., Cohn, M.A., Sackner, M.A., 1982. Validation of respiratory inductive plethysmography using different calibration procedures. *Am Rev Respir Dis* 125, 644-649.

Chao, D.C., Scheinhorn, D.J., Stearn-Hassenpflug, M., 1997. Patient-ventilator trigger asynchrony in prolonged mechanical ventilation. *Chest* 112, 1592-1599.

Choong, K., Chatrkaw, P., Frndova, H., Cox, P.N., 2003. Comparison of loss in lung volume with open versus in-line catheter endotracheal suctioning. *Pediatr Crit Care Med* 4, 69-73.

Clark, F.J., von Euler, C., 1972. On the regulation of depth and rate of breathing. *J Physiol* 222, 267-295.

Colin, A.A., Wohl, M.E., Mead, J., Ratjen, F.A., Glass, G., Stark, A.R., 1989. Transition from dynamically maintained to relaxed end-expiratory volume in human infants. *J Appl Physiol* 67, 2107-2111.

Courtney, S.E., Aghai, Z.H., Saslow, J.G., Pyon, K.H., Habib, R.H., 2003. Changes in lung volume and work of breathing: A comparison of two variable-flow nasal continuous positive airway pressure devices in very low birth weight infants. *Pediatr Pulmonol* 36, 248-252.



- Courtney, S.E., Pyon, K.H., Saslow, J.G., Arnold, G.K., Pandit, P.B., Habib, R.H., 2001. Lung recruitment and breathing pattern during variable versus continuous flow nasal continuous positive airway pressure in premature infants: an evaluation of three devices. *Pediatrics* 107, 304-308.
- Cross, K.W., Klaus, M., Tooley, W.H., Weisser, K., 1960. The response of the new-born baby to inflation of the lungs. *J Physiol* 151, 551-565.
- da Silva, W.J., Abbasi, S., Pereira, G., Bhutani, V.K., 1994. Role of positive end-expiratory pressure changes on functional residual capacity in surfactant treated preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 18, 89-92.
- D'Angelo, E., Pecchiari, M., Acocella, F., Monaco, A., Bellemare, F., 2002. Effects of abdominal distension on breathing pattern and respiratory mechanics in rabbits. *Respir Physiol Neurobiol* 130, 293-304.
- Davis, G.M., Moscato, J., 1994. Changes in lung mechanics following sighs in premature newborns without lung disease. *Pediatr Pulmonol* 17, 26-30.
- De Groote, A., Paiva, M., Verbandt, Y., 2001. Mathematical assessment of qualitative diagnostic calibration for respiratory inductive plethysmography. *J Appl Physiol* 90, 1025-1030.
- Dimitriou, G., Greenough, A., Kavadia, V., 1996. Early measurement of lung volume--a useful discriminator of neonatal respiratory failure severity. *Physiol Meas* 17, 37-42.
- Dimitriou, G., Greenough, A., Kavadia, V., 1997. Changes in lung volume, compliance and oxygenation in the first 48 hours of life in infants given surfactant. *J Perinat Med* 25, 49-54.
- Dimitriou, G., Greenough, A., Laubscher, B., 1999. Appropriate positive end expiratory pressure level in surfactant-treated preterm infants. *Eur J Pediatr* 158, 888-891.
- Dinger, J., Topfer, A., Schaller, P., Schwarze, R., 2001. Effect of positive end expiratory pressure on functional residual capacity and compliance in surfactant-treated preterm infants. *J Perinat Med* 29, 137-143.
- Dinger, J., Topfer, A., Schaller, P., Schwarze, R., 2002. Functional residual capacity and compliance of the respiratory system after surfactant treatment in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 161, 485-490.
- Dolfin, T., Duffty, P., Wilkes, D., England, S., Bryan, H., 1983. Effects of a face mask and pneumotachograph on breathing in sleeping infants. *Am Rev Respir Dis* 128, 977-979.
- Dolfin, T., Duffty, P., Wilkes, D.L., Bryan, M.H., 1982. Calibration of respiratory induction plethysmography (Respirace) in infants. *Am Rev Respir Dis* 126, 577-579.
- Donato, L., 2001. Anomalies de l'appareil respiratoire. In: Ed, S., Médecine foetale et néonatale, vol. Haddad, J. Langer, B., Paris, Chap 1

- Dreyfuss, D., Saumon, G., 1998. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 157, 294-323.
- Duffty, P., Spriet, L., Bryan, M.H., Bryan, A.C., 1981. Respiratory induction plethysmography (Respirace): an evaluation of its use in the infant. *Am Rev Respir Dis* 123, 542-546.
- Eichenwald, E.C., Ungarelli, R.A., Stark, A.R., 1993. Hypercapnia increases expiratory braking in preterm infants. *J Appl Physiol* 75, 2665-2670.
- Elgellab, A., Riou, Y., Abbazine, A., Truffert, P., Matran, R., Lequien, P., Storme, L., 2001. Effects of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) on breathing pattern in spontaneously breathing premature newborn infants. *Intensive Care Med* 27, 1782-1787.
- Emeriaud, G., Beck, J., Tucci, M., Lacroix, J., Sinderby, C., 2006. Diaphragm electrical activity during expiration in mechanically ventilated infants. *Pediatr Res* 59, 705-710.
- Emralino, F., Steele, A.M., 1997. Effects of technique and analytic conditions on tidal breathing flow volume loops in term neonates. *Pediatr Pulmonol* 24, 86-92.
- Fiamma, M.N., Samara, Z., Baconnier, P., Similowski, T., Straus, C., 2007a. Respiratory inductive plethysmography to assess respiratory variability and complexity in humans. *Respir Physiol Neurobiol* 156, 234-239.
- Fiamma, M.N., Straus, C., Thibault, S., Wysocki, M., Baconnier, P., Similowski, T., 2007b. Effects of hypercapnia and hypocapnia on ventilatory variability and the chaotic dynamics of ventilatory flow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292, R1985-1993.
- Fleming, P.J., Levine, M.R., Goncalves, A., 1982. Changes in respiratory pattern resulting from the use of a facemask to record respiration in newborn infants. *Pediatr Res* 16, 1031-1034.
- Frey, U., Silverman, M., Barabasi, A.L., Suki, B., 1998. Irregularities and power law distributions in the breathing pattern in preterm and term infants. *J Appl Physiol* 85, 789-797.
- Games, P.A., Howell, J.F., 1976. pairwise multiple comparison procedures with unequal N's and/or variances. *Journal of Educational Statistics* 1, 113-125.
- Giffin, F., Greenough, A., Naik, S., 1996. The Hering-Breuer reflex in ventilated children. *Respir Med* 90, 463-466.
- Goldsmith, J.P., Karotkin, E.H., 1996. Introduction to assisted ventilation. In: Goldsmith, J.P., Karotkin, E.H. (Ed.), *Assisted ventilation of the neonate*, vol. W.B. Saunders Company, Philadelphia, p.1-19
- Greenough, A., Morley, C., Davis, J., 1983. Interaction of spontaneous respiration with artificial ventilation in preterm babies. *J Pediatr* 103, 769-773.
- Griffiths, G.B., Noworaj, A., Mortola, J.P., 1983. End-expiratory level and breathing pattern in the newborn. *J Appl Physiol* 55, 243-249.

- Gurevitch, M.J., Gelmont, D., 1989. Importance of trigger sensitivity to ventilator response delay in advanced chronic obstructive pulmonary disease with respiratory failure. *Crit Care Med* 17, 354-359.
- Habib, R.H., Pyon, K.H., Courtney, S.E., 2002. Optimal high-frequency oscillatory ventilation settings by nonlinear lung mechanics analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 166, 950-953.
- Haddad, G.G., Lai, T.L., Epstein, M.A., Epstein, R.A., Yu, K.F., Leistner, H.L., Mellins, R.B., 1982. Breath-to-breath variations in rate and depth of ventilation in sleeping infants. *Am J Physiol* 243, R164-169.
- Hallman, M., Merritt, T.A., Jarvenpaa, A.L., Boynton, B., Mannino, F., Gluck, L., Moore, T., Edwards, D., 1985. Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress syndrome: a randomized prospective clinical trial. *J Pediatr* 106, 963-969.
- Henderson-Smart, D.J., Cohen, G., 1986. Apnoea in the newborn infant. *Aust Paediatr J* 22 Suppl 1, 63-66.
- Hering, E., Breuer, J., 1868. Die Selbststeuerung der athmung durch den nervus vagus. *Sitzber Deut Akad Wiss Wein* 57, 672-677.
- Hershenson, M.B., Colin, A.A., Wohl, M.E., Stark, A.R., 1990. Changes in the contribution of the rib cage to tidal breathing during infancy. *Am Rev Respir Dis* 141, 922-925.
- Hlastala, M.P., Wranne, B., Lenfant, C.J., 1973. Cyclical variations in FRC and other respiratory variables in resting man. *J Appl Physiol* 34, 670-676.
- Hulskamp, G., Pillow, J.J., Dinger, J., Stocks, J., 2006. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease of infancy: functional residual capacity. *Pediatr Pulmonol* 41, 1-22.
- Jubran, A., Grant, B.J., Tobin, M.J., 1997. Effect of hyperoxic hypercapnia on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 156, 1129-1139.
- Kassim, Z., Donaldson, N., Khetriwal, B., Rao, H., Sylvester, K., Rafferty, G.F., Hannam, S., Greenough, A., 2007. Sleeping position, oxygen saturation and lung volume in convalescent, prematurely born infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92, F347-350.
- Kavvadia, V., Greenough, A., Itakura, Y., Dimitriou, G., 1999. Neonatal lung function in very immature infants with and without RDS. *J Perinat Med* 27, 382-387.
- Keidan, I., Fine, G.F., Kagawa, T., Schneck, F.X., Motoyama, E.K., 2000. Work of breathing during spontaneous ventilation in anesthetized children: a comparative study among the face mask, laryngeal mask airway and endotracheal tube. *Anesth Analg* 91, 1381-1388.
- Keselman, H.J., Cribbie, R.A., Holland, B., 2004. Pairwise multiple comparison test procedures: an update for clinical child and adolescent psychologists. *J Clin Child Adolesc Psychol* 33, 623-645.

- Khoo, M.C., 2000. Determinants of ventilatory instability and variability. *Respir Physiol* 122, 167-182.
- Knox, C.K., 1973. Characteristics of inflation and deflation reflexes during expiration of the cat. *J Neurophysiol* 36, 284-295.
- Kondili, E., Prinianakis, G., Athanasakis, H., Georgopoulos, D., 2002. Lung emptying in patients with acute respiratory distress syndrome: effects of positive end-expiratory pressure. *Eur Respir J* 19, 811-819.
- Konno, K., Mead, J., 1967. Measurement of the separate volume changes of rib cage and abdomen during breathing. *J Appl Physiol* 22, 407-422.
- Kosch, P.C., Hutchinson, A.A., Wozniak, J.A., Carlo, W.A., Stark, A.R., 1988. Posterior cricoarytenoid and diaphragm activities during tidal breathing in neonates. *J Appl Physiol* 64, 1968-1978.
- Kosch, P.C., Stark, A.R., 1984. Dynamic maintenance of end-expiratory lung volume in full-term infants. *J Appl Physiol* 57, 1126-1133.
- Krauss, A.N., Brown, J., Waldman, S., Gottlieb, G., Auld, P.A., 1978. Pulmonary function following feeding in low-birth-weight infants. *Am J Dis Child* 132, 139-142.
- Laing, I.A., Teele, R.L., Stark, A.R., 1988. Diaphragmatic movement in newborn infants. *J Pediatr* 112, 638-643.
- Larrar, S., Essouri, S., Durand, P., Chevret, L., Haas, V., Chabernaude, J.L., Leyronnas, D., Devictor, D., 2006. Place de la ventilation non-invasive nasale dans la prise en charge des broncho-alvéolites sévères. *Arch Pediatr* 13, 1397-1403.
- LeSouef, P.N., England, S.J., Bryan, A.C., 1984. Total resistance of the respiratory system in preterm infants with and without an endotracheal tube. *J Pediatr* 104, 108-111.
- Lipscomb, A.P., Thorburn, R.J., Reynolds, E.O., Stewart, A.L., Blackwell, R.J., Cusick, G., Whitehead, M.D., 1981. Pneumothorax and cerebral haemorrhage in preterm infants. *Lancet* 1, 414-416.
- Liptsen, E., Aghai, Z.H., Pyon, K.H., Saslow, J.G., Nakhla, T., Long, J., Steele, A.M., Habib, R.H., Courtney, S.E., 2005. Work of breathing during nasal continuous positive airway pressure in preterm infants: a comparison of bubble vs variable-flow devices. *J Perinatol* 25, 453-458.
- Lopes, J., Muller, N.L., Bryan, M.H., Bryan, A.C., 1981. Importance of inspiratory muscle tone in maintenance of FRC in the newborn. *J Appl Physiol* 51, 830-834.
- Macklem, P.T., 2002. Une question de vie ou de mort. *Rev Mal Respir* 19, 135-139.

Maggiore, S.M., Lellouche, F., Pigeot, J., Taille, S., Deye, N., Durrmeyer, X., Richard, J.C., Mancebo, J., Lemaire, F., Brochard, L., 2003. Prevention of endotracheal suctioning-induced alveolar derecruitment in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 167, 1215-1224.

Magnenant, E., Rakza, T., Riou, Y., Elgellab, A., Matran, R., Lequien, P., Storme, L., 2004. Dynamic behavior of respiratory system during nasal continuous positive airway pressure in spontaneously breathing premature newborn infants. *Pediatr Pulmonol* 37, 485-491.

Martin, R.J., Miller, M.J., Carlo, W.A., 1986. Pathogenesis of apnea in preterm infants. *J Pediatr* 109, 733-741.

McEvoy, C., Bowling, S., Williamson, K., Stewart, M., Durand, M., 2001. Functional residual capacity and passive compliance measurements after antenatal steroid therapy in preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 31, 425-430.

Meessen, N.E., van der Grinten, C.P., Folgering, H.T., Luijendijk, S.C., 1993. Tonic activity in inspiratory muscles during continuous negative airway pressure. *Respir Physiol* 92, 151-166.

Meessen, N.E., van der Grinten, C.P., Luijendijk, S.C., Folgering, H.T., 1994. Continuous negative airway pressure increases tonic activity in diaphragm and intercostal muscles in humans. *J Appl Physiol* 77, 1256-1262.

Menendez, A., 1996. Control of ventilation and apnea. In: Company, S. (Ed.), *Assisted ventilation of the neonate*, vol. Goldsmith, J.P. Karotkin, E.H., Philadelphia, Chap 3

Merritt, T.A., Hallman, M., Bloom, B.T., Berry, C., Benirschke, K., Sahn, D., Key, T., Edwards, D., Jarvenpaa, A.L., Pohjavuori, M., et al., 1986. Prophylactic treatment of very premature infants with human surfactant. *N Engl J Med* 315, 785-790.

Moriette, G., Chaussain, M., Radvanyi-Bouvet, M.F., Walti, H., Pajot, N., Relier, J.P., 1983. Functional residual capacity and sleep states in the premature newborn. *Biol Neonate* 43, 125-133.

Mortola, J.P., 1984. Breathing pattern in newborns. *J Appl Physiol* 56, 1533-1540.

Muller, N., Bryan, A.C., Zamel, N., 1981. Tonic inspiratory muscle activity as a cause of hyperinflation in asthma. *J Appl Physiol* 50, 279-282.

Mutch, W.A., Eschun, G.M., Kowalski, S.E., Graham, M.R., Girling, L.G., Lefevre, G.R., 2000. Biologically variable ventilation prevents deterioration of gas exchange during prolonged anaesthesia. *Br J Anaesth* 84, 197-203.

Neumann, P., Zinserling, J., Haase, C., Sydow, M., Burchardi, H., 1998. Evaluation of respiratory inductive plethysmography in controlled ventilation: measurement of tidal volume and PEEP-induced changes of end-expiratory lung volume. *Chest* 113, 443-451.

Numa, A.H., Hammer, J., Newth, C.J., 1997. Effect of prone and supine positions on functional residual capacity, oxygenation, and respiratory mechanics in ventilated infants and children. *Am J Respir Crit Care Med* 156, 1185-1189.

- Oca, M.J., Becker, M.A., Dechert, R.E., Donn, S.M., 2002. Relationship of neonatal endotracheal tube size and airway resistance. *Respir Care* 47, 994-997.
- Parthasarathy, S., Jubran, A., Tobin, M.J., 2000. Assessment of neural inspiratory time in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med* 162, 546-552.
- Patzak, A., Schluter, B., Mrowka, R., Unbehaun, A., Gerhardt, D., Persson, P.B., Barschdorff, D., Trowitzsch, E., 1999. Rhythms and complexity of respiration during sleep in pre-term infants. *Clin Physiol* 19, 458-466.
- Perez Fontan, J.J., Heldt, G.P., Gregory, G.A., 1985. Resistance and inertia of endotracheal tubes used in infants during periodic flow. *Crit Care Med* 13, 1052-1055.
- Pitcher-Wilmott, R., Shutack, J.G., Fox, W.W., 1979. Decreased lung volume after nasogastric feeding of neonates recovering from respiratory disease. *J Pediatr* 95, 119-121.
- Poets, C.F., Rau, G.A., Neuber, K., Gappa, M., Seidenberg, J., 1997. Determinants of lung volume in spontaneously breathing preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 155, 649-653.
- Poole, K.A., Thompson, J.R., Hallinan, H.M., Beardsmore, C.S., 2000. Respiratory inductance plethysmography in healthy infants: a comparison of three calibration methods. *Eur Respir J* 16, 1084-1090.
- Prechtl, H.F., van Eykern, L.A., O'Brien, M.J., 1977. Respiratory muscle EMG in newborns: a non-intrusive method. *Early Hum Dev* 1, 265-283.
- Priban, I.P., 1963. An analysis of some short-term patterns of breathing in man at rest. *J Physiol* 166, 425-434.
- Rabbette, P.S., Costeloe, K.L., Stocks, J., 1991. Persistence of the Hering-Breuer reflex beyond the neonatal period. *J Appl Physiol* 71, 474-480.
- Ram, F.S., Wellington, S., Rowe, B., Wedzicha, J.A., 2005. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* CD004360.
- Ranieri, V.M., Grasso, S., Mascia, L., Martino, S., Fiore, T., Brienza, A., Giuliani, R., 1997. Effects of proportional assist ventilation on inspiratory muscle effort in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Anesthesiology* 86, 79-91.
- Reis, F.J., Cates, D.B., Landriault, L.V., Rigatto, H., 1994. Diaphragmatic activity and ventilation in preterm infants. I. The effects of sleep state. *Biol Neonate* 65, 16-24.
- Richardson, P., Bose, C.L., Carlstrom, J.R., 1986. The functional residual capacity of infants with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand* 75, 267-271.
- Richardson, P., Wyman, M.L., Jung, A.L., 1980. Functional residual capacity and severity of respiratory distress syndrome in infants. *Crit Care Med* 8, 637-640.

- Riou, Y., Storme, L., Leclerc, F., Neve, V., Logier, R., Lequien, P., 1999. Comparison of four methods for measuring elevation of FRC in mechanically ventilated infants. *Intensive Care Med* 25, 1118-1125.
- Roberts, D., Dalziel, S., 2006. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD004454.
- Sackner, M.A., Watson, H., Belsito, A.S., Feinerman, D., Suarez, M., Gonzalez, G., Bizousky, F., Krieger, B., 1989. Calibration of respiratory inductive plethysmograph during natural breathing. *J Appl Physiol* 66, 410-420.
- Sammon, M., Romaniuk, J.R., Bruce, E.N., 1993. Role of deflation-sensitive feedback in control of end-expiratory volume in rats. *J Appl Physiol* 75, 902-911.
- Sarnaik, A.H., SM, 2007. Respiratory Pathophysiology and Regulation. In: Kliegman, R.B., RE;Jenson,HB;Stanton,BF. (Eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics*, vol. Saunders Elsevier, Philadelphia, Chapter 370
- Shepard, F.M., Johnston, R.B., Jr., Klatte, E.C., Burko, H., Stahlman, M., 1968. Residual pulmonary findings in clinical hyaline-membrane disease. *N Engl J Med* 279, 1063-1071.
- Sinderby, C., 2002. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA). *Minerva Anestesiol* 68, 378-380.
- Sinderby, C., Beck, J., Spahija, J., Weinberg, J., Grassino, A., 1998. Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease. *J Appl Physiol* 85, 2146-2158.
- Sinderby, C., Friberg, S., Comtois, N., Grassino, A., 1996. Chest wall muscle cross talk in canine costal diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 81, 2312-2327.
- Sinderby, C., Lindstrom, L., Grassino, A.E., 1995. Automatic assessment of electromyogram quality. *J Appl Physiol* 79, 1803-1815.
- Sinderby, C., Navalesi, P., Beck, J., Skrobik, Y., Comtois, N., Friberg, S., Gottfried, S.B., Lindstrom, L., 1999. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 5, 1433-1436.
- Sinderby, C.A., Beck, J.C., Lindstrom, L.H., Grassino, A.E., 1997. Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *J Appl Physiol* 82, 1370-1377.
- Small, M., Judd, K., Lowe, M., Stick, S., 1999. Is breathing in infants chaotic? Dimension estimates for respiratory patterns during quiet sleep. *J Appl Physiol* 86, 359-376.
- Stark, A.R., Cohan, B.A., Waggener, T.B., Frantz, I.D., 3rd, Kosch, P.C., 1987. Regulation of end-expiratory lung volume during sleep in premature infants. *J Appl Physiol* 62, 1117-1123.
- Stather, D.R., Stewart, T.E., 2005. Clinical review: Mechanical ventilation in severe asthma. *Crit Care* 9, 581-587.

Stocks, J., Godfrey, S., Beardsmore, C., Bar-Yishay, E., Castile, R., 2001. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/ American Thoracic Society. *Eur Respir J* 17, 302-312.

Stocks, J., Quanjer, P.H., 1995. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. *Eur Respir J* 8, 492-506.

Stokes, G.M., Milner, A.D., Newball, E.A., Smith, N.J., Dunn, C., Wilson, A.J., 1989. Do lung volumes change with sleep state in the neonate? *Eur J Pediatr* 148, 360-364.

Storme, L., Riou, Y., Leclerc, F., Kacet, N., Dubos, J.P., Gremillet, C., Rousseau, S., Lequien, P., 1992. Respiratory mechanics in mechanically ventilated newborns: a comparison between passive inflation and occlusion methods. *Pediatr Pulmonol* 12, 203-212.

Suki, B., Alencar, A.M., Sujeer, M.K., Lutchen, K.R., Collins, J.J., Andrade, J.S., Jr., Ingenito, E.P., Zapperi, S., Stanley, H.E., 1998. Life-support system benefits from noise. *Nature* 393, 127-128.

Suki, B., Alencar, A.M., Tolnai, J., Asztalos, T., Petak, F., Sujeer, M.K., Patel, K., Patel, J., Stanley, H.E., Hantos, Z., 2000. Size distribution of recruited alveolar volumes in airway reopening. *J Appl Physiol* 89, 2030-2040.

Thach, B.T., Stark, A.R., 1979. Spontaneous neck flexion and airway obstruction during apneic spells in preterm infants. *J Pediatr* 94, 275-281.

Thome, U., Topfer, A., Schaller, P., Pohlandt, F., 1998. The effect of positive endexpiratory pressure, peak inspiratory pressure, and inspiratory time on functional residual capacity in mechanically ventilated preterm infants. *Eur J Pediatr* 157, 831-837.

Thompson, J.R., 1999. Qualitative diagnostic calibration technique. *J Appl Physiol* 87, 869-872.

Tingay, D.G., Copnell, B., Mills, J.F., Morley, C.J., Dargaville, P.A., 2007. Effects of open endotracheal suction on lung volume in infants receiving HFOV. *Intensive Care Med* 33, 689-693.

Tobin, M.J., Yang, K.L., Jubran, A., Lodato, R.F., 1995. Interrelationship of breath components in neighboring breaths of normal eupneic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 152, 1967-1976.

Tori, C.A., Krauss, A.N., Auld, P.A., 1973. Serial studies of lung volume and VA-Q in hyaline membrane disease. *Pediatr Res* 7, 82-88.

Valta, P., Takala, J., Eissa, N.T., Milic-Emili, J., 1993. Does alveolar recruitment occur with positive end-expiratory pressure in adult respiratory distress syndrome patients? *J Crit Care* 8, 34-42.



Viard, R., Vermandel, M., Tourneux, P., Storme, L., Rousseau, J., 2007. Lung liquid clearance in newborn lamb: MRI methods and preliminary results. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007, 2891-2894.

Vilstrup, C.T., Bjorklund, L.J., Larsson, A., Lachmann, B., Werner, O., 1992. Functional residual capacity and ventilation homogeneity in mechanically ventilated small neonates. *J Appl Physiol* 73, 276-283.

Vinegar, A., Sinnott, E.E., Leith, D.E., 1979. Dynamic mechanisms determine functional residual capacity in mice, *Mus musculus*. *J Appl Physiol* 46, 867-871.

Wagner, P.D., West, J.B., 2005. Ventilation, blood flow and gas exchange. In: Mason, R.J., Murray, J.F., Broaddus, V.F., Nadel, J.A. (Eds.), *Textbook of respiratory medicine*, vol. 1. Elsevier Inc., Philadelphia, p.53-54

Walti, H., Moriette, G., Radvanyi-Bouvet, M.F., Chaussain, M., Morel-Kahn, F., Pajot, N., Relier, J.P., 1986. Influence of breathing pattern on functional residual capacity in sleeping newborn infants. *J Dev Physiol* 8, 167-172.

Warren, R.H., Alderson, S.H., 1985. Calibration of computer-assisted (Respicomp) respiratory inductive plethysmography in newborns. *Am Rev Respir Dis* 131, 564-567.

Weber, K., Courtney, S.E., Pyon, K.H., Chang, G.Y., Pandit, P.B., Habib, R.H., 2000. Detecting lung overdistention in newborns treated with high-frequency oscillatory ventilation. *J Appl Physiol* 89, 364-372.

Wessel, H.U., Stout, R.L., Bastanier, C.K., Paul, M.H., 1979. Breath-by-breath variation of FRC: effect on VO<sub>2</sub> and VCO<sub>2</sub> measured at the mouth. *J Appl Physiol* 46, 1122-1126.

Wilkes, D.L., Revow, M., Bryan, M.H., England, S.J., 1987. Evaluation of respiratory inductive plethysmography in infants weighing less than 1,500 grams. *Am Rev Respir Dis* 136, 416-419.

Wysocki, M., Cracco, C., Teixeira, A., Mercat, A., Diehl, J.L., Lefort, Y., Derenne, J.P., Similowski, T., 2006. Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 34, 2076-2083.

## **Partie 5. Annexes**

## **ANNEXE 1**

### **Prolonged neural expiratory time induced by mechanical ventilation in infants.**

Beck J, Tucci M, Emeriaud G, Lacroix J, Sinderby C.

*Pediatric Research.* 2004 ; 55 (5) : 747 - 54.

# Prolonged Neural Expiratory Time Induced by Mechanical Ventilation in Infants

JENNIFER BECK, MARISA TUCCI, GUILLAUME EMERIAUD, JACQUES LACROIX, AND  
CHRISTER SINDERBY

*Pediatric Intensive Care Unit, Department of Pediatrics and Hôpital Sainte-Justine Research Center, Université de Montréal, Montreal, Quebec H3T 1C5 [J.B., M.T., G.E., J.L.]; Department of Newborn and Developmental Pediatrics, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Toronto, Ontario M5S 1B2 [J.B.]; and Department of Critical Care Medicine, St-Michael's Hospital, Toronto, Ontario M5B 1W8 [C.S.], Canada*

## ABSTRACT

Mechanical ventilation may interfere with the spontaneous breathing pattern in infants because they have strong reflexes that play a large role in the control of breathing. This study aimed to answer the following questions: does a ventilator-assisted breath 1) reduce neural inspiratory time, 2) reduce the amplitude of the diaphragm electrical activity, and 3) prolong neural expiration, within the delivered breath? In 14 infants recovering from acute respiratory failure (mean age and weight were  $2.3 \pm 1.3$  mo and  $3.95 \pm 0.82$  kg, respectively), we measured 1) the electrical activity of the diaphragm with a multiple-array esophageal electrode, and 2) airway opening pressure, while patients breathed on synchronized intermittent mandatory ventilation (mean rate,  $11.2 \pm 6.5$  breaths/min). We compared neural inspiratory and expiratory times for the mandatory breaths and for the spontaneous breaths immediately preceding and following the mandatory breath. Although neural inspiratory time was not different between mandatory and spontaneous breaths, neural expiratory time was significantly increased ( $p < 0.001$ ) for the mandatory breaths ( $953 \pm 449$  ms) compared with the premandatory and

postmandatory spontaneous breaths ( $607 \pm 268$  ms and  $560 \pm 227$  ms, respectively). Delivery of the mandatory breath resulted in a reduction in neural respiratory frequency by  $28.6 \pm 6.4\%$  from the spontaneous premandatory frequency. The magnitude of inspiratory electrical activity of the diaphragm was similar for all three breath conditions. For the mandatory breaths, ventilatory assist persisted for  $507 \pm 169$  ms after the end of neural inspiratory time. Infant-ventilator asynchrony (both inspiratory and expiratory asynchrony) was present in every mandatory breath and constituted  $53.4 \pm 26.2\%$  of the total breath duration. (*Pediatr Res* 55: 747-754, 2004)

### Abbreviations

**EAdi**, electrical activity of the diaphragm  
**HB**, Hering-Breuer  
**Pao**, airway opening pressure  
**SIMV**, synchronized intermittent mandatory ventilation  
**Te**, expiratory time  
**Ti**, inspiratory time

Newborn infants have strong reflexes that play a large role in the control of breathing (1). The work of Hering and Breuer in 1868 demonstrated in newborn animals that expansion of the lung reflexly inhibits inspiration—the HB inspiratory-inhibiting reflex—and promotes expiration—the HB expiratory-promoting reflex (2). With respect to mechanical ventilation in infants, it is reasonable to expect that delivery of ventilatory assistance should reflexly reduce neural Ti and neural inspiratory activity within the breath delivered. With respect to the HB expiratory-promoting reflex, one would expect an increase in neural Te during the assisted breath, compared with a

spontaneous unassisted breath. The expiratory-promoting reflex has been clinically observed in mechanically ventilated infants, but was described with indirect estimates of neural timing (such as airway or esophageal pressure or flow) to gauge its effects (3-5). In addition to the fact that no quantitative evaluation of the reflex was made, the recent work of Parthasarathy *et al.* (6) has demonstrated that indirect estimates of respiratory timing are in poor agreement with more direct measurements of neural activity.

Much of the available literature on reflex control of breathing has been derived from anesthetized healthy animals. There is only very limited information on reflex control of healthy awake humans, and virtually no information on reflex control in patients with lung disease undergoing ventilatory support (adult or pediatric). To our knowledge, there are no studies evaluating the influence of ventilatory assist on neural timing and neural activity in human infants, with direct measurements of respiratory muscle activity.

Received November 19, 2002; accepted October 31, 2003.

Correspondence: Jennifer Beck, M.D., 40 Humberview Road, Toronto, Ontario M6S 1W6, Canada; e-mail: jennifer.beck@rogers.com

Supported by Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ), Canadian Intensive Care Foundation, and Fondation de l'Hôpital Sainte-Justine.

DOI: 10.1203/01.PDR.0000119368.21770.33

With this background knowledge, we asked the following questions: In infants, does a single ventilator-assisted breath 1) reduce neural Ti, 2) reduce the diaphragm activation, and 3) prolong neural Te within the breath delivered? To answer these questions, we studied the EAdi in infants who were breathing on the SIMV mode of mechanical ventilation. Neural timing and inspiratory EAdi were compared for three conditions: 1) the mandatory breaths, 2) the spontaneous breaths immediately preceding the mandatory breath (premandatory spontaneous breath), and 3) the first spontaneous breath after the mandatory breath (postmandatory spontaneous breath). Our hypothesis was that both the inspiratory-inhibiting reflex and the expiratory-promoting reflex would be elicited during the delivery of the mandatory breaths.

## METHODS

**Subjects.** Fourteen patients (11 boys, three girls) with acute respiratory failure were studied. Their mean ( $\pm$  SD) age, postconceptual age, height, and weight were  $2.3 \pm 1.3$  mo,  $35.8 \pm 4.5$  weeks,  $54.3 \pm 3.4$  cm, and  $3.95 \pm 0.82$  kg, respectively (Table 1). Seven of the 14 patients were born premature. The ethical and scientific committees of Hôpital Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada, approved the protocol. Written informed consent was obtained from the parents of all patients. Patients were mechanically ventilated in the SIMV mode with a relatively low rate (rate,  $11.2 \pm 6.5$  breaths/min) and long inflation time ( $754 \pm 89$  ms). Patients had not received sedation for at least 6 h before the test. They were orally or nasally intubated and mechanically ventilated with a Draeger Babylog 8000 ventilator (Dräger, Lubeck, Germany) with the ventilator settings as described in Table 2. The ventilator settings had not been adjusted for 12 h before the test. The most sensitive trigger setting ("1") was used. The mandatory breaths were delivered with a continuous flow of 10 L/min.

**Measurements.** Electrical activity of the crural diaphragm (EAdi) was obtained using nine miniaturized electrodes mounted on a conventional nasogastric (8F) feeding tube (Benlan Inc., Oakville, Ontario, Canada) and spaced 5 mm apart. Pao was measured from a side port of the endotracheal tube (Sensym Inc., Milpitas, CA, U.S.A.;  $\pm 350$  cm H<sub>2</sub>O). The EAdi

and Pao signals were fed into a computer for data acquisition and online display. Expired volumes were noted from the ventilator display in nine of the 14 patients every minute, for both the spontaneous and the mandatory breaths. To achieve this, a stopwatch was used to monitor the time, and every minute, for the 5-min period, one of the investigators would note the first spontaneous tidal volume displayed on the ventilator monitor (on the Draeger Babylog this is displayed breath-by-breath), and then the first mandatory breath. The system for EAdi measurement was approved by Health Canada for Investigational Testing of Medical Devices.

**Protocol.** After endotracheal aspiration, the feeding tube with the electrodes was passed through the nose or mouth and placed such that the middle of the array of electrodes was located at the level of the crural diaphragm. Electrode positioning was achieved by online feedback of the EAdi signals (7). After insertion and placement of the catheter, the infants continued to breathe on the prescribed ventilator settings. Ten minutes after catheter placement, recordings of EAdi and Pao were obtained for a 5-min period.

**Data analysis.** EAdi signals were processed with algorithms as described by Sinderby *et al.* (8–10). The root-mean-square of EAdi was calculated and used as a measurement of EAdi signal strength. Timing and amplitudes of EAdi were evaluated for 1) the intermittent mandatory breaths, 2) the spontaneous breaths immediately preceding the mandatory breath, and 3) the first spontaneous breath after the mandatory breath. Neural Ti was arbitrarily defined as the difference in time between the onset of EAdi and the peak of the inspiratory EAdi (Fig. 1). Neural Te was arbitrarily defined as the difference in time between the peak of the inspiratory EAdi and the onset of the subsequent inspiratory EAdi (Fig. 1). Instantaneous neural breathing frequency was calculated as  $60/(\text{neural Ti} + \text{neural Te})$ . For quantification of signal strength, the mean inspiratory EAdi from baseline to peak (mean EAdi) and the inspiratory change in EAdi from baseline (baseline-to-peak EAdi) were calculated for the three breath conditions. For the mandatory breaths, the relative change in neural Te from the premandatory breath value was expressed as the difference between mandatory breath neural Te and premandatory breath neural Te

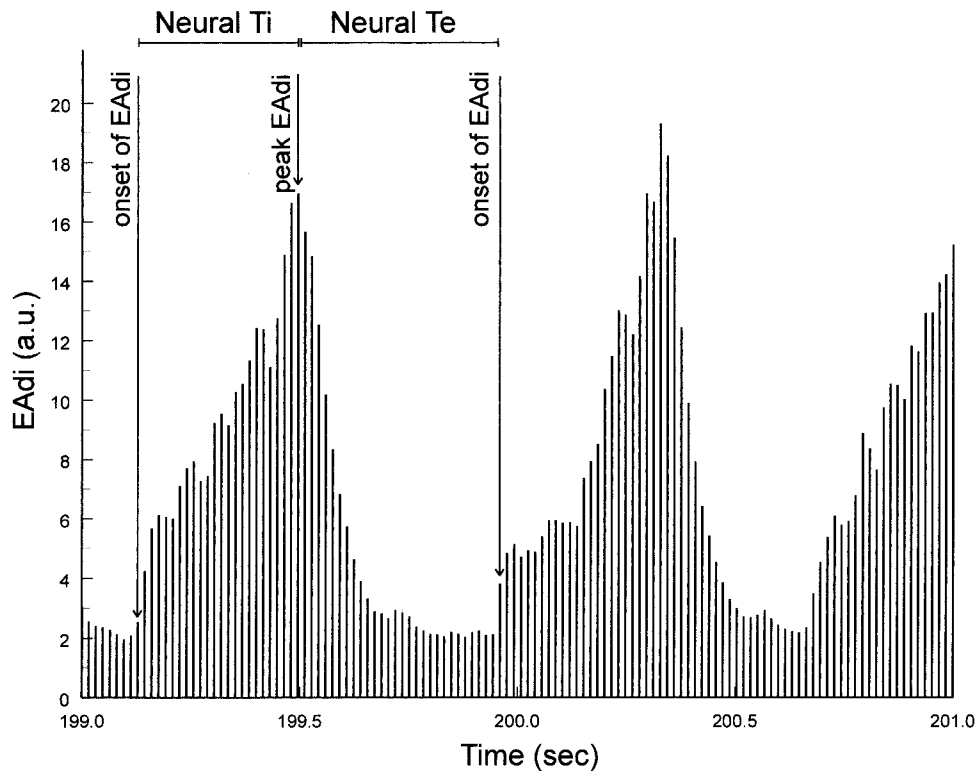
**Table 1.** Patient anthropometric data and admission diagnosis

Patient	Sex	Age (mo)	Postconceptual age (wk)	Height (cm)	Weight (kg)	Admission diagnosis
1	M	4	28	51	2.7	Aspiration pneumonia
2	M	2	39	57	5.6	Bronchiolitis
3	F	2	35	50	2.9	Bronchiolitis
4	M	1	40	53	4.3	Bronchiolitis
5	F	4	36	60	4.0	Bronchiolitis
6	M	4	29	48	3.7	Subglottic stenosis
7	M	4	29	54	4.6	Bronchiolitis
8	M	0.5	40	54	3.3	Aspiration pneumonia
9	M	2	33	51	2.8	Bronchiolitis
10	F	0.5	40	58	4.6	Bronchiolitis
11	M	2	37	55	4.5	Viral pneumonia
12	M	1.5	40	56	4.3	Bronchiolitis
13	M	3	35	55	4.2	Gastroschisis
14	M	1	40	58	3.8	Enterocolitis

**Table 2.** Ventilator settings

Patient	SIMV rate (breaths/min)	PEEP/PIP (cm H <sub>2</sub> O)	FiO <sub>2</sub> (%)	Measured ventilator Ti (ms)	Days on MV
1	10	5/35	40	750	4
2	10	3/33	30	710	3
3	10	3/21	35	870	7
4	20	4/25	35	830	7
5	10	4/32	40	760	9
6	5	5/22	30	960	9
7	25	6/29	84	690	3
8	10	4/21	80	730	1
9	22	5/27	30	780	7
10	5	5/21	25	680	3
11	10	4/14	30	594	8
12	10	5/24	30	747	8
13	5	3/28	25	750	5
14	5	5/33	25	707	13

Abbreviations used: PIP, peak inspiratory pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure; FiO<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; MV, mechanical ventilation.



**Figure 1.** Neural Ti was arbitrarily defined as the difference in time between the onset of EAdi and the peak of the inspiratory EAdi. Neural Te was arbitrarily defined as the difference in time between the peak of the inspiratory EAdi and the onset of the subsequent inspiratory EAdi.

divided by the premandatory breath neural Te, then multiplied by 100.

**Statistical analysis.** Statistical analysis was performed with commercially available software (Sigmastat, version 2.0; Jandel Scientific, San Rafael, CA, U.S.A.). Data in text and tables are presented as mean ± SD. One-way repeated-measures ANOVA was used to calculate differences in neural Ti, neural Te, mean EAdi, and baseline-to-peak EAdi among the three types of breaths. A *p* < 0.05 was considered to be significant. Linear regression analysis was used to evaluate the relationship between changes in neural Te and the time of ventilator inflation during neural expiration. Variability was evaluated by the coefficient of variation, expressed as percent.

**RESULTS**

All patients tolerated the experimental protocol and insertion of the catheter. The number of breaths analyzed for the 5-min study period ranged between 6 and 25 per minute for the mandatory breaths (and postmandatory breaths), and between 8 and 48 per minute for the premandatory spontaneous breaths.

Table 3 presents the neural timing and EAdi amplitude variables for the mandatory and the premandatory and postmandatory spontaneous breaths. Neural Ti was similar for the three breath conditions (*p* = 0.502). In all subjects, neural Te was significantly increased for the mandatory breaths (953 ± 449 ms) compared with the premandatory (607 ± 268 ms) and

**Table 3.** Neural timing and EAdi amplitude for premandatory spontaneous breaths, mandatory breaths, and postmandatory spontaneous breaths

	Premandatory spontaneous breath	Mandatory breath	Postmandatory spontaneous breath
Neural Ti (ms)	297 ± 87	331 ± 139	304 ± 118
Neural Te (ms)	607 ± 268	953 ± 449*†	560 ± 227
Neural breathing frequency	73 ± 23	53 ± 18*‡	77 ± 25
Baseline-to-peak EAdi (a.u.)	6.47 ± 4.10	6.82 ± 4.11	5.91 ± 3.68
Mean EAdi (a.u.)	4.72 ± 2.23	4.70 ± 2.23	4.29 ± 1.84

\*  $p < 0.001$ , significantly different from premandatory spontaneous breath value.

†  $p < 0.001$ , significantly different from postmandatory spontaneous breath value.

‡  $p < 0.05$ , significantly different from premandatory spontaneous breath value.

§  $p < 0.05$ , significantly different from postmandatory spontaneous breath value.

Abbreviation used: a.u., arbitrary units.

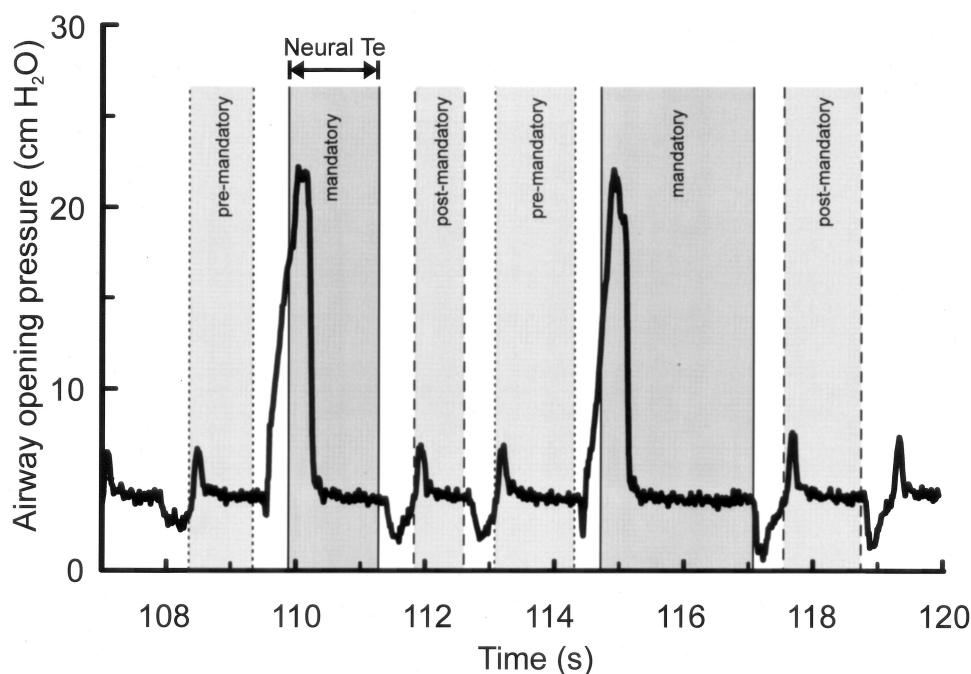
postmandatory spontaneous breaths ( $560 \pm 227$  ms;  $p < 0.001$ ). There was no difference in neural Te between the premandatory and postmandatory spontaneous breaths. The mandatory breath resulted in a reduction in neural breathing frequency by  $28.6 \pm 6.4\%$  from the premandatory spontaneous neural breathing frequency ( $73 \pm 23$  breaths/min; Table 3). Figure 2 displays the tracings of EAdi and Pao for one representative subject (patient 9), and shows how delivery of a mandatory breath causes an increase in neural Te.

With respect to inspiratory EAdi amplitude, neither mean EAdi nor baseline-to-peak EAdi was significantly different for the three breath conditions (Table 3). Figure 3 shows peak EAdi-time profiles averaged for the group during the premandatory spontaneous breaths (solid line), the mandatory breaths (dashed line), and postmandatory spontaneous breaths (dotted line). Although the diaphragm activation pattern is oversimplified in this schematic (only three points of the diaphragm activation pattern are presented), the figure indicates the sim-

ilarity in inspiratory timing and inspiratory EAdi amplitude for the mandatory, the premandatory, and the postmandatory breaths, with a clear prolongation of neural Te for the mandatory breaths.

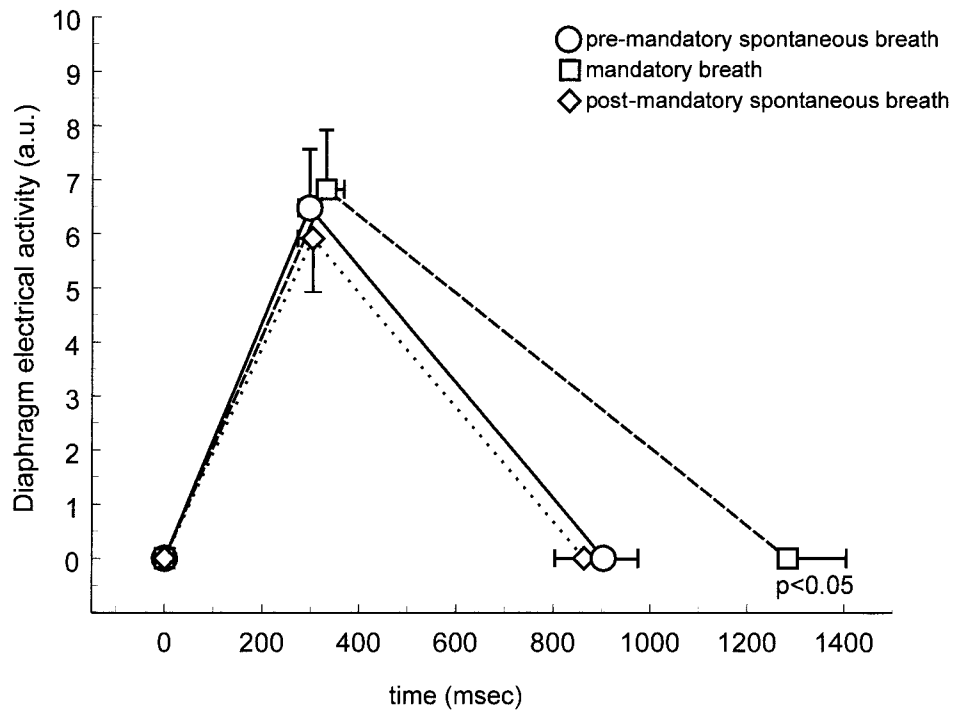
Mandatory volumes ( $7.33$  mL/kg) were significantly greater than spontaneous volumes ( $3.8$  mL/kg;  $p < 0.001$ ).

For the mandatory breaths, the mean delay between the onset of EAdi and the onset of ventilator assistance was  $95$  (range,  $10$ – $170$  ms)  $\pm 39$  ms (range,  $5$ – $110$  ms). This inspiratory asynchrony (increasing diaphragm activation with no matching ventilatory assist) was equivalent to 29% of the neural Ti. A comparison of neural timing and the ventilator inflation time (which was  $754 \pm 89$  ms) for the mandatory breaths revealed that the ventilator continued to inflate the patient for  $507 \pm 169$  ms after the end of the neural Ti (*i.e.* during neural Te). This expiratory asynchrony period represented 53% of the neural Te. Taking both the inspiratory and expiratory asynchrony together, we found that asynchrony was



**Figure 2.** Tracing of Pao with corresponding neural Te in one representative subject. Pao, with shaded areas indicating corresponding neural Te period. Premandatory spontaneous breath neural Te is shaded light gray and bound by small dashed lines. Mandatory breath neural Te is shaded dark gray and bound by solid lines. Postmandatory spontaneous breath is shaded light gray and bound by long dashed lines. This example shows in one subject (no. 9) the increase in neural Te for the mandatory breaths compared with the neural Te for the premandatory and postmandatory spontaneous breaths.

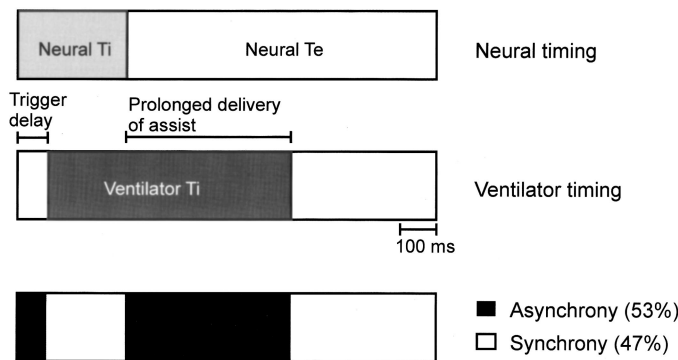




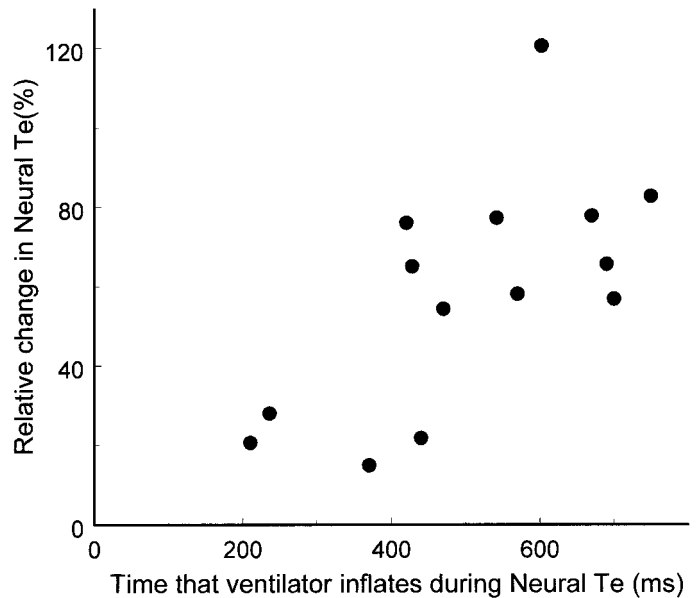
**Figure 3.** EAdi-time profile for group mean data. Data are presented for group mean values  $\pm$  SEM. There was no significant difference in neural timing and EAdi amplitude on inspiration for the premandatory spontaneous breaths (solid line), mandatory breaths (dashed line), or postmandatory spontaneous breaths (dotted line). Neural Te was prolonged significantly for the mandatory breaths (dashed line). Note that this is not a representation of the shape of the EAdi recruitment pattern, but simply a representation of three points: the onset of EAdi, the peak of EAdi, and the onset of the EAdi for the subsequent breath.

present during every mandatory breath and constituted on average  $53.4 \pm 26.2\%$  of the total breath duration. Figure 4 represents these findings schematically.

The relative increase in neural Te during mandatory breaths (see formula in the “Methods” section) was related to the time that the ventilator inflated during neural Te (*i.e.* the time that the ventilator continued to inflate after the end of neural Ti;  $r^2 = 0.66$ ;  $p = 0.01$ ; Fig. 5). In contrast, the relative increase in neural Te during mandatory breaths was not related to the extra volume delivered by the ventilator (*i.e.* the volume above the spontaneous volume;  $r^2 = 0.42$ ;  $p = 0.258$ ).



**Figure 4.** Patient-ventilator interaction during mandatory breaths. Schematic representation of patient neural timing (upper bar) and ventilator timing (middle bar) during mandatory breaths. Upper bar, neural Ti (gray area) and neural Te (white) for the group data are presented. Middle bar, periods describing ventilator timing are displayed, including trigger delay and ventilator Ti. Bottom bar, periods of infant-ventilator synchrony (white) and asynchrony (black).



**Figure 5.** Relationship between change in neural Te and time that ventilator inflation coincides with neural expiration. For the 14 patients studied, figure shows relationship between the relative change in neural Te for the mandatory breaths (from the neural Te of the preceding spontaneous breath; y axis) and the time that the ventilator delivers pressure during the neural Te period (x axis).

The coefficients of variation for neural Ti, neural Te, mean EAdi, and baseline-to-peak EAdi are presented in Table 4. There was no significant difference in the coefficients of variation for the premandatory spontaneous breaths, and the mandatory and postmandatory spontaneous breaths.



**Table 4.** Factor variability expressed as coefficient of variation for the premandatory spontaneous breaths, mandatory breaths, and postmandatory spontaneous breaths

	Coefficient of variation (%)		
	Premandatory breath	Mandatory breath	Postmandatory breath
Neural Ti	30.1 ± 6.9	31.2 ± 15.7	27.6 ± 7.9
Neural Te	24.2 ± 7.8	26.7 ± 10.2	22.0 ± 10.2
XEAdi	25.3 ± 8.3	29.8 ± 19.6	24.0 ± 11.0
ΔEAdi	31.7 ± 5.2	39.4 ± 16.7	36.5 ± 4.4

Abbreviations used: XEAdi, mean amplitude of inspiratory EAdi; ΔEAdi, baseline to peak of inspiratory EAdi.

## DISCUSSION

**Summary of findings.** The results of this study provide evidence for an expiratory prolongation reflex elicited during mechanical ventilation in the SIMV mode in infants. This reflex is confined to the mandatory breath, and does not carry over to the next, postmandatory spontaneous breath. The extent of expiratory prolongation was related to the time that the ventilator delivered assist during neural expiration. Despite these findings, there was no reduction in the mandatory breath neural Ti nor was there reduction in diaphragm activity when mandatory breaths were delivered. This suggests that the anticipated inspiratory-inhibiting reflex was not elicited by SIMV. During the mandatory breaths, there was significant asynchrony between the infant's neural timing and the ventilatory timing.

**Critique of methods.** To our knowledge, this is the first study to use EAdi for the evaluation of neural timings and diaphragm activation during lung inflation in infants. Consequently, it is important to discuss the reliability of this technique. The EAdi signal strength is dependent on accurate methodology for acquisition (*i.e.* electrode configuration), analysis (7), and electrode positioning (11). With this technology, electrode configuration has been validated (7, 12), and changes in muscle to electrode distance are accounted for (7, 8)—this solution is of critical importance in the EAdi measurements of infants who have large posterior (caudal) displacement of the diaphragm during tidal breathing (13). The EAdi signal strength is also influenced by factors affecting signal quality, such as cardiac activity, electrode motion artifacts, and noise, technical problems that have been overcome (9, 10, 14). A frequently recurring criticism of the measurement of EAdi with esophageal or implanted electrodes during spontaneous breathing is that the signal strength is affected by changes in muscle length or lung volume. This critique is based on studies of evoked diaphragm compound muscle action potentials (15) or outdated methodology that does not control for interelectrode distance (16). Using appropriate methodology, EAdi obtained during spontaneous breathing is not artifactually influenced by changes in muscle length, chest wall configuration, or lung volume (17, 18).

The HB expiratory-promoting reflex was originally characterized in animals by a prolongation of the expiratory period (apnea) after maintained lung expansion at end inspiration (2). This “end-inspiratory occlusion” (sustained inflation) technique is still used today to evaluate the HB expiratory-promoting reflex in infants (19–21). This method has been

said, however, to offset the vagally mediated effects by the hypoxic and hypercapnic stimuli that gradually build during the ventilatory inhibition (*i.e.* occlusion) (22, 23). Rapid lung inflation is an alternative approach to evaluate the expiratory-promoting reflex in infants (1), but this method has also been criticized because of claims that the duration of the resultant apnea was dependent on the chemical composition of the inflation gas (23). On the one hand, in the present study, the SIMV mode of mechanical ventilation provided the model of rapid lung inflation. [And in this case, we believe that the chemical composition of the delivered gas (*e.g.* the fraction of inspired oxygen) during the rapid lung inflation (mandatory breaths) was the same as the control breath (premandatory and postmandatory spontaneous breaths in this model.)] On the other hand, because of the poor interaction between the baby's neural breathing pattern and the delivery of assist, the SIMV mode can also be considered a model of end-inspiratory occlusion (assist was being delivered during neural expiration and an elevated lung volume was maintained). In response to the critique of the method described above, we do not believe that any hypoxic or hypercapnic stimuli could have influenced the reflex during this period of overinflation (times ranged from 210 to 750 ms).

**Comparison with previous findings.** In terms of the expiratory-promoting reflex, studies have shown that vagal stimulation imposed during early expiration in anesthetized animals prolongs the expiratory time of the perturbed cycle (24, 25). Both Clark and von Euler (26) and Knox (24) showed in animals that the responsiveness of Te prolongation was increased when pulse inflations were delivered further into expiration. It has been demonstrated that there is a time-dependence to this response and that when ventilator breaths were delivered in the last quartile of expiration, Te remained unchanged (24, 27). Our findings of an augmentation in neural Te in all infants (range, 14–83%) during the mandatory breaths and the fact that the relative increase in neural Te during the mandatory breath was positively correlated to the duration of ventilatory assist during neural Te (Fig. 5) is consistent with the above findings, and supports the notion that SIMV can induce a vagally mediated expiratory-promoting reflex. A similar relationship to that described in Figure 5 was recently reported using an indirect mechanical index of muscle activation in mechanically ventilated adult patients with acute lung injury (28), suggesting that mechanical ventilation can also elicit this reflex in adults.

Further evidence that the reflex response in neural Te was confined to the mandatory breath was the fact that the effect did not carry over to the postmandatory spontaneous breath neural Te, which was similar to the premandatory spontaneous breath neural Te. Although the data were not shown, Satoh *et al.* (27) also claimed that single ventilator-delivered breaths affected the timing only of the perturbed breath, and not the subsequent spontaneous breath.

**Implications for reflex control of breathing pattern by lung inflation.** Why should the HB expiratory-promoting reflex occur without the inspiratory-inhibiting reflex? The HB inspiratory-inhibiting reflex is usually studied in infants by comparing inspiratory duration of a control breath (Ti measured from Pao) to the Ti of the inspiratory effort during airway occlusion at end expiration (29, 30). With surface electromyography of the diaphragm, Witte and Carlo (31) demonstrated in tracheostomized children a clear prolongation in neural Ti (with similar rate of rise of the EAdi) for occluded efforts at end-expiratory lung volume, compared with spontaneous, unoccluded breaths. A lengthening of the occluded effort presumably reflects the removal of afferent signals of lung expansion. In effect, this is a loading technique (*i.e.* occlusion) used to examine the reflex. Mechanical ventilation, which can be considered an unloading technique, should therefore follow the reverse, *i.e.* that inflation by the ventilator should result in an earlier attainment of the volume threshold for inspiratory termination, and a reduction in neural Ti. We expected to observe this effect in our infants, as demonstrated by Younes *et al.* (32) in cats during ventilatory assist. However, our data showed neither changes in neural Ti nor a decrease in EAdi amplitude during the mandatory breaths when compared with premandatory and post mandatory spontaneous breaths.

The delay between the onset of neural Ti and the onset of ventilatory support was 95 ms or approximately 29% of neural Ti. This delay can be explained by 1) the patient's neuroventilatory coupling process (defined as the time between the onset of diaphragm activation to the onset of flow generation) (10), 2) the "trigger delay," which includes the time to recognize an inspiratory change and send a trigger signal to the ventilator, and 3) the "system delay," which is the time from the trigger signal until the onset of positive pressure in the endotracheal tube (approximately 25 ms according to the manufacturers). Considering that eight of the 14 patients had bronchiolitis and were likely hyperinflated, it could be speculated that the neuroventilatory uncoupling (transformation of onset of neural activity into onset of airway flow at the endotracheal tube) contributed to the total delay.

The delay we observed constitutes a significant inspiratory asynchrony between the patient and the ventilator; only the last 230 ms (approximately 71%) of neural Ti was associated with ventilator inflation. We suggest, therefore, that there was insufficient time to elicit the inspiratory-inhibiting reflex because the threshold for triggering the inspiratory-inhibiting reflex progressively increases during inspiration (26).

This timing discrepancy may also explain why Imsand *et al.* (33), in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease, found no evidence for an inspiratory-inhibiting reflex during mandatory breaths in SIMV, *i.e.* no instantaneous

change in neural Ti and EAdi amplitude. In that study, patients with chronic obstructive pulmonary disease were studied and the mandatory breaths were pressure-triggered, with trigger levels set at  $-1$  to  $-2$  cm H<sub>2</sub>O. Only two of the five subjects studied were ventilated with applied positive end-expiratory pressure. Therefore, there was likely a considerable delay between the onset of neural activity and the onset of delivered assist for the mandatory breath in the work of Imsand *et al.* (33). It can be hypothesized, therefore, that if a synchronized mode of mechanical ventilation were to be implemented (*i.e.* matching the initiation and termination of ventilatory assist with the patient's neural timing), the opposite findings of our study would have been obtained, *i.e.* 1) elicitation of the inspiratory-inhibiting reflex, as demonstrated by Younes *et al.* (32) with a phrenic nerve-controlled (synchronized) respirator, and 2) no elicitation of the expiratory-promoting reflex (if the ventilator is cycled off neurally).

Further evidence for a contrast between the two components of the HB inflation reflex (*i.e.* the absence of the inspiratory-inhibiting reflex and presence of the expiratory-prolonging reflex) has been observed in animal studies. Clark and von Euler (26) found that subthreshold inflations, which were able to prolong expiration, were without effect during inspiration. In the present study, however, we obtained volume measurements from the ventilator in nine patients. Despite significantly greater volumes for the mandatory breaths (compared with the premandatory spontaneous breaths), we can only speculate that these greater volumes were not sufficiently timed with the patient's neural inspiration to elicit the inspiratory-inhibiting reflex, but could still elicit the expiratory-promoting reflex. In summary, on the basis of the literature and the present findings, it still remains to be shown that the HB inspiratory-inhibiting reflex is elicited by mechanical ventilation in infants.

**Clinical implications.** Although not frequently used in adults (34), SIMV is still frequently used as a tool for providing support and for weaning from mechanical ventilation in the infant setting (35). It was originally thought that delivery of the mandatory breath would reflexly deactivate the inspiratory muscles, and that the SIMV mode would allow the combination of unassisted breathing with respiratory muscle rest (36). The present study shows in infants, similar to the findings of Imsand *et al.* (33) in adults, that there is no reflex deactivation of the diaphragm during the delivery of the mandatory breaths. However, neither the study of Imsand *et al.* (33) nor the present study used modes of mechanical ventilation in which patient and ventilator timings were matched.

In the present work, infant-ventilator asynchrony was present in every mandatory breath and consisted of 53% of the total breath duration (inspiratory and expiratory asynchrony combined). Most of the infant-ventilator asynchrony was associated with expiratory asynchrony, in which the ventilator continued to deliver assist despite the fact that diaphragm activation was decreasing. According to the literature, there are severe consequences of expiratory asynchrony, the most important being that active exhalation against positive-pressure inflation develops pneumothoraces (37), barotrauma (3, 38), and cerebral blood flow fluctuations, which can be associated with intraventricular hemorrhage (39). In extreme cases of

expiratory asynchrony, use of sedation or muscle paralysis is sometimes necessary (38, 40, 41). In the adult literature, it is clear that poor off-cycling of mechanical ventilation results in an increased work of breathing (42) and patient discomfort (43). The present work therefore highlights the importance of online monitoring of diaphragm activation during mechanical ventilation, particularly with respect to the adjustment of cycling off ventilatory assist.

**Variability in breathing pattern.** There are no reports in the literature concerning the variability of timing and amplitude of EAdi in mechanically ventilated infants. Te and Ti measured via flow signals in nonmechanically ventilated preterm infants indicate a larger variability in Te (81%) than Ti (25%) (44). Our data show that there was no significant difference in the coefficients of variation for neural Ti and neural Te. Moreover, there were no significant differences of variability in all measurements for the three breath conditions (premandatory spontaneous breaths, mandatory breaths, and postmandatory spontaneous breaths). On the basis of the observation of a high variability in diaphragm activation variables, in addition to the instantaneous changes in breathing pattern reflexly caused by overinflation, one could consider the importance of recently developed modes of mechanical ventilation that adapt on a breath-to-breath basis to changes in respiratory drive (e.g. proportional assist ventilation and neurally adjusted ventilatory assist) (45).

**Acknowledgments.** The authors thank M. Norman Comtois, M. Sylvain Morneau, R.T., and Mlle Roxanne Trahan, R.N., for their help during the studies. We also thank Dr. Jim Duffin for his comments on the manuscript.

## REFERENCES

- Cross KW, Klaus M, Tooley WH, Weisser K 1960 The response of the new-born baby to inflation of the lungs. *J Physiol (Lond)* 151:551–565
- Hering E, Breuer J 1868 Die Selbststeuerung der atmung durch den nervus vagus. *Sitzber Deut Akad Wiss Wein* 57:672–677
- Greenough A, Morley C, Davis J 1983 Interaction of spontaneous respiration with artificial ventilation in preterm babies. *J Pediatr* 103:769–773
- Giffin F, Greenough A, Naik S 1996 The Hering-Breuer reflex in ventilated children. *Respir Med* 90:463–466
- Carlo WA, Ambalavanan N 1999 Conventional mechanical ventilation: traditional and new strategies. *Pediatr Rev* 20:e117–e126
- Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ 2000 Assessment of neural inspiratory time in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med* 162:546–552
- Beck J, Sinderby C, Lindström L, Grassino A 1996 Influence of bipolar esophageal electrode positioning on measurements of human crural diaphragm EMG. *J Appl Physiol* 81:1434–1449
- Sinderby C, Beck J, Lindström L, Grassino A 1997 Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *J Appl Physiol* 82:1370–1377
- Sinderby C, Beck J, Weinberg J, Spahija J, Grassino A 1998 Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease. *J Appl Physiol* 85:2146–2158
- Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y, Comtois N, Friberg S, Gottfried SB, Lindström L 1999 Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 5:1433–1436
- Beck J, Sinderby C, Weinberg J, Grassino A 1995 Effects of muscle-to-electrode distance on the human diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 79:975–985
- Sinderby CA, Comtois AS, Thomson RG, Grassino AE 1996 Influence of the bipolar electrode transfer function on the electromyogram power spectrum. *Muscle Nerve* 19:290–301
- Laing IA, Teele RL, Stark AR 1988 Diaphragmatic movement in newborn infants. *J Pediatr* 112:638–643
- Sinderby C, Lindstrom L, Grassino AE 1995 Automatic assessment of electromyogram quality. *J Appl Physiol* 79:1803–1815
- Gandevia SC, McKenzie DK 1986 Human diaphragmatic EMG: changes with lung volume and posture during supramaximal phrenic stimulation. *J Appl Physiol* 60:1420–1428
- Brancatisano A, Kelly SM, Tully A, Loring SH, Engel LA 1989 Postural changes in spontaneous and evoked regional diaphragmatic activity in dogs. *J Appl Physiol* 66:1699–1705
- Beck J, Sinderby C, Lindström L, Grassino A 1998 Effects of lung volume on diaphragm EMG signal strength during voluntary contractions. *J Appl Physiol* 85:1123–1134
- Sinderby C, Lindström L, Comtois N, Grassino AE 1996 Effects of diaphragm shortening on the mean action potential conduction velocity. *J Physiol (Lond)* 490:207–214
- Brown K, Stocks J, Aun C, Rabbette PS 1998 The Hering-Breuer reflex in anesthetized infants: end-inspiratory vs. end-expiratory occlusion techniques. *J Appl Physiol* 84:1437–1446
- Rabbette PS, Stocks J 1998 Influence of volume dependency and timing of airway occlusions on the Hering-Breuer reflex in infants. *J Appl Physiol* 85:2033–2039
- Hassan A, Gossage J, Ingram D, Lee S, Milner D 2001 Volume of activation of the Hering-Breuer inflation reflex in the newborn infant. *J Appl Physiol* 90:763–769
- Merazzi D, Mortola J 1999 Hering-Breuer reflex in conscious newborn rats: effects of changes in ambient temperature during hypoxia. *J Appl Physiol* 87:1656–1661
- Younes M, Vaillancourt P, Milic-Emili J 1974 Interaction between chemical factors and duration of apnea following lung inflation. *J Appl Physiol* 36:190–201
- Knox CK 1973 Characteristics of inflation and deflation reflexes during expiration in cats. *J Neurophysiol* 36:284–295
- Sammon M, Romaniuk JR, Bruce EN 1993 Bifurcations of the respiratory pattern produced with phasic vagal stimulation in the rat. *J Appl Physiol* 75:912–926
- Clark FJ, von Euler C 1972 On the regulation of depth and rate of breathing. *J Physiol (Lond)* 222:267–295
- Satoh M, Eastwood PR, Smith CA, Dempsey JA 2001 Nonchemical elimination of inspiratory motor output via mechanical ventilation in sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1356–1364
- Kondili E, Priniakakis G, Anastasaki M, Georgopoulos D 2001 Acute effects of ventilator settings on respiratory motor output in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 27:1147–1157
- Bryan AC, Bryan MH, Kirkpatrick SM, Knill RL 1976 The use of airway occlusion in infants. *Chest* 70:142–145
- Olinsky A, Bryan MH, Bryan AC 1974 Influence of lung inflation on respiratory control in neonates. *J Appl Physiol* 36:426–429
- Witte MK, Carlo W 1987 Prolongation of inspiration during lower airway occlusion in children. *J Appl Physiol* 62:1860–1864
- Younes M, Baker JP, Polachek J, Remmers JE 1978 Termination of inspiration through graded inhibition of inspiratory activity. *Adv Exp Med* 99:383–395
- Imsand C, Feihl F, Perret C, Fitting JW 1994 Regulation of inspiratory neuromuscular output during synchronized intermittent mechanical ventilation. *Anesthesiology* 80:13–22
- Esteban A, Anzueto A, Alia I, Gordo F, Apezteguia C, Palizas F, Cide D, Goldwasser R, Soto L, Bugeo G, Rodrigo C, Pimentel J, Raimondi G, Tobin MJ 2000 How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? *Am J Respir Crit Care Med* 161:1450–1458
- Imanaka H, Nishimura M, Miyano H, Uemura H, Yagihara T 2001 Effect of synchronized intermittent mandatory ventilation on respiratory workload in infants after cardiac surgery. *Anesthesiology* 95:881–888
- Sassoon C 1994 Intermittent mandatory ventilation. In: Tobin MJ (ed) *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. McGraw Hill, New York, pp 221–238
- Greenough A, Milner AD, Dimitriou G 2001 Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000456
- Greenough A, Wood S, Morley CJ, Davis JA 1984 Pancuronium prevents pneumothoraces in ventilated premature babies who actively expire against positive pressure ventilation. *Lancet* 1:1–13
- Lipscomb AP, Thorburn RJ, Reynolds EO, Blackwell RJ, Stewart AL, Blackwell RJ, Cusick G, Whitehead MD 1981 Pneumothorax and cerebral haemorrhage in preterm infants. *Lancet* 1:414–416
- Henry GW, Stevens CS, Schreiner RL, Grosfeld JL, Ballantine TV 1979 Respiratory paralysis to improve oxygenation and mortality in large newborn infants with respiratory distress. *J Pediatr Surg* 14:761–766
- Stark AR, Bascom R, Frantz ID 1978 Muscle relaxation in mechanically ventilated infants. *J Pediatr* 94:439–443
- Tokioka H, Tanaka T, Ishizu T, Fukushima T, Iwaki T, Nakamura Y, Kosogabe Y 2001 The effect of breath termination criterion on breathing patterns and the work of breathing during pressure support ventilation. *Anesth Analg* 92:161–165
- Calderini E, Confalonieri M, Puccio PG, Francavilla N, Stella L, Gregoretti C 1999 Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: the role of expiratory trigger. *Intensive Care Med* 25:662–667
- Al-Hathlol K, Idiong N, Hussain A, Kwiatkowski K, Alvaro RE, Weintraub Z, Cares DB, Rigatto H 2000 A study of breathing pattern and ventilation in newborn infants and adult subjects. *Acta Paediatr* 89:1420–1425
- Navalesi P, Costa R 2003 New modes of mechanical ventilation: proportional assist ventilation, neurally adjusted ventilatory assist, and fractal ventilation. *Curr Opin Crit Care* 9:51–58

**ANNEXE 2 \_ Manuscrit soumis en juillet 08 à *l'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.**

**Variability of functional residual capacity in premature infants**

Guillaume Emeriaud (1,2), Pierre Baconnier (1), André Eberhard (1), Thierry Debillon (2), Gila Benchetrit (1).

(1) Laboratoire TIMC-PRETA, UMR 5525 CNRS-Université Joseph Fourier, Grenoble, France. (2) Réanimation Pédiatrique et Néonatale, CHU de Grenoble, Grenoble, France

**Requests for reprints** should be addressed to: Guillaume Emeriaud, Réanimation

Pédiatrique, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France

**Corresponding author:** Guillaume Emeriaud. E-mail: gemeriaud@chu-grenoble.fr.

Phone : +33 476 76 55 03, Fax: +33 476 76 89 40

**Grant sponsor:** Bourse Vivier de la recherche médicale de la Faculté de Médecine de Grenoble.

**Running title:** Functional residual capacity in preterms

**Subject category:** 137 (control of breathing). **Word count :** 2954

**At a glance commentary. Scientific knowledge on the subject:** Regulation of functional residual capacity (FRC) is active and complex in infants. Changes in breath-to-breath respiratory variability have been reported to provide information on the respiratory control.

**What this study adds to the field:** FRC variability is high in healthy preterm infants and contains significant autocorrelation. Characterization of FRC variability permits to identify different patterns associated with respiratory distress or mechanical ventilation.

**This article has an online data supplement**, which is accessible from this issue's table of content online at [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)

## **ABSTRACT**

*Rationale:* Modifications of breath-to-breath variability of respiratory characteristics have been reported to provide information on respiratory control. In infants, the control of functional residual capacity (FRC) is active and complex. The pattern of FRC variability may reflect the behavior of this regulation system.

*Objectives:* to characterize FRC variability in premature infants, and to evaluate pattern changes due to respiratory distress or ventilatory assist.

*Methods:* Prospective observational study. FRC variations were recorded using inductance plethysmography in 18 infants of a gestational age of 30 to 33 weeks, during the first 10 days of life. An autocorrelation analysis was conducted to evaluate the “FRC memory”, i.e. the impact of one-breath characteristics on the following breaths.

*Measurements and Main Results:* In infants without respiratory symptoms (n=8), FRC variability was high, as illustrated by large standard deviations of FRC. Autocorrelation was found to be significant until a median lag of 9 (interquartiles: 4-13) breaths. Autocorrelation was markedly prolonged in patients with respiratory distress symptoms (n=5) or ventilatory support (n=5), with a higher number of breath lags with significant autocorrelation ( $p<0.01$ ; Kruskal-Wallis) and higher autocorrelation coefficients ( $p=0.03$ ; repeated measure ANOVA).

*Conclusions:* In premature infants, FRC variability pattern is modified by respiratory distress with a prolonged “FRC memory”. Conventional assisted ventilation does not re-establish the healthy FRC profile and is associated with a lower FRC variability. The FRC variability pattern may be used as an indicator of the breathing control recovery.

**Abstract word count: 233**

**Keywords :** premature infant – time-series analysis – control of breathing – mechanical ventilation – neonatal respiratory distress syndrome

## INTRODUCTION

The breath-by-breath variability of the characteristics of a respiratory cycle has been studied for years. Prihan *et al.*(1) demonstrated in 1963 that these fluctuations were not purely random. Physiological breathing variability has been regarded as an indicator of good health (2), and a lower variability has been associated with pathological conditions (3-5). From time-series analysis, it has been shown that the magnitude of a component of one breath is positively correlated with the magnitude of the component of the preceding breath (6-9). This observation that a given breath is followed by breaths with similar characteristics has been called “short term memory” (7), despite the fact that it does not necessary originate from a neural mechanism. This autocorrelation has been observed in adults for tidal volume (VT) and respiratory timing (7-9). Autocorrelation increases with the respiratory load (3) or in certain respiratory pathologies (4, 5). During infancy, VT, inspiratory time (Ti), and expiratory time (TE) are also highly variable (10, 11), and presence of autocorrelation has also been observed (12, 13).

The variability of functional residual capacity (FRC) has been reported in adults (14, 15). Studies in animals suggest that FRC fluctuations may partly contain autocorrelation (16). Contrary to adults, infants actively maintain a level of FRC higher than the respiratory relaxation volume. Premature infants have a high risk of FRC reduction, with unfavorable prognostic impact (17). FRC control involves the persistence of tonic diaphragmatic activity during expiration (18), a flow-braking action of the laryngeal adductor muscles (19), and a high respiratory rate with relatively short TE (20). Tonic diaphragmatic activity has a high intrinsic variability (18), which can be modified by an external load (21). Variability of TE is a major determinant for timing variability in infants (11). The variations of these two key parameters suggest that resultant FRC likely presents fluctuations.



The aims of the present study were to characterize the variability of FRC in premature infants, and to evaluate the impact of respiratory pathology and of mechanical ventilation on this variability pattern. Our hypothesis is that FRC variability reflects the FRC control, and that changes in the pattern of variability may be associated with pathological conditions.

## **METHODS**

### **Patient population**

Premature newborn infants with a gestational age of 30 to 33 weeks and birth weight higher than 1000g were recorded during their first 10 days of life. Non-inclusion criteria are described in the online data supplement. The presence of respiratory distress symptoms was clinically determined by the attending physician, using the Silverman score (22). Patients without respiratory distress symptoms, without oxygen requirements, and with a normal chest radiography constituted the control group. Patients with a Silverman score higher than 1 or with oxygen requirements were classified in the respiratory distress group. The ventilatory assist group included patients breathing with nasal CPAP (Infant Flow, EME Tricomed, Brighton, UK) or mechanical ventilation (Babylog 8000, Draeger, Lubeck, Germany).

### **Study protocol**

Following morning nursing care, a respiratory inductance plethysmography (RIP) jacket was positioned. At least 5 minutes later, ventilation was recorded with RIP (Visuresp®, RBI, Meylan, France) for 30 minutes. Oxygen saturation, heart rate, respiratory rate, agitation

episodes were monitored. The protocol was approved by the local medical research ethics committee. Written informed consent was obtained from the parents of all patients.

### **Data analysis**

Inspiratory tidal volume (VT), inspiratory and expiratory times (TI and TE) were recorded on a breath-by-breath basis with RIP (23, 24). RIP signal acquisition and calibration are described in details in an online data supplement. The variation of FRC was calculated for each breath as the difference between inspiratory and expiratory volumes. The cumulative sum of each breath FRC variation was used to establish the FRC time series. In order to standardize these data for easier comparison, VT and FRC variations were expressed in percentage of the patient mean VT.

For each recording, periods with artifacts due to agitation were carefully identified. The non-stationarity of breath series' components was also visually appraised. The longest consecutive non-artifacted and visually stationary period was retained.

In order to evaluate the classical variability, standard deviations (SD) for FRC, VT, TI, and TE were calculated for each subject. SD were compared between the 3 groups using Kruskal-Wallis tests.

An autocorrelation analysis was performed to evaluate the breathing “short-term memory” (7), i.e. the impact of the characteristics of one breath on the characteristics of another one taken after a lag. Autocorrelograms were constructed based on autocorrelation coefficients, starting with a lag of one breath and continuing with a higher lag as long as autocorrelation coefficients remain significant ( $p < 0.05$ ). Groups were compared using Kruskal-Wallis tests for the number of breath lags with significant autocorrelation, and using repeated measure ANOVA for the first 20 autocorrelation coefficients.

### **Statistical Analysis**



Data are reported as median (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles) (25) unless otherwise specified. A p-value < 0.05 was considered to be significant. When a significant difference was observed between the 3 groups with a Kruskal-Wallis test or with a repeated measure ANOVA, individual comparisons were conducted using the Mann-Whitney test, or the Games-Howell test respectively. The latter was chosen because of the sample size and of unequal variance (26, 27).

## **RESULTS**

### **Patients**

Eighteen premature newborn infants 5 (3-8) days of age were investigated. Characteristics of the patients are reported in Table 1. Five patients had clinical symptoms of respiratory distress, and 5 infants were ventilatory supported. The remaining 8 patients constituted the control group. The three groups had similar perinatal characteristics, except for the Silverman score, which was higher in patients with respiratory distress ( $p<0.01$ ), and the surfactant treatment, that was less frequent in the control group ( $p<0.01$ ). In the ventilatory support group, one patient had a nasal CPAP, and 4 patients were intubated and ventilated in assist control ventilation mode. The respiratory rate was 48 (44-53) breaths per minute, the PEEP was 4 (4-5) cmH<sub>2</sub>O, the inspiratory pressure was 17.5 (17-18) cmH<sub>2</sub>O, and FiO<sub>2</sub> was 25 (21-35) %.

### **Breath-by breath variability**

The number of breaths in the patient breath series was 397 (314-501) in the control group, 311 (301-445) in the respiratory distress group, and 687 (573-820) in the assisted ventilation

group ( $p=0.14$ ). The TI was 0.33 s (0.31 – 0.36) in the control group, 0.31 s (0.30 – 0.45) in the respiratory distress group, and 0.28 s (0.28 – 0.33) in assisted ventilated patients; TE was 0.59 s (0.47-0.66), 0.53 s (0.43-0.61), and 0.43 s (0.40-0.68) in the same order, respectively. Standard deviations of FRC, VT, TI, and TE are presented in table 2. FRC variations were high in control patients and in patients with respiratory distress symptoms, as illustrated by standard deviations of 121 and 117 % of the mean tidal volume, respectively. No difference in SD of FRC, VT, TI, and TE were observed between control group and respiratory distress group. A tendency for lower SD of each breath characteristic was observed in assisted ventilation group, which reached significance only for TE ( $p= 0.02$ ).

### **Autocorrelation analysis**

The autocorrelograms of FRC variations in three representative subjects are presented in figure 1, with their corresponding time-series plots of FRC. The numbers of breath lags with significant autocorrelation are presented in table 3. Significant autocorrelation persisted after long lags for FRC, whereas it was limited to a few breath lags for VT, TI, and TE. The number of lags with significant autocorrelation for FRC was different between the groups ( $p<0.01$ ), with increased lags in the assisted ventilation group as compared to both other group. Figure 2 illustrates the median values of autocorrelation coefficients for FRC for the first 20 breath lags in each group. The first autocorrelation coefficient (lag 1) was 0.73 (0.66-0.78) in the control group, 0.74 (0.70-0.79) in the respiratory distress group, and 0.75 (0.69-0.76) in the assisted ventilation group ( $p=0.92$ ). Whilst comparing the first 20 breath-lag autocorrelation coefficients for FRC, a significant difference was observed between the groups ( $p=0.03$ ; rmANOVA), with higher autocorrelation in patients with respiratory distress or with ventilatory assist, compared to control patients, and higher autocorrelation in the ventilatory assist group compared to the respiratory distress group ( $p<0.05$ ; Games-Howell test).

Conversely, autocorrelation coefficients for VT, TI, and TE were not different between the groups ( $p=0.83$ ,  $0.39$ , and  $0.35$  respectively; rmANOVA).

## **DISCUSSION**

This study shows the existence of a high breath-by-breath variability of FRC in premature infants of a gestational age from 30 to 33 weeks. This variability is not purely random; each breath's FRC depends on the preceding breaths characteristics, as evidenced by the significant autocorrelation coefficients. In the presence of respiratory distress or ventilatory support, different variability patterns were observed, with longer breath lags exhibiting significant autocorrelation coefficients and with higher autocorrelation coefficients.

We used RIP to measure FRC variability. With regards to FRC measurements, gas dilution methods can not measure cycle-to-cycle variation. Whole-body plethysmography permits this kind of recordings, however this could not be used in fragile patients requiring intensive care. Direct airflow recordings with a pneumotachograph are not possible for longer than a few seconds, as interactions with the airway modify the breathing pattern in infants (28). New methods of FRC measurements have recently been described and could be promising (29, 30), although they need evaluating. RIP is currently the most widely used method for the measurements of respiratory volumes in infants. With regards to the measurement of variability, RIP has long been used in adults (8) or in infants (13). The capacity of RIP to detect breath-to-breath variations and to identify breathing complexity has recently been reported (31). In order to optimize RIP accuracy in these small patients, we used a specific

and individualized calibration method, which remains adequate even in infants with thoraco-abdominal asynchrony or ventilatory assist (24).

We defined three patient groups according to the presence of respiratory distress or ventilatory assist. The Silverman score used to quantify respiratory distress symptoms is a validated score (22), routinely employed in our neonatal ICU. Moreover, the two groups appeared well delineated, as all the patients in the respiratory distress group had a score of 2 or more, whereas in the control group, the score was zero except for two patients who only intermittently presented nasal flaring.

We have used an autocorrelation analysis to characterize variability. This method has been already used (7) and permits to accurately distinguish different variability patterns (8, 9). Standard analysis variability is usually based on calculation of SD or coefficients of variation. SDs have been used in the present work, rather than coefficients of variation, because the mean level of FRC was unknown, precluding calculation of the ratio.

In adult patients, two studies (14, 15) have shown that the FRC level fluctuates around its mean value, with cycle-by-cycle differences which could reach 360 ml (14). Low frequency oscillations were suspected in 4 patients (15). In animals, a positive long-term correlation of FRC was found in anesthetized rats, suggesting that FRC had fractal properties (16). In infants, variability of FRC has not been previously reported, whereas variability of respiratory timing and amplitude has been shown to be greater in premature infants in comparison to older infants or adults (11). High variations of diaphragmatic electrical activity have also been shown (32). Breathing variability is not purely random; a long range correlation that follows a power-law distribution has been demonstrated for VT and respiratory timing in infants (12, 13). In the present study, we have found that FRC also presents non-random fluctuations in premature infants. In addition to the respiratory control

mechanisms classically described – implying vagal afferent inputs, chemoreceptors, non-respiratory systems influences (hemodynamic status, sleep state, or cerebral blood flow), which all act on the respiratory generator within different time-scales (33) and gains (34), favoring occurrence of variability – particular mechanisms in infants may contribute to FRC variability. A high number of mechanisms are involved in the regulation of FRC during the first months of life. The active control of FRC implies the flow-breaking action of the larynx (19) and of the diaphragm by its tonic activity (18), and the respiratory timing pattern with relatively short TE (20). Both tonic diaphragmatic activity and TE have high intrinsic variability (11, 18). In the present study, important variations of TE and VT were also observed, which may have favored FRC fluctuations. The FRC variability we observed in these premature infants may also be due to immaturity. Irregular breathing pattern is common in preterm infants and has been attributed to brain stem immaturity (35, 36). However, active maintenance of FRC has been demonstrated not only in premature infants, but also throughout the entire first year of life (37). FRC fluctuations have been observed in adults (14, 15). It seems therefore unlikely that immaturity is the only explanation for the high FRC variability in preterm infants.

The loss of FRC during neonatal respiratory distress is considered to be highly deleterious (17) and efforts are made to prevent or to correct this decrease, without considering loss of FRC variability that may be of physiological importance. Breathing variability has been reported as a sign of good health (2). The presence of variability may be considered as a reflection of the high degree of freedom of the respiratory regulation system (38), and of its capacity for responsiveness and adaptability to a perturbation (12). An abnormal respiratory condition may decrease the degree of freedom of the respiratory control system, and result in reduced variability (38).

In the present study, the global amplitude of FRC variability (as evaluated by SD) was not modified by the presence of respiratory distress symptoms, whereas autocorrelation was markedly prolonged, suggestive of different profiles of FRC. In infants without respiratory distress, FRC is highly variable around the baseline but the latter is quite stable, and after a deviation, FRC returns to the mean level after only a few cycles. In the case of respiratory symptoms, deviations of FRC from its baseline level are slowly corrected, thus corresponding to a “prolonged memory”. The representative profiles of FRC reported in figure 1 illustrate this behavior difference. The impact of pathology on breathing variability has seldom been studied in infants. Patzak *et al.*(39) have explored the frequency spectra of breathing in infants with bronchopulmonary dysplasia and in controls, but their findings did not suggest a modification of breathing complexity (39). In adults, experimental studies have demonstrated that a mechanical load of respiration or hypercapnia induce a decrease of variability and an increase of autocorrelation of ventilatory timing and amplitudes (3, 40-42). This has also been observed in patients with restrictive lung disease (4). A prognostic impact has been suggested by Wysocki *et al.*(5), who found a lower breathing variability and higher autocorrelation in mechanically ventilated patients who failed weaning trials in comparison to those patients who succeed (5). Kobylarz *et al.*(21) have shown that in healthy adults a mechanical respiratory loading decreases the variability of tonic diaphragm activity (21). As tonic diaphragm activity is involved in FRC regulation, this may induce also a decrease in FRC variability.

In contrast with the results found in adults (3, 5, 40-42), we found different autocorrelation patterns in pathological conditions for FRC, but not for TE, TI nor VT. FRC variability seems to be more influenced by pathological conditions than the variability of respiratory timing or amplitude in these infants.

In the present study, autocorrelation was more prolonged in FRC series of patients with respiratory distress whereas SD of FRC were similar. In studies reporting autocorrelation analysis, an increase in autocorrelation magnitude is frequently associated with a decrease of SD (3-5). However, Balwin *et al.*(43) observed the inverse relation in infants, with augmented autocorrelation associated with increased coefficients of variation following sighs. These studies and our results confirm that autocorrelation analysis and standard variability provide complementary information for the characterization of variability. Another finding of the present study was that FRC autocorrelation profiles were different in the three groups, whereas the first autocorrelation coefficient (lag one) was similar. Lag one coefficient is frequently reported as an index of autocorrelation (3-5). Our results suggest that in infants, this index calculation should be associated with the study of the subsequent correlation coefficients.

Infants under ventilatory assist have a more prolonged and higher autocorrelation compared to the two other groups in this study. The standard deviation of TE was lower in this group, and there was a trend of a lower variability of FRC. This decreased variability may be due to the severity of the respiratory disease and/or to the impact of the ventilatory assist. Whatever the reason, conventional assisted ventilation does not re-establish the normal FRC variability pattern. In this group, 2 patients were receiving sedatives and their FRC pattern was similar to non-sedated patients. The ventilator settings were such that spontaneous breathing was present in all but one patient. The respiratory support was then not complete, but most of the breaths were mandatory. Mandatory breaths are known to induce Hering-Breuer reflex (44). The quasi-continuous activation of this reflex could have lowered the variability of expiratory time, which can partly explain our findings. In assisted ventilated adult patients, Wysocki *et al.*(5) reported that low variability was associated with weaning failure. Experimental studies on animals or with a mathematical model have suggested that the restoration of a part of

physiological variability in the ventilatory settings can be beneficial for patients (45, 46). We may speculate that ventilation modes with non-constant settings (*e.g.* biologically variable ventilation (46), or neurally adjusted ventilatory assist (47)) would favor the restoration of physiological variability pattern.

In conclusion, the breath-by-breath FRC variability is high in premature infants, in control patients as well as in patients with respiratory distress. FRC variability is lower in infants with ventilatory assist. The autocorrelation analysis of FRC time-series showed different patterns, with prolonged “short term memory” of FRC in pathological conditions as compared to control patients. FRC variability pattern may be used as an indicator of the breathing control recovery.

#### **ACKNOWLEDGMENT**

We thank Ailish Veale, BA for her linguistic help in the manuscript preparation.

#### **REFERENCES**

1. Priban IP. An analysis of some short-term patterns of breathing in man at rest. *J Physiol* 1963;166:425-434.
2. Macklem PT. [a matter of life and death]. *Rev Mal Respir* 2002;19:135-139.
3. Jubran A, Grant BJ, Tobin MJ. Effect of hyperoxic hypercapnia on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1129-1139.
4. Brack T, Jubran A, Tobin MJ. Dyspnea and decreased variability of breathing in patients with restrictive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1260-1264.



5. Wysocki M, Cracco C, Teixeira A, Mercat A, Diehl JL, Lefort Y, Derenne JP, Similowski T. Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2006;34:2076-2083.
6. Benchetrit G. [prediction of the amplitude and duration of a respiratory cycle as a function of the characteristics of preceding cycles]. *J Physiol (Paris)* 1972;65:Suppl 3:348A.
7. Benchetrit G, Bertrand F. A short-term memory in the respiratory centres: Statistical analysis. *Respir Physiol* 1975;23:147-158.
8. Tobin MJ, Yang KL, Jubran A, Lodato RF. Interrelationship of breath components in neighboring breaths of normal eupneic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1967-1976.
9. Modarreszadeh M, Bruce EN, Gothe B. Nonrandom variability in respiratory cycle parameters of humans during stage 2 sleep. *J Appl Physiol* 1990;69:630-639.
10. Haddad GG, Lai TL, Epstein MA, Epstein RA, Yu KF, Leistner HL, Mellins RB. Breath-to-breath variations in rate and depth of ventilation in sleeping infants. *Am J Physiol* 1982;243:R164-169.
11. Al-Hathlol K, Idiong N, Hussain A, Kwiatkowski K, Alvaro RE, Weintraub Z, Cates DB, Rigatto H. A study of breathing pattern and ventilation in newborn infants and adult subjects. *Acta Paediatr* 2000;89:1420-1425.
12. Cernelc M, Suki B, Reinmann B, Hall GL, Frey U. Correlation properties of tidal volume and end-tidal o<sub>2</sub> and co<sub>2</sub> concentrations in healthy infants. *J Appl Physiol* 2002;92:1817-1827.
13. Frey U, Silverman M, Barabasi AL, Suki B. Irregularities and power law distributions in the breathing pattern in preterm and term infants. *J Appl Physiol* 1998;85:789-797.
14. Wessel HU, Stout RL, Bastanier CK, Paul MH. Breath-by-breath variation of frc: Effect on vo<sub>2</sub> and vco<sub>2</sub> measured at the mouth. *J Appl Physiol* 1979;46:1122-1126.

15. Hlastala MP, Wranne B, Lenfant CJ. Cyclical variations in frc and other respiratory variables in resting man. *J Appl Physiol* 1973;34:670-676.
16. Zhang X, Bruce EN. Fractal characteristics of end-expiratory lung volume in anesthetized rats. *Ann Biomed Eng* 2000;28:94-101.
17. Dimitriou G, Greenough A, Kavadia V. Early measurement of lung volume--a useful discriminator of neonatal respiratory failure severity. *Physiol Meas* 1996;17:37-42.
18. Emeriaud G, Beck J, Tucci M, Lacroix J, Sinderby C. Diaphragm electrical activity during expiration in mechanically ventilated infants. *Pediatr Res* 2006;59:705-710.
19. Kosch PC, Hutchinson AA, Wozniak JA, Carlo WA, Stark AR. Posterior cricoarytenoid and diaphragm activities during tidal breathing in neonates. *J Appl Physiol* 1988;64:1968-1978.
20. Kosch PC, Stark AR. Dynamic maintenance of end-expiratory lung volume in full-term infants. *J Appl Physiol* 1984;57:1126-1133.
21. Kobylarz EJ, Daubenspeck JA. Immediate diaphragmatic electromyogram responses to imperceptible mechanical loads in conscious humans. *J Appl Physiol* 1992;73:248-259.
22. Goldsmith JP, Karotkin EH. Introduction to assisted ventilation. In: Goldsmith JP, Karotkin EH, editors. *Assisted ventilation of the neonate*, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 1-19.
23. Eberhard A, Calabrese P, Baconnier P, Benchetrit G. Comparison between the respiratory inductance plethysmography signal derivative and the airflow signal. *Adv Exp Med Biol* 2001;499:489-494.
24. Emeriaud G, Eberhard A, Benchetrit G, Debillon T, Baconnier P. Calibration of respiratory inductance plethysmograph in preterm infants with different respiratory conditions. *Pediatr Pulmonol* (in press).

25. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche PC, Lang T. The revised consort statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134:663-694.
26. Games PA, Howell JF. Pairwise multiple comparison procedures with unequal n's and/or variances. *Journal of Educational Statistics* 1976;1:113-125.
27. Keselman HJ, Cribbie RA, Holland B. Pairwise multiple comparison test procedures: An update for clinical child and adolescent psychologists. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2004;33:623-645.
28. Dolfin T, Duffy P, Wilkes D, England S, Bryan H. Effects of a face mask and pneumotachograph on breathing in sleeping infants. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:977-979.
29. Dellaca RL, Aliverti A, Pelosi P, Carlesso E, Chiumello D, Pedotti A, Gattinoni L. Estimation of end-expiratory lung volume variations by optoelectronic plethysmography. *Crit Care Med* 2001;29:1807-1811.
30. Uhlig T, Kondo T, Sly PD. Measurements of peep-induced changes in lung volume: Evaluation of a laser monitor. *Chest* 1997;112:107-112.
31. Fiamma MN, Samara Z, Baconnier P, Similowski T, Straus C. Respiratory inductive plethysmography to assess respiratory variability and complexity in humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;156:234-239.
32. Beck J, Gottfried SB, Navalesi P, Skrobik Y, Comtois N, Rossini M, Sinderby C. Electrical activity of the diaphragm during pressure support ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:419-424.
33. Bruce EN. Temporal variations in the pattern of breathing. *J Appl Physiol* 1996;80:1079-1087.
34. Khoo MC. Determinants of ventilatory instability and variability. *Respir Physiol* 2000;122:167-182.

35. Menendez A. Control of ventilation and apnea. In: Company. S, editor. Assisted ventilation of the neonate, 3rd ed. Philadelphia: Goldsmith,JP. Karotkin,EH.; 1996. p. Chap 3.
36. Martin RJ, Miller MJ, Carlo WA. Pathogenesis of apnea in preterm infants. *J Pediatr* 1986;109:733-741.
37. Colin AA, Wohl ME, Mead J, Ratjen FA, Glass G, Stark AR. Transition from dynamically maintained to relaxed end-expiratory volume in human infants. *J Appl Physiol* 1989;67:2107-2111.
38. Benchetrit G. Breathing pattern in humans: Diversity and individuality. *Respir Physiol* 2000;122:123-129.
39. Patzak A, Schluter B, Mrowka R, Unbehaun A, Gerhardt D, Persson PB, Barschdorff D, Trowitzsch E. Rhythms and complexity of respiration during sleep in pre-term infants. *Clin Physiol* 1999;19:458-466.
40. Brack T, Jubran A, Tobin MJ. Effect of elastic loading on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1341-1348.
41. Brack T, Jubran A, Tobin MJ. Effect of resistive loading on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1756-1763.
42. Fiamma MN, Straus C, Thibault S, Wysocki M, Baconnier P, Similowski T. Effects of hypercapnia and hypocapnia on ventilatory variability and the chaotic dynamics of ventilatory flow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R1985-1993.
43. Baldwin DN, Suki B, Pillow JJ, Roiha HL, Minocchieri S, Frey U. Effect of sighs on breathing memory and dynamics in healthy infants. *J Appl Physiol* 2004;97:1830-1839.
44. Beck J, Tucci M, Emeriaud G, Lacroix J, Sinderby C. Prolonged neural expiratory time induced by mechanical ventilation in infants. *Pediatr Res* 2004;55:747-754.

45. Suki B, Alencar AM, Sujeer MK, Lutchen KR, Collins JJ, Andrade JS, Jr., Ingenito EP, Zapperi S, Stanley HE. Life-support system benefits from noise. *Nature* 1998;393:127-128.
46. Mutch WA, Eschun GM, Kowalski SE, Graham MR, Girling LG, Lefevre GR. Biologically variable ventilation prevents deterioration of gas exchange during prolonged anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000;84:197-203.
47. Sinderby C. Neurally adjusted ventilatory assist (nava). *Minerva Anestesiol* 2002;68:378-380.

**TABLE 1. PATIENT CLINICAL CHARACTERISTICS**

	Control ( <i>n</i> =8)	Respiratory Distress ( <i>n</i> =5)	Assisted ventilation ( <i>n</i> =5)
Age (days)	5 (3-7)	6 (5-7)	3 (1-8)
GA (weeks)	31.6 (31.3-31.9)	32.0 (31.9-32.7)	31.0 (30.9-31.4)
Birth weight (g)	1350 (1220-1480)	1560 (1480-1720)	1570 (1260-1610)
Antenatal steroids (n)	7	3	4
Exogenous surfactant (n)	0	4	5
Ongoing sedation (n)	0	0	2
Silverman score	0 (0 - 0)	2 (2-3)	-
Respiratory Support	Room Air : 8	Room Air : 4 Nasal Oxygen: 1	NCPAP : 1 ACV : 4

GA: gestational age; NCPAP: nasal continuous airway pressure; ACV: assist control ventilation. Continuous data are provided as median (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles).

**TABLE 2. STANDARD DEVIATIONS OF BREATH COMPONENTS**

	Control (n = 8)	Respiratory distress (n = 5)	Assisted ventilation (n = 5)	<i>p</i> Value
FRC (% mean VT)	121 (49-185)	117 (54-126)	49 (27-57)	0.25
VT (% mean VT)	66 (51-92)	67 (53-95)	40 (35-59)	0.11
Ti (s)	0.12 (0.10-0.17)	0.14 (0.11-0.22)	0.07 (0.06-0.08)	0.07
TE (s)	0.82 (0.59-0.98)	0.98 (0.24-1.66)	0.32 (0.15-0.37) *	0.02

\* : significant difference as compared to control group. FRC: functional residual capacity; VT: tidal volume; Ti: inspiratory time; TE: expiratory time. Data are provided as median (25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup> percentiles).

**TABLE 3. NUMBER OF BREATH LAGS WITH SIGNIFICANT AUTOCORRELATION FOR EACH BREATH COMPONENT**

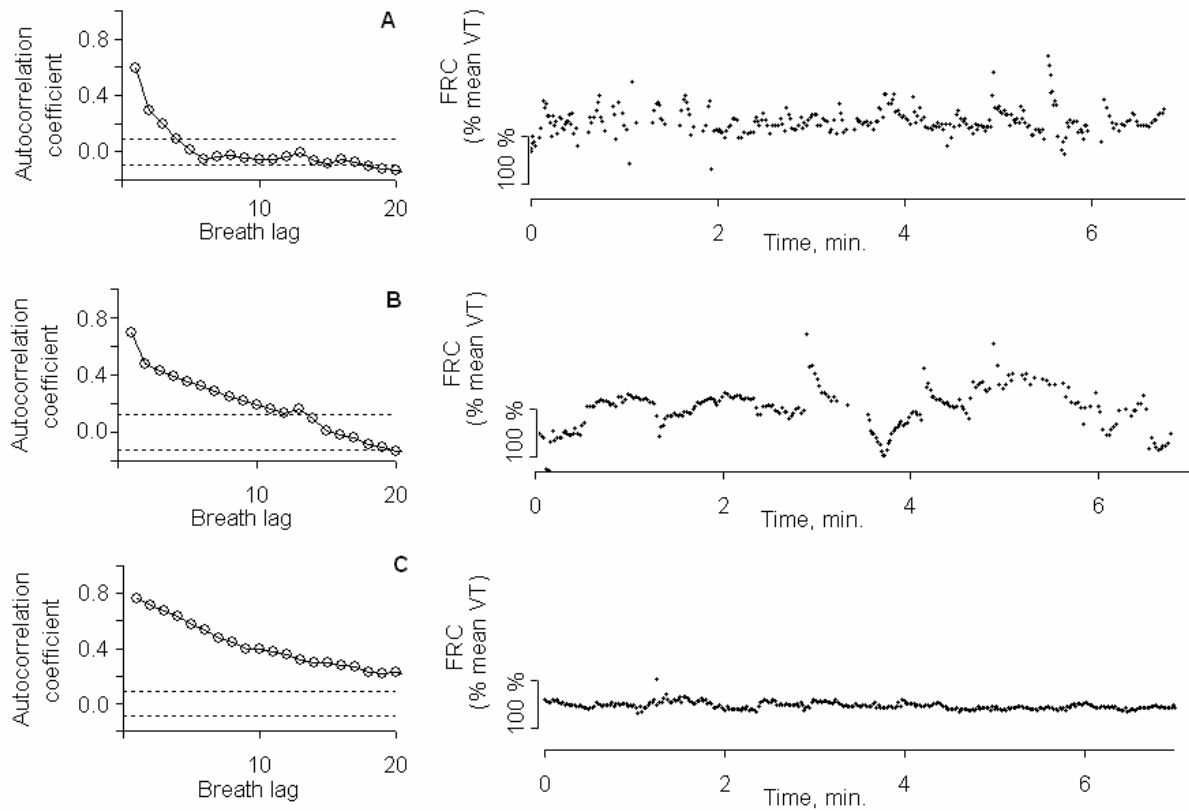
	Respiratory			<i>p</i> Value
	Control (n = 8)	Distress (n = 5)	Assisted ventilation (n = 5)	
FRC (% mean VT)	9 (4-13)	13 (12 -13)	36 (29-60) *	< 0.01
VT (% mean VT)	1 (0.8-4.8)	1 (0-1)	4 (2-10)	0.31
Ti (s)	3 (0.8-8.3)	1 (1-11)	1 (1-2)	0.72
TE (s)	1 (0.8-2.3)	1 (1-3)	8 (1-12)	0.46

\*: significant difference as compared to both other group. FRC: functional residual capacity;

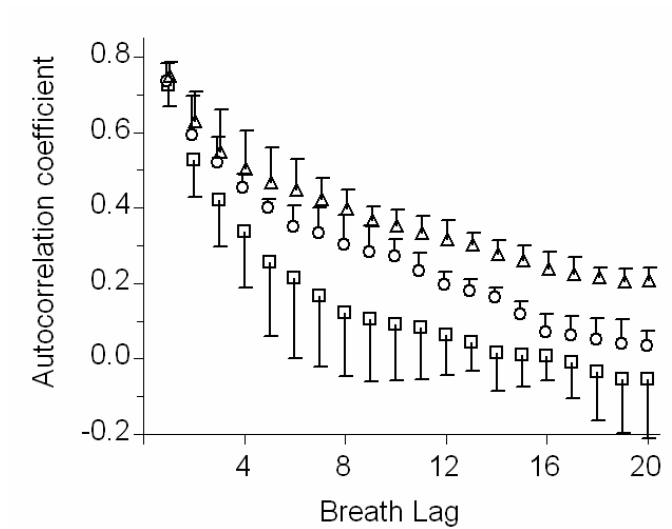
VT: tidal volume; TI: inspiratory time; TE: expiratory time. Data are provided as median (25<sup>th</sup> -75<sup>th</sup> percentiles).



## FIGURES



**Figure 1.** Autocorrelograms of FRC (left) and corresponding time-series plots of FRC (right) in three representative patients: control (A), with respiratory distress (B), and with ventilatory assist (C). On autocorrelograms, points lying outside the pair of dotted lines are statistically different from zero ( $p < 0.05$ ).



**Figure 2.** Autocorrelation coefficients of FRC for the first 20 breath lags in control group (squares), respiratory distress group (circles), and ventilatory assist group (triangles).

Autocorrelation was higher in patients with respiratory distress and with ventilatory assist, as compared to control group, and higher in ventilatory assist group as compared to respiratory distress group ( $p < 0.05$ ). Data presented as median and interquartile difference.

## **ONLINE DATA SUPPLEMENT**

### **Variability of functional residual capacity in premature infants**

Guillaume Emeriaud, Pierre Baconnier, André Eberhard, Thierry Debillon, Gila Benchetrit.

#### **Patient population**

We investigated premature newborn infants during their first 10 days of life in the neonatal intensive care unit of Grenoble University Hospital from March, 2005 to October, 2006. Inclusion criteria were: (1) gestational age from 30 to 33 weeks, (2) birth weight higher than 1000 g, and (3) aged between 1 and 10 days old. Patients were not eligible if they had one of the following conditions: hemodynamic impairment or need for inotropic treatment, cerebral hemorrhage, severe metabolic acidosis or alkalosis, or suspected neuromuscular disease. Presence of respiratory distress symptoms was clinically determined by the attending physician, using the Silverman score (E1). Three patient groups were predefined. Patients without respiratory distress symptoms, without oxygen requirement, and with a normal chest radiography constituted the control group. Patients with a Silverman score higher than 1 or with oxygen requirement were classified in the respiratory distress group. The ventilatory assist group included patients breathing with any respiratory support, including nasal CPAP (Infant Flow, EME Tricomed, Brighton, UK) or assisted ventilation (Babylog 8000, Draeger, Lubeck, Germany) with an endotracheal tube.

#### **Study protocol**

Following morning nursing care, the respiratory inductance plethysmography (RIP) jacket was positioned. The infant was installed supine, with a 30° head elevation, and rested quietly for at least 5 minutes. RIP signals were then continuously recorded during 30 minutes. For the aim of calibration, RIP signals and airflow (pneumotachograph) were simultaneously

recorded for 60 seconds, when the infant was quiet. Oxygen saturation, heart rate, respiratory rate, and agitation episodes were monitored throughout the whole study. No modification with the respiratory support or with any treatment was done for the study purpose. The protocol was approved by the local ethics committee. Written informed consent was obtained from the parents of all patients. Short periods of the same patient recordings have been previously reported, in order to validate the plethysmograph calibration method (E3).

### **FRC variation measurement**

The abdominal and ribcage RIP coils were coated in a sleeveless jacket specially sized for preterm neonates. RIP signals were digitized at a 40 Hz sampling rate (Visuresp®, RBI, Meylan, France).

The reference airflow was recorded by pneumotachography (PNT) with a flowmeter (dead space 1.9ml. PN155500 Hamilton Medical, Rhäzüns, Switzerland) and a differential transducer (163PC01D36, Micro Switch) attached to a face mask (dead space 5 ml. Neonatal face mask, Ambu France, Le Haillan, France). Immediately before the measurements, the pneumotachograph was calibrated with 3 injections of 10 mL air, after zero setting. In intubated patients, flow signal was obtained from the ventilator (Babylog 8000, Draeger, Lubeck, Germany). Patients with air leak around the tracheal tube (measured by the ventilator) higher than 10 % were not eligible.

The 15 most regular (in duration) consecutive breaths of PNT signal were automatically identified and formed the reference period. A least squares method was used over this reference period to estimate  $\alpha$  and  $\beta$  coefficients allowing to obtain a RIP volume signal ( $V_{RIP}$ ) by combination of ribcage (RC) and abdominal (AB) RIP signals, in comparison to the integrated simultaneously recorded flow signal ( $V_{PNT}$ ) (E2, E3):

$$V_{RIP} = \alpha \cdot RC + \beta \cdot AB,$$

The derivative of  $V_{RIP}$  was then calculated by using centered divided differences (E2). A transfer function was calculated over the reference period between the  $V_{RIP}$  and  $V_{PNT}$  derivatives in order to take out an individually adjusted filter (E3). This filter was then applied to the entire recording. Automatic detection of individual breaths permits to calculate tidal volume (VT), inspiratory and expiratory times (TI and TE) on a breath-by-breath basis. Variation of FRC was calculated for each breath as the difference between inspiratory and expiratory volumes. The cumulative sum of each breath FRC variations was used to establish the FRC time series. In order to standardize these data for easier comparison, VT and FRC variations were expressed in percentage of the mean VT.

#### **ON LINE SUPPLEMENT DATA REFERENCES**

- E1. Goldsmith JP, Karotkin EH. Introduction to assisted ventilation. In: Goldsmith JP, Karotkin EH, editors. Assisted ventilation of the neonate, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 1-19.
- E2. Eberhard A, Calabrese P, Baconnier P, Benchetrit G. Comparison between the respiratory inductance plethysmography signal derivative and the airflow signal. *Adv Exp Med Biol* 2001;499:489-494.
- E3. Emeriaud G, Eberhard A, Benchetrit G, Debillon T, Baconnier P. Calibration of respiratory inductance plethysmograph in preterm infants with different respiratory conditions. *Pediatr Pulmonol* (in press).

**ANNEXE 3 \_ Résumés des présentations en congrès internationaux  
concernant les travaux de cette thèse.**

## American Thoracic Society Meeting.

Seattle, USA, 2003

Am J Respir Crit Care Med 2003. 167(7): A999

### Diaphragm Electrical Activity During Expiration in Mechanically Ventilated Infants

G.Emeriaud, MD<sup>1</sup>, J.C.Beck, PhD<sup>1</sup>, M.Tucci, MD<sup>1</sup>, J.Lacroix, MD<sup>1</sup> and C.Sinderby, PhD<sup>2</sup>.  
<sup>1</sup>Ste Justine Hospital, Department of Pediatrics, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada and <sup>2</sup>Department of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada.

The presence of diaphragm electrical activity (EAdi) during expiration has been reported but not quantified in healthy infants. No studies have been performed in mechanically ventilated infants. The aim of this study was to develop and implement a method to quantify the level of expiratory EAdi. **METHODS:** We studied 11 mechanically ventilated infants (aged 0.5-4 months) prior to extubation (SIMV rate  $10.5 \pm 4.2$  bpm, PEEP  $4.0 \pm 0.8$  cmH<sub>2</sub>O). The EAdi was recorded in the esophagus with a standard electrode design and signal processing method (Sinderby et al 1999, Nature Med.). For each spontaneous breath (neural breathing frequency  $64 \pm 29$  bpm), we identified the onset, peak, and end of the EAdi. The period from onset to peak of EAdi was used to calculate the mean increase in EAdi (EAdi<sub>rise</sub>). The interval from peak to end of the EAdi ( $701 \pm 407$  ms) was divided into quartiles (Q1, Q2, Q3 and Q4). The mean EAdi was calculated for each quartile and expressed in percent of EAdi<sub>rise</sub>. **RESULTS:** The EAdi/EAdi<sub>rise</sub> during Q1, Q2, Q3, and Q4 is presented in the Table. The EAdi observed during Q1 was similar to EAdi<sub>rise</sub>. EAdi decreased during Q2 ( $P < 0.05$ ), to stabilize at its lowest level during Q3-Q4 ( $P < 0.05$ ). All quartiles showed significant magnitudes above the noise level ( $p < 0.05$ ).

EAdi during expiration in infants

	Q1	Q2	Q3	Q4
EAdi/EAdi <sub>rise</sub> (%)	$93 \pm 27$ %	$29 \pm 16$ %	$14 \pm 7$ %	$12 \pm 4$ %

All values are mean  $\pm$ SD

**CONCLUSIONS:** This study demonstrates a method for quantifying post-inspiratory EAdi. The diaphragm remains partially active during expiration in mechanically ventilated infants, which can be characterized by an initial period of post-inspiratory EAdi followed by tonic activity. This could have future implications for the adjustment of PEEP.

## 7th European Conference on Pediatric and Neonatal Ventilation Montreux, Suisse 2004

### DIAPHRAGM ELECTRICAL ACTIVITY DURING EXPIRATION IN MECHANICALLY VENTILATED INFANTS AT DIFFERENT LEVELS OF PEEP

G Emeriaud<sup>1</sup>, J Beck<sup>1-2</sup>, M Tucci<sup>1</sup>, J Lacroix<sup>1</sup>, C Sinderby<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Pediatric Intensive Care Unit, Ste-Justine Hospital, and Hôpital Sainte-Justine Research Center, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada*

<sup>2</sup>*Newborn and Developmental Pediatrics, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada*

<sup>3</sup>*Department of Critical Care Medicine, St-Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada*

contact: [GEmeriaud@chu-grenoble.fr](mailto:GEmeriaud@chu-grenoble.fr)

21 grande rue, 38700 La Tronche, FRANCE.

Phone: (33)47676 5503 Fax: (33)47676 8940

The presence of diaphragm electrical activity (EAdi) during expiration is supposed to be one of the mechanisms involved in the maintenance of the end expiratory lung volume above the relaxation volume in infants. In mechanically ventilated infants, the tonic EAdi may be increased simply due to the loss in functional residual volume caused by the intubation. This mechanism remains poorly studied because of technical difficulties, and no studies have been performed in mechanically ventilated infants. Our hypothesis is that EAdi persists during expiration, and that this tonic activity is higher when no PEEP is applied. **METHODS:** We studied 12 mechanically ventilated infants (aged 0.5-4 months) prior to extubation (SIMV rate  $10.5 \pm 4.2$  bpm, PEEP  $4.0 \pm 0.8$  cmH<sub>2</sub>O). The EAdi was recorded in the esophagus with a standard electrode design and signal processing method (Sinderby et al 1999, Nature Med.). For each spontaneous breath, we identified the onset, peak, and end of the EAdi. The interval from peak to end of the EAdi was divided into quartiles (Q1, Q2, Q3 and Q4). The mean EAdi was calculated for each quartile and expressed in percent of the mean inspiratory EAdi. To evaluate the impact of PEEP in 8 infants, tonic EAdi (i.e. EAdi during Q3 and Q4) was estimated with 3 levels of PEEP maintained for 15 min.: PEEP<sub>T<sub>0</sub></sub> (pre-study level), PEEP<sub>T<sub>0</sub>+2</sub> cmH<sub>2</sub>O and PEEP<sub>T<sub>0</sub>-1</sub> cmH<sub>2</sub>O in a random order. Tonic EAdi was also evaluated before, during and immediately after a short period (1 min.) without PEEP (ZEEP). **RESULTS:** The EAdi observed during Q1 was similar to that observed during neural inspiration. EAdi decreased during Q2 ( $p < 0.05$ ), to stabilize during Q3-Q4 ( $p < 0.05$ ).  $14.8 \pm 7.9$  % and  $12.1 \pm 6.8$  % of EAdi observed during neural inspiration persisted during Q3 and Q4 respectively. All quartiles showed significant magnitudes above the noise level ( $p < 0.05$ ). The intra-subject variability of tonic EAdi was high. The 3 different levels of PEEP induced no significant changes in tonic EAdi. However, a strong trend was observed during ZEEP periods, tonic EAdi increasing in all but one infants, then decreasing rapidly after re-application of PEEP ( $p = 0.06$ ). **CONCLUSIONS:** Our study con-

firms that the diaphragm remains partially active during expiration in mechanically ventilated infants. Tonic EAdi tended to rise when ZEEP was briefly applied, suggesting a role in the regulation of end expiratory lung volume.



## 8th European Conference on Pediatric and Neonatal Ventilation Montreux, Suisse 2006

### Comparison of four methods to calibrate Respiratory Inductive Plethysmograph in premature infants

Guillaume Emeriaud, André Eberhard, Gila Benchetrit, Thierry Debillon, Pierre Baconnier

Respiratory inductive plethysmography (RIP) is a widely used method providing important information on breathing pattern, particularly interesting in newborn due to its non-invasive concept. However, the calibration methods developed in adults to allow measurement of volume have not been validated in premature infants, even if they are frequently used. We developed a calibration method using (i) the least square method to identify the coefficients (A;B) to calculate the reconstructed volume from the RIP signals ( $V = A \text{ Ribcage} + B \text{ Abdomen}$ ) with a pneumotachograph (PNT) signal as reference and (ii) an individually adapted filter to suppress heart artefacts and noises.

**OBJECTIVES:** to compare the accuracy of this calibration method with 3 frequently used calibration methods : simple fixed coefficients method with (method 1:1) equal weight attributed to abdomen and rib cage or (method 1:2) with a higher weight attributed to abdomen ( $B=2 A$ ), and (method SD) an equivalent of the Qualitative Diagnostic Calibration method, using coefficients proportional to the standard deviation of abdomen and ribcage signals ;  $B/A = SD(\text{abdomen})/SD(\text{ribcage})$ .

**METHODS:** 12 premature infants breathing spontaneously were studied. Birth weight was (mean  $\pm$ SD)  $1528 \pm 340$  g; gestational age  $31.2 \pm 0.6$  weeks; age  $6 \pm 2$  days. A specially adapted RIP jacket was installed 15 minutes before the study. RIP signals were recorded continuously. A face mask connected to a PNT was applied during two 30 second periods. The most regular consecutive 15 PNT cycles served as reference period, during which coefficients (A;B) were calculated with each method. The 4 reconstructed flows were then calculated, and we estimated the concordance C between reconstructed flows and the PNT reference signal for the entire period of PNT; with  $C = 1 - (\text{mean square difference between normalized flows/variance of PNT})$ ; i.e. a C closer to one represents a better reconstruction of the signal.

**RESULTS:** The mean concordance C was  $0.62 \pm 0.22$  with method 1:1,  $0.63 \pm 0.22$  with method 1:2,  $0.62 \pm 0.23$  with method SD, and  $0.70 \pm 0.17$  with the least square method (significant difference between last method and the 3 others;  $p=0.02$ , repeated measure ANOVA). The ratio B/A were  $2.1 \pm 1.5$  and  $2.9 \pm 4.3$  with the two last methods respectively.

**CONCLUSION:** this new RIP calibration method gives a better reconstructed flow as compared to three other methods. In this population, this method attributes a higher weight to the abdominal signal.

**EVALUATION OF A NEW PLETHYSMOGRAPH CALIBRATION METHOD IN PREMATURE INFANTS WITH DIFFERENT RESPIRATORY STATUS**

G Emeriaud, A Eberhard, P Baconnier

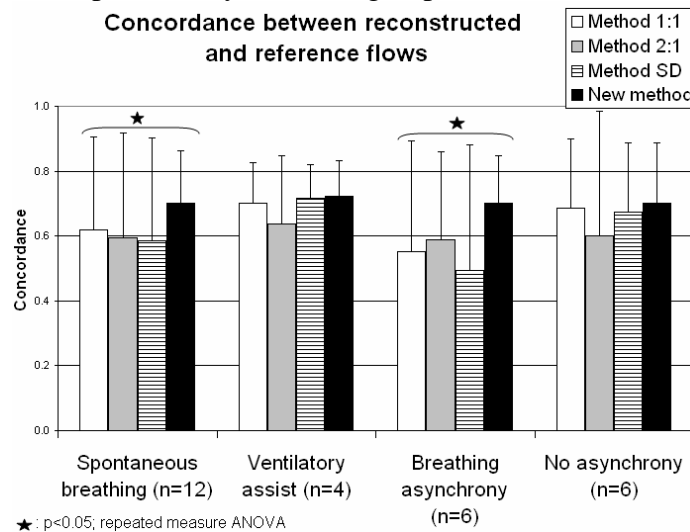
Calibration methods of respiratory inductive plethysmography (RIP) have not been validated in premature infants, though they are frequently used. We developed a new calibration method using (i) the least square method to identify coefficients (A;B) to reconstruct the volume from RIP signals ( $V=A \text{ Ribcage}+B \text{ Abdomen}$ ), with a pneumotachograph (PNT) signal as reference, and (ii) an individually adapted filter. We previously reported in stable spontaneously breathing premature infants a better reconstructed flow with this method as compared to 3 other methods. However, this accuracy had to be evaluated in less stable patients.

**OBJECTIVES:** To evaluate the new RIP calibration method in patients with/without respiratory support and with/without breathing asynchrony. The method was compared to 3 other methods: methods with fixed coefficients [ $B=A$  (method 1:1), or  $B=2xA$  (method 1:2)], and an equivalent of Qualitative Diagnostic Calibration method (method SD), using coefficients proportional to SDs of abdomen and ribcage signals.

**METHODS:** 16 infants were studied. Birth weight was (mean  $\pm$ SD)  $1450\pm 237\text{g}$ ; gestational age  $31.6\pm 0.8$  weeks; age  $5.1\pm 2.8$  days. 12 were breathing without support, among whom 6 had asynchrony. 4 infants had a respiratory support. RIP signals were recorded with an adapted jacket during 20 minutes. The reference flow was recorded with a PNT during two 30 second periods, or by the respirator at the Y piece in intubated patients. Calibration was done with each method during the most regular 15 cycles. Concordance C between reconstructed flow and the reference were calculated for the entire PNT period with  $C=1-(\text{mean square difference between normalized flows}/\text{PNT variance})$ .

**RESULTS:** Concordance is higher with the new method in spontaneously breathing patients (see figure;  $p=0.03$ , rmANOVA). The difference between the methods is significant in patients with asynchrony. In patients with ventilatory support or without asynchrony, the 4 methods are equivalent.

**CONCLUSION:** This new RIP calibration method permits good reconstruction of respiratory flow in premature infants, particularly interesting in patients with breathing asynchrony.



## 9<sup>th</sup> European Conference on Pediatric and Neonatal Ventilation. Montreux, Suisse. 2008

### VARIABILITY OF FUNCTIONAL RESIDUAL CAPACITY IN PREMATURE INFANTS

G Emeriaud, A Eberhard, T Debillon, P Baconnier

Breathing variability has been described as an indicator of good health, but no data on functional residual capacity (FRC) exists. Infants actively maintain their FRC level, involving several mechanisms which all have intrinsic variability. This suggests that FRC also presents physiological fluctuations that may reflect the performance of this control.

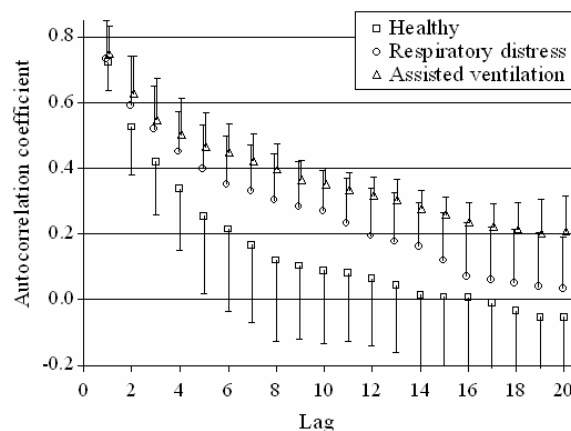
**OBJECTIVES:** to characterize FRC variability in premature infants, and to evaluate the impact of respiratory pathology and of assisted ventilation on this pattern.

**METHODS:** 18 preterms have been studied in Grenoble university hospital NICU.

Gestational age was (mean  $\pm$ SD) 31.7  $\pm$ 0.8 weeks; age 5  $\pm$ 3 days. Patients were separated in 3 groups: Healthy patient group (n=8), Respiratory distress group (n=5), or Ventilatory support group (n=5). FRC variations were recorded using inductive plethysmography. FRC gross variability was estimated by standard deviation (SD). An autocorrelation analysis was also performed in order to evaluate the “short term memory”, i.e. the impact of the characteristics of one breath on the following ones. Autocorrelation coefficients were calculated in FRC

time-series with successively increased breaths lags as long as autocorrelation was significant. **RESULTS** [reported as median(25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> percentiles)]: SD of FRC (expressed in % of mean tidal volume) was 121 (49-145)% in healthy group, 117 (54-126)% in respiratory distress group, and 49 (27-57)% in assisted ventilation group (p:0.25;Kruskal-Wallis). Autocorrelation coefficients (see Figure) were higher in respiratory distress group than in healthy group, and higher in ventilatory assist group than in both other groups (p:0.03;rmANOVA). The number of significant breaths lags was 9 (4-13) in healthy patients, 13 (12-13) in respiratory distress group, and 36 (29-60) in assisted ventilation group (p<0.01;Kruskal-Wallis).

**CONCLUSIONS:** Variability of FRC is high in healthy premature infants and contains a part of autocorrelation. Whereas standard variability analysis (SD) was not modified, the autocorrelation analysis permitted to show an increase of “short term memory” in pathological conditions. This suggests different FRC pattern, these patients having more difficulty to recover after deviations from baseline. Conventional assisted ventilation does not re-establish the healthy profile.





**Variations de la capacité résiduelle fonctionnelle chez le prématuré. Interactions avec la ventilation assistée**

La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), volume pulmonaire en fin d'expiration normale, est un paramètre essentiel des échanges gazeux. Chez le nourrisson, le maintien du niveau de CRF dépend de l'interaction de différents mécanismes, contrairement à l'équilibre passif observé chez l'adulte. Nous avons essayé d'améliorer la compréhension de ces mécanismes. Dans un premier temps, nous avons confirmé la persistance d'une activité tonique du diaphragme jusqu'en fin d'expiration chez des nourrissons intubés. Cette activité augmente en l'absence de pression expiratoire positive, renforçant l'hypothèse de son implication dans le maintien de la CRF. Nous avons ensuite adapté une méthode de pléthysmographie par inductance pour une utilisation chez le prématuré, y compris en présence d'asynchronisme thoraco-abdominal ou d'assistance ventilatoire. Cette méthode a permis de montrer que chez les prématurés, la variabilité de la CRF est élevée, n'est pas purement aléatoire, et contient une part significative d'autocorrélation. En cas de pathologie respiratoire, le profil de variabilité est différent, avec une autocorrélation plus importante. Cela suggère des retours à l'état antérieur plus lents après perturbation du niveau de CRF. Chez les nourrissons sous assistance respiratoire, l'autocorrélation est encore plus élevée.

La caractérisation de la variabilité de la CRF, reflet du degré de liberté du système de contrôle, et la mesure de l'activité tonique du diaphragme, reflet des efforts du nourrisson pour augmenter la CRF, devraient permettre d'améliorer encore la compréhension de la régulation de la CRF, et d'améliorer la prise en charge ventilatoire de ces patients.

**Mots-clés :** Capacité résiduelle fonctionnelle – Diaphragme – Ventilation assistée – Electromyographie – Pléthysmographie d'inductance respiratoire – Série chronologique – Contrôle de la respiration – nourrisson – nouveau-né – prématuré.

Travail réalisé au sein du **laboratoire TIMC – PRETA**, UMR 5525 – Faculté de Médecine de Grenoble, Université Joseph Fourier de Grenoble.

**Abstract**

**Variability of functional residual capacity in premature infants. Interaction with mechanical ventilation**

Functional residual capacity (FRC), the lung volume at the end of a normal expiration, is a key parameter in gas exchanges. In infants, FRC is actively maintained by different mechanisms, as opposed to the passive equilibrium observed in adults. In the present work, we tried to increase the understanding of FRC regulation. We first established a method to quantify diaphragm electrical activity during expiration. We then confirm the persistence of tonic diaphragmatic activity until the end of expiration in intubated infants. This tonic activity rises in absence of positive expiratory pressure, suggesting a role in FRC control. Secondly, we have adapted a respiratory inductive plethysmographic method for its use in infants, even in presence of thoraco-abdominal asynchrony or ventilatory assist. Using this method, we have shown that in premature infants, FRC variability is high, non-random, and contains significant autocorrelation. In patients with respiratory distress, a different variability pattern was observed, with a higher and prolonged autocorrelation. This pattern suggests that FRC returns to baseline more slowly after a perturbation in these patients. In patients under assisted ventilation, autocorrelation was even higher and more prolonged.

Characterization of FRC variability, which probably reflects the degrees of freedom of the regulation system, and tonic diaphragmatic activity quantification, which probably illustrates the infant's efforts to maintain the FRC level, will probably help us better understand the FRC regulation in infants in different clinical conditions, and to improve the respiratory management of these patients.

**Key-words :** Functional residual capacity – Diaphragm – Mechanical ventilation – Electromyography – Respiratory inductance plethysmography – Time-series analysis – Control of breathing – Premature infant