

NOTE TO USERS

Page(s) missing in number only; text follows. The manuscript was microfilmed as received.

40

This reproduction is the best copy available.

UMI[®]

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Étude de la mécanique respiratoire par la technique des oscillations forcées au cours de la ventilation liquidienne totale

Par

Dominick Bossé

Département de Physiologie et de Pédiatrie

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé en vue de
l'obtention du grade de Maître ès Sciences (M.Sc.) en Physiologie

Automne 2009

Évaluateurs

1. Pr Hervé Walti, département de Physiologie et de Pédiatrie,
2. Pr Éric Rousseau, département de Physiologie et Biophysique
3. Pr André Cantin, département de Médecine, Service de pneumologie
4. Pr Philippe Jovet, département de pédiatrie, Hôpital Sainte-Justine, Université de Montréal



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*
ISBN: 978-0-494-61488-4
Our file *Notre référence*
ISBN: 978-0-494-61488-4

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

Table des matières

<i>Table des matières</i>	<i>II</i>
<i>Liste des figures</i>	<i>IV</i>
<i>Liste des abréviations</i>	<i>V</i>
<i>Résumé</i>	<i>1</i>
<i>Glossaire</i>	<i>2</i>
<i>Introduction</i>	<i>4</i>
Perfluorocarbones	5
Ventilation liquidienne partielle	7
Ventilation liquidienne totale	8
La mécanique respiratoire en ventilation mécanique	10
Importance de la mécanique respiratoire	10
Impédance respiratoire	11
Modèles pulmonaires paramétriques	15
« Constant-phase model »	17
Ventilation liquidienne	18
La technique des oscillations forcées	22
Principe	22
Module et phase oscillatoires	23
Résistance et réactance oscillatoire	26
Fréquence-dépendance de l'impédance respiratoire	27
Signal monofréquentiel versus multifréquentiel	30
Applications de la technique des oscillations forcées à basse fréquence	33
Mécanique pulmonaire chez le nouveau-né	33
Bronchoconstriction	35
Contexte et objectifs d'études	36
Hypothèses de travail	36
But général de l'étude	37
Objectifs spécifiques	37
<i>Article</i>	<i>38</i>
<i>Avant-propos</i>	<i>38</i>
<i>ABSTRACT</i>	<i>41</i>
<i>INTRODUCTION</i>	<i>43</i>

MATERIALS AND METHODS	46
Animal Preparation	46
Study design	48
RESULTS	57
DICUSSION	62
ACKNOWLEDGMENTS	67
GRANTS	67
REFERENCES	67
Résumé francophone de l'article	76
<i>Discussion</i>	78
Considérations méthodologiques	78
Variabilité	79
Impédance respiratoire en VLT	80
Variations de l'hystérésivité et G	82
Modulations de la mécanique pulmonaire	85
<i>Conclusion</i>	85
<i>Remerciements</i>	87
<i>Références</i>	88

Liste des figures

<i>Figure 1 - Perfluorodécalin [C₁₀F₁₈]</i>	5
<i>Figure 2 - Impédance du système respiratoire et ses deux subdivisions : la partie réelle $Re(Z_{RS})$ et la partie imaginaire $Im(Z_{RS})$</i>	15
<i>Figure 3 - Modèle paramétrique à un compartiment R-I-C.</i>	17
<i>Figure 4 - Déphasage (Δt) entre le débit oscillatoire (V'_o) et la pression oscillatoire (P_o).</i>	24
<i>Figure 5 - Dépendance du module et de la phase oscillatoire en fonction de la fréquence.</i>	25
<i>Figure 6 - Graphique de l'impédance respiratoire en fonction de la fréquence, sur un spectre de 0 à 50 Hz.</i>	27
<i>Figure 7 - Contribution de la résistance des tissus et de celle des voies aériennes à la résistance du système respiratoire à basse fréquence.</i>	28
<i>Figure 8 - a) Fonction sinusoïdale (signal monofréquentiel) servant d'excitation oscillatoire forcée et fonction complexe (signal multifréquentiel)</i>	31

Liste des abréviations

$ Z_{RS} $	Module de l'impédance respiratoire
CPM	Constant-phase Model
f_{res}	Fréquence de résonance
G	Résistance ou « damping » tissulaire
H	Élastance tissulaire du «constant-phase model »
$\text{Im}(Z_{RS})$	Partie imaginaire de l'impédance du système respiratoire
I_{RS}	Inertance du système respiratoire
MCh	Méthacholine
PEEP	Pression positive de fin d'expiration
P_{el}	Composante élastique de la pression
PFC	Perfluorocarbones
P_{in}	Composante inertielle de la pression
P_{re}	Composante résistive de la pression
P_{RS}	Pression trans système respiratoire
$\text{Re}(Z_{RS})$	Partie réelle de l'impédance du système respiratoire
R_{RS}	Résistance du système respiratoire
t	Temps
TOF	Technique des oscillations forcées
V	Volume
V'	Débit
V''	Accélération
VLP	Ventilation liquidienne partielle
VLT	Ventilation liquidienne totale
X_{RS}	Réactance du système respiratoire
Z_{RS}	Impédance du système respiratoire ou impédance respiratoire
γ^2	Fonction de cohérence
Φ_{RS}	Angle de phase du système respiratoire
ω	Fréquence angulaire

Résumé

Étude de la mécanique respiratoire par la technique des oscillations forcées au cours de la ventilation liquidienne totale

Dominick Bossé

INTRODUCTION. Le développement de la ventilation liquidienne totale (VLT), nouvelle modalité de ventilation, s'inscrit dans l'optique d'améliorer la prise en charge de plusieurs pathologies pulmonaires néonatales, comme le syndrome d'aspiration méconial et le syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né. Ce type de technologie nécessite toutefois la connaissance de la mécanique pulmonaire afin d'optimiser la ventilation et de prévenir les baro-/volutrauma. Les moyens techniques pour étudier la mécanique pulmonaire d'un poumon ventilé à l'aide d'un liquide (un perfluorocarbure) demeurent toutefois très limités. Ainsi, la présente étude vise 1) à implanter la technique des oscillations forcées (TOF) basses fréquences à la VLT afin de mesurer de façon non invasive l'impédance respiratoire en VLT; 2) à présenter un aperçu physiologique de la mécanique pulmonaire en VLT.

MATÉRIELS ET MÉTHODES. Treize agneaux (âge, < 5 jours; poids moyen, 2,5 kg), placés en ventilation conventionnelle après avoir été intubés, ont été anesthésiés, curarisés et instrumentés chirurgicalement. Les agneaux ont ensuite été placés en VLT. Les oscillations forcées générées à l'aide de la pompe à piston d'expiration du ventilateur liquidien Inolivent-4 sur un spectre de 0,05 – 4 Hz. Le spectre d'impédance était caractérisé entre 2 et 4 Hz au moyen d'un bruit blanc alors que 16 sinusoïdales de fréquence différente couvraient les fréquences < 2Hz. Trois blocs de mesure ont d'abord été réalisés : le premier durant l'adaptation du poumon à la VLT, puis deux autres en situation normale, sous VLT. Les agneaux étaient ensuite été scindés en deux groupes égaux (n = 5) afin de vérifier la sensibilité de la TOF aux changements de mécanique pulmonaire. Un premier dans lequel trois blocs de mesures ont été menés sur des agneaux avec un bandage autour du thorax et un second groupe où deux blocs de mesure ont été entrepris durant une infusion intraveineuse de méthacholine (9 µg/kg/min), puis un dernier bloc suite à l'infusion de salbutamol (1,5 µg/kg/min). Finalement, des monofréquences de 0,2 Hz étaient générées toutes les 10 minutes, tout au long de l'expérience.

RÉSULTATS. La TOF basse fréquence a été implantée avec succès en VLT néonatale. Les spectres d'impédance respiratoire révèlent que l'inertance domine largement la réactance du système respiratoire et que la résistance des voies aériennes s'avère beaucoup plus importante en VLT qu'en ventilation gazeuse. Les monofréquences de 0,2 Hz se sont avérées efficaces pour suivre les changements de la mécanique pulmonaire suite aux challenges à la méthacholine et au salbutamol, ainsi qu'après la réduction de compliance. La variabilité à court terme de la technique est de 12,4 et 18,5 % en condition normale.

CONCLUSION. La présente étude démontre qu'il est possible de mesurer l'impédance respiratoire en VLT néonatale à l'aide de la technique des oscillations forcées à basse fréquence ainsi que de suivre les changements de la mécanique pulmonaire graphiquement ou à l'aide d'une monofréquence de 0,2 Hz. Cette étude permettra d'abord d'accroître nos connaissances sur la dynamique du poumon en VLT. À plus long terme, elle contribuera au développement d'un dispositif de TOF permettant de suivre la progression d'un traitement et d'optimiser la ventilation et le sevrage de la ventilation liquidienne totale chez le nouveau-né aux soins intensifs.

MOTS-CLÉS. Mécanique respiratoire; Technique des oscillations forcées; Perfluorocarbures; Ventilation liquidienne, Ventilation mécanique, Agneaux, Nouveau-né

Glossaire

ÉLASTANCE RESPIRATOIRE – L'élastance, l'inverse de la compliance, est l'une des forces du système respiratoire s'opposant à l'expansion du poumon durant l'inspiration. Elle représente l'accumulation d'énergie à l'intérieur des tissus pulmonaires lors de l'inspiration, laquelle est libérée lors de l'expiration sous la forme de rappel élastique du poumon. L'élastance du système respiratoire se définit comme le ratio entre la pression et le volume mesurés au niveau des voies respiratoires.

FRÉQUENCE DE RÉSONANCE – La fréquence de résonance est une fréquence unique, où la phase de l'impédance respiratoire est nulle. En physiologie, elle délimite la portion inertielle et élastique de la réactance sur un spectre de fréquence.

IMPÉDANCE RESPIRATOIRE – L'impédance est un nombre complexe dont la partie réelle et la partie imaginaire traduisent respectivement la résistance et la réactance du système respiratoire. Elle se définit par la relation spectrale entre la pression et le débit mesuré au niveau des voies respiratoires du sujet.

INERTANCE RESPIRATOIRE – L'inertie du système respiratoire représente la force s'opposant à l'initiation et l'accélération du débit d'air dans les voies respiratoires et de l'expansion du parenchyme pulmonaire. À fréquence respiratoire normale, l'inertance contribue peu à la dissipation de la pression trans-système respiratoire.

Elle devient plus importante à mesure que la densité du vecteur de ventilation augmente et que la fréquence (respiratoire ou oscillatoire) augmente.

MÉCANIQUE RESPIRATOIRE – La mécanique respiratoire décrit le comportement mécanique du poumon, des voies aériennes, de la paroi thoracique et des alvéoles au cours du cycle respiratoire. Elle réfère aux forces (ou pressions) qui agissent sur tout le système respiratoire et modulent le débit d'air entrant et sortant du système. Plus précisément, elle fait référence aux forces résistives, élastiques et inertielles auxquelles la pression d'inflation générée par les muscles respiratoires ou un ventilateur mécanique doit s'opposer durant un cycle respiratoire.

MODULE DE L'IMPÉDANCE RESPIRATOIRE – Le module de l'impédance est défini comme le quotient entre l'amplitude de la pression et du débit oscillatoire. Plus le module est grand, plus l'amplitude de pression requise pour induire un débit donné est grande.

PHASE DE L'IMPÉDANCE RESPIRATOIRE – La phase de l'impédance respiratoire représente le ratio entre le délai entre la pression et le débit oscillatoire à un temps t et la période de l'oscillation.

RÉSISTANCE RESPIRATOIRE – La résistance du système respiratoire est le plus connue des paramètres de la mécanique respiratoire. Elle représente toutes les forces s'opposant à l'écoulement de l'air dans les voies respiratoires et au mouvement des tissus (soit la friction). La résistance dissipe l'énergie de la pression trans-système respiratoire sous forme de chaleur.

Introduction

La science connaît un essor fulgurant depuis la fin du siècle dernier et la médecine n'y fait pas exception. L'explosion des connaissances a mené au développement de nouvelles techniques et au raffinement de l'approche thérapeutique des médecins face à des pathologies jadis incurables ou de mauvais pronostic. Malgré tout ce progrès, le taux de mortalité et de complications de maladies pulmonaires néonatales tel que le syndrome de détresse respiratoire aiguë du nouveau-né, le syndrome d'aspiration méconiale et autres, demeurent inacceptables. En fait, les stratégies de prise en charge pour traiter ces nouveau-nés se traduisent le plus souvent par l'usage d'un support respiratoire à l'unité de soins intensifs (NEWTH *et al.*, 2009). En plus d'un taux d'insuccès trop élevé, cette approche, augmente considérablement la probabilité des nouveau-nés, de développer des maladies pulmonaires chroniques (R. H. CLARK *et al.*, 2001) et/ou une dysfonction des voies respiratoires (CULLEN *et al.*, 2006). Fort heureusement, les deux dernières décennies furent le théâtre de recherches intensives en vue de développer de nouvelles méthodes de ventilation, dont la ventilation liquidienne.

Deux types de ventilation liquidienne ont, à ce jour, été développés et sont actuellement mis au point lors d'études précliniques (WOLFSON *et al.*, 2008) et cliniques (GAUGER *et al.*, 1996; HIRSCHL *et al.*, 1996) : la ventilation liquidienne partielle (VLP) et la ventilation liquidienne totale (VLT). L'idée de ventiler des sujets en utilisant un vecteur liquidien est née au début des années soixante suite aux travaux de Kylstra *et al.* (KYLSTRA *et al.*, 1962) qui ont démontré, pour la première fois, qu'il était possible de maintenir en vie un mammifère submergé dans un liquide suffisamment oxygéné. Au

cours de ses expériences, Kylstra devait soumettre ses animaux à des pressions de plusieurs atmosphères afin de pouvoir dissoudre suffisamment d'oxygène dans le salin physiologique qu'il utilisait pour faire respirer ses souris. Afin de pallier ce problème, les recherches subséquentes ont employé des milieux liquidiens capables de dissoudre de grande quantité de gaz à la pression atmosphérique (CLARK et GOLLAN, 1966). Deux seuls liquides possédaient alors cette propriété essentielle : les huiles de silicone et les perfluorocarbones (PFC). Les huiles de silicones étant toxiques, les PFC sont alors devenus les principaux transporteurs artificiels d'oxygène utilisés pour la ventilation liquidienne.

Perfluorocarbones

Les PFC sont des composés organiques dans lesquels les atomes d'hydrogène liés aux carbones sont remplacés par des halogènes, habituellement du fluor et du brome. Étant donné que la liaison du carbone et du fluor est très stable (KRAFFT, 2001) et que les mammifères sont dépourvus d'enzymes capables de cliver cette liaison, les molécules de PFC ne réagissent pas avec les tissus et organes.

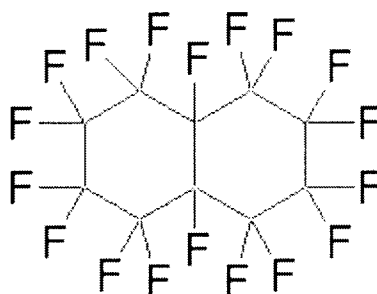


Figure 1 - Perfluorodécalin [C₁₀F₁₈], un perfluorocarbonate de grade médical

Une récente étude vient toutefois de mettre en évidence la forte activité fusogénique des PFC possédant une pression de vapeur élevée, avec les vésicules lipidiques (VENEGAS

et al., 2008). Cette activité favoriserait l'inclusion de PFC dans les membranes cellulaires au fil des heures, dont les répercussions restent à être éclaircies. Règle générale, les PFC sont incolores et bien que deux fois plus denses que l'eau, ils possèdent tout de même une viscosité cinématique équivalente. Il est cependant important de noter que les variations physico-chimiques existant entre les différents PFC modulent non seulement l'impact physiologique, histologique et inflammatoire (B. N. SHASHIKANT *et al.*, 2005) qu'ils ont sur le système pulmonaire, mais également la mécanique respiratoire et la ventilation du sujet (SHASHIKANT *et al.*, 2002). En ventilation liquidienne, il est démontré qu'un PFC dont la viscosité est grande et la pression de vapeur basse est un choix plus judicieux (SHASHIKANT *et al.*, 2005).

L'utilisation de PFC comme vecteur liquidien de ventilation offre plusieurs avantages, notamment à cause de leurs effets cytoprotecteurs et mécanoprotecteurs (WOLFSON et SHAFFER, 2005). Le PFC procure une cytoprotection par des actions à la fois directes et indirectes. D'une part, il minimise les bio-traumas imputables à l'inflammation pulmonaire liée à la ventilation conventionnelle, en agissant comme une barrière mécanique qui réduit l'infiltration et l'activation des neutrophiles et des macrophages (ROSSMAN *et al.*, 1996; VARANI *et al.*, 1996) et, d'autre part, il modifie directement la réponse cellulaire (SMITH *et al.*, 1995; THOMASSEN *et al.*, 1997). Plus intéressant encore, en éliminant l'interface gaz-liquide à l'intérieur des alvéoles, au profit d'une interface liquide-liquide, la ventilation liquidienne offre une mécanoprotection. En effet, l'effacement de l'interface gaz-liquide élimine la tension de surface dans les espaces alvéolaires périphériques, ce qui a pour effet d'augmenter la compliance du poumon et, par conséquent, de réduire la pression d'inflation nécessaire lors de la respiration (WOLFSON et SHAFFER, 2005). Les risques de

barotraumas (pression excessive), volutraumas (volume excessif) et d'atélectraumas (atélectasie à répétition) sont ainsi minimisés. De surcroît, la ventilation liquidienne permet d'améliorer l'oxygénation des sujets ventilés par plusieurs mécanismes. Premièrement, l'influence gravitationnelle du liquide contenu dans les poumons crée une sorte de pression positive de fin d'expiration (PEEP liquide) ayant pour effet de recruter les zones atélectasiées et hypoventilées du poumon (WOLFSON et SHAFFER, 2004). De plus, le PFC crée un gradient hydrostatique qui favorise la redistribution du débit sanguin des régions dépendantes du poumon vers les régions non dépendantes, conduisant ainsi à une amélioration du rapport ventilation-perfusion, et donc de l'oxygénation du sang (LOWE et SHAFFER, 1986). Finalement, la présence du liquide oxygéné permet de déloger l'exsudat, le méconium, le mucus ou autres débris possiblement présents dans les espaces alvéolaires (WOLFSON *et al.*, 2008; WOLFSON et SHAFFER, 2005), permettant de meilleurs échanges gazeux au niveau de la membrane alvéolocapillaire.

Ventilation liquidienne partielle

La ventilation liquidienne partielle, initialement décrite par Fuhrman (1991), durant laquelle les poumons du sujet ne sont que partiellement remplis de PFC, se veut une simplification de la ventilation liquidienne totale. Le volume de PFC instillé durant la VLP est habituellement inférieur ou égal à la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) du poumon et les échanges d'O₂ et de CO₂ se font grâce à un ventilateur gazeux mécanique. La VLP diffère principalement de la VLT par l'utilisation d'un ventilateur gazeux conventionnel et par la persistance d'une interface air-liquide où le gaz insufflé rencontre la surface alvéolaire (WOLFSON et SHAFFER, 2004). Le PFC, sous l'effet de la gravité, remplit préférentiellement les régions déclives du poumon et peut recruter des zones atélectasiées (si présentes).

Bien que la VLP mobilise une expertise technique moindre que la VLT, elle présente toutefois certains désavantages indéniables, notamment au niveau du contrôle et de la sécurité de la ventilation (WOLFSON et SHAFFER, 2005). En effet, comme le PFC est instillé à l'intérieur des poumons et que le sujet est placé sous ventilation gazeuse artificielle par la suite, aucune information relative à la quantité de PFC évaporée ou restante dans le système respiratoire n'est connue une fois la ventilation débutée. Les changements de la pression et du volume alvéolaire figurent également parmi les inconnues, puisque le volume d'air contenu dans les voies respiratoires est compressible, alors que le liquide est incompressible. L'oxygénation du PFC contenu au niveau des alvéoles ne peut, elle aussi, être déterminée, puisque le transfert d'oxygène s'effectue au ménisque de PFC à l'intérieur des poumons. Le contrôle de la pression d'O₂ et de CO₂ du liquide n'est donc pas possible contrairement à la VLT, où des capteurs peuvent déterminer les pressions partielles d'O₂ et de CO₂ dans le liquide inspiré et expiré.

Ventilation liquidienne totale

La ventilation liquidienne totale est la forme la plus pure de ventilation liquidienne. En effet, avec cette méthode, les poumons sont entièrement remplis avec un PFC et un ventilateur liquidien dédié assure le renouvellement cyclique d'un volume courant liquide. Tous les gaz respiratoires sont donc transportés sous forme dissoute à travers les volumes courants liquides. Le PFC désoxygéné est pompé dans un réservoir où il est rechargé en O₂, débarrassé du CO₂ qu'il contient et réchauffé à température corporelle, avant d'être instillé de nouveau dans les poumons au cours des volumes courants subséquents.

Les poumons des sujets placés en VLT sont donc, en théorie, entièrement débarrassés de l'air qu'ils contiennent pour laisser place au liquide qui remplit toutes les régions, de la périphérie jusqu'aux voies aériennes centrales. Cette distribution uniforme du PFC à l'intérieur du système respiratoire homogénéise la ventilation, améliore l'oxygénation du sujet et assure un maximum de protection au poumon (GREENSPAN *et al.*, 2000). L'élimination de la tension existant à l'interface air-liquide permet également de protéger le poumon des pressions d'inflation trop élevées puisque tout le volume pulmonaire est recruté par le liquide, la compliance est augmentée et les pressions d'inflation et les barotrauma sont diminués (WOLFSON et SHAFFER, 2004). En fait, même si la pression au niveau de la trachée varie considérablement, la pression au niveau des saccules alvéolaires ne varie que très peu et demeure positive en fin d'expiration (COSTANTINO et FIORE, 2001). De plus, l'immiscibilité des débris pouvant se trouver dans le système respiratoire avec le PFC permet de déloger, d'évacuer et de filtrer efficacement ces derniers lorsque le liquide est renouvelé.

Tel que mentionné ci-dessus, la VLT s'opère de façon beaucoup plus contrôlée que la VLP. Tous les paramètres sont monitorés, de la température du PFC (qui permet de refroidir (TISSIER *et al.*, 2009; YANG *et al.*, 2005) ou de réchauffer le sujet (SEKINS *et al.*, 2004)), en passant par les pressions et volumes régnant dans le système respiratoire (WOLFSON et SHAFFER, 2005). Le réglage en temps réel de ces paramètres, tout comme la fréquence respiratoire, le rapport temps inspiratoire/expiratoire et la PEEP, permet d'optimiser au maximum la ventilation des sujets en fonction de leurs besoins et de la pathologie de laquelle ils sont atteints.

La ventilation liquidienne totale est toutefois peu répandue dans le monde puisqu'elle nécessite de l'équipement sophistiqué et à la fine pointe de la technologie. Le groupe *Inolivent* de l'Université de Sherbrooke, créé d'un partenariat entre la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé et la Faculté de Génie Mécanique, possède l'un des prototypes les plus avancés dans le monde (ROBERT *et al.*, 2009a; ROBERT *et al.*, 2009b).

La mécanique respiratoire en ventilation mécanique

Importance de la mécanique respiratoire

La mécanique respiratoire fait référence aux forces résistives, élastiques et inertielles qui doivent être vaincues afin qu'un individu ou un animal puisse être ventilé. Elle est typiquement décrite par la relation entre les changements en pression, débit et volume durant un cycle respiratoire et englobe les propriétés mécaniques passives des voies aériennes, du parenchyme pulmonaire et de la paroi thoracique (passive et dynamique).

Ainsi, la mécanique respiratoire renseigne sur l'état du poumon et sur son comportement. Elle est donc, à plusieurs égards, un outil primordial pour le clinicien, notamment à l'unité de soins intensifs néonataux. En effet, prompts à la fatigue respiratoire (GRINNAN et TRUWIT, 2005; HAMMER et EBER, 2005; POLGAR et WENG, 1979), des nouveau-nés doivent fréquemment être placés sous ventilation artificielle, une situation durant laquelle le contrôle actif de la mécanique respiratoire est essentiel (GRINNAN et TRUWIT, 2005; POLESE *et al.*, 2005). En plus de faciliter la compréhension de la physiopathologie de la maladie sous-jacente à leur insuffisance respiratoire, la mécanique respiratoire permet d'évaluer la progression de la pathologie, d'en établir le pronostic (CUNNINGHAM, 1989; DREIZZEN *et al.*, 1988; FREEZER et SLY, 1993) et

d'évaluer l'efficacité des traitements et manœuvres thérapeutiques prodiguées (ARMSBY *et al.*, 1992). En étudiant les tendances ou changements rapides de la mécanique du poumon durant la ventilation mécanique, il est également possible de réduire significativement l'incidence et la sévérité des complications qui lui sont associées telles que les pneumothorax, l'hyperinflation mécanique, l'obstruction du tube endotrachéal et autres (GRINNAN et TRUWIT, 2005; ROSEN *et al.*, 1993). Finalement, le suivi des changements de la mécanique pulmonaire optimise et facilite la planification du sevrage de la ventilation artificielle (BALSAN *et al.*, 1990).

Impédance respiratoire

La respiration est un processus complexe dans lequel plusieurs forces s'opposent afin de permettre à l'air d'entrer et de sortir du poumon lors de l'inspiration et de l'expiration respectivement. En physiologie, ces forces à proprement parler sont mesurées en pression (pression = force / aire), alors que le déplacement qu'elles induisent est associé au volume (volume = aire × déplacement) et le rythme auquel ces volumes changent fait référence au débit (débit moyen = Δ volume / Δ temps). Lorsqu'un individu inspire naturellement, la musculature respiratoire se charge de générer une pression trans-système respiratoire (P_{RS}) capable d'initier le déplacement d'un volume d'air à l'intérieur des voies aériennes. En ventilation mécanique, P_{RS} est générée par le ventilateur et se mesure à l'ouverture des voies aériennes. Pour générer un débit de gaz ou de PFC à l'intérieur des voies aériennes lors de l'inspiration, la P_{RS} doit s'opposer à toutes les forces résistant à l'expansion du poumon et de la paroi thoracique. Il en découle *l'équation du mouvement* (équation 1), décrite par Roher en 1916, dans laquelle les trois différentes forces/pressions, rattachées

aux composantes résistives, élastiques et inertielles de la mécanique respiratoire, s'opposent à P_{RS} .

$$P_{RS}(\text{cmH}_2\text{O}) = P_{re} + P_{el} + P_{in} \quad (1)$$

où P_{re} est la pression résistive, P_{el} la pression élastique et P_{in} la pression inertielle en cmH_2O .

La résistance du système respiratoire (R_{RS}) se définit comme le changement de pression ΔP_{re} (cmH_2O) en relation avec le débit (V') en litre par seconde (l/s), alors que l'élastance ($\text{cmH}_2\text{O}/\text{l}$), soit l'inverse de la compliance, traduit le ΔP_{el} (cmH_2O) en phase avec le volume (V) en litre (l). R_{RS} ($\text{cmH}_2\text{O}\cdot\text{s}/\text{l}$) est donné par les éléments du système respiratoire offrant une résistance au débit d'air dans voies aériennes (R_{aw}), ainsi que par la résistance visqueuse des tissus et de la paroi thoracique. Il s'agit en fait d'une perte d'énergie sous forme de friction. Pour sa part, l'élastance décroît en fonction de la compliance des poumons, de la paroi thoracique et des voies aériennes, ainsi qu'avec la compression du volume de gaz dans les poumons. Elle témoigne de la résistance des structures à se distendre et peut être vue comme l'énergie emmagasinée durant l'inspiration qui est relâchée sous forme de rappel élastique lors de l'expiration. Finalement, l'inertie (I_{RS}) ($\text{cmH}_2\text{O}\cdot\text{s}^2/\text{l}$) représente le ΔP_{in} (cmH_2O) associé avec l'accélération (V'') ($1/\text{s}^2$), soit la force nécessaire pour mettre en mouvement le volume d'air ou de liquide (dans le cas de la VLT) présent dans les voies aériennes, ainsi que pour initier la distension de la masse tissulaire du poumon. L'équation 1 peut, par conséquent, être réécrite en considérant la variation des composantes de la mécanique respiratoire en fonction du temps, soit au cours d'un cycle respiratoire (équation 2).

$$P_{RS}(t) = R_{RS} \times V'(t) + E_{RS} \times V(t) + I_{RS} \times V''(t) \quad (2)$$

où P_{RS} est la pression trans-système respiratoire en cmH₂O, t le temps en seconde, R_{RS} la résistance du système respiratoire en cmH₂O·s/l, V' le débit en l/s, E_{RS} l'élastance du système respiratoire en cmH₂O/l, V le volume en l, I_{RS} l'inertance du système respiratoire en cmH₂O·s²/l et V'' l'accélération en l/s².

En regard l'équation 2, il est évident que $P_{RS}(t)$ et $V'(t)$, à partir duquel on peut déduire $V(t)$ et $V''(t)$, représentent l'essence de la mécanique respiratoire. Comme ils varient en fonction du temps, il est d'usage de les mesurer simultanément, à l'aide d'un transducteur de pression et d'un pneumotachographe, à l'ouverture des voies aériennes. En général, les lectures de $P(t)$ et $V'(t)$ sont ensuite transmises à un micro-ordinateur afin d'être traité à l'aide d'une transformation de Fourier (*Fast Fourier Transform*), un procédé mathématique par lequel un signal complexe peut être décomposé en une sommation « infinie » de fonctions trigonométriques (cosinus et sinus) et dont le résultat est transformé dans le domaine fréquentiel. Les signaux de pression et de volume enregistrés doivent être digitalisés, puis filtrés numériquement à l'aide d'un filtre passe-bas et sous-échantillonnés à une fréquence déterminée pour l'enregistrement. Chacun des tests enregistrés est divisé en segments se chevauchant ($\geq 67\%$), puis fenêtré (p. ex. en utilisant la fenêtre de Hanning). Le rapport du signal transformé de pression $P_{RS}(j\omega)$ et de débit $V'(j\omega)$ permet alors de déterminer l'impédance du système respiratoire $Z_{RS}(j\omega)$ cmH₂O·s/l (équation 3).

$$Z_{RS}(j\omega) = \frac{P_{RS}(j\omega)}{V'(j\omega)} \quad (3)$$

où ω est la vélocité circulaire ($\omega = 2\pi f$) et $j = \sqrt{-1}$, l'unité imaginaire

D'un point de vue purement physiologique, l'impédance exprime la restriction globale du système respiratoire, provenant de la résistance, de l'élastance et de l'inertie du système, s'opposant au flux d'air dans les voies aériennes et à l'expansion du poumon et de la paroi thoracique. Dans les faits, il s'agit plutôt d'un nombre complexe composé d'une partie réelle et d'une partie imaginaire. La partie réelle de l'impédance, $\text{Re}(Z_{RS})$, est la partie de $Z_{RS}(j\omega)$ en phase avec $V'(j\omega)$, soit la résistance R_{RS} , tandis que la partie imaginaire de l'impédance $\text{Im}(Z_{RS})$ est la partie qui n'est pas en phase avec $V'(j\omega)$, soit l'élastance E_{RS} et l'inertance I_{RS} . En se référant à l'équation 2, on comprend effectivement que l'élastance et l'inertance sont plutôt en phase avec le volume et l'accélération respectivement. En physiologie, $\text{Im}(Z_{RS})$ est appelée réactance du système respiratoire (X_{RS}) et $\text{Re}(Z_{RS})$ résistance du système respiratoire (R_{RS}). Ainsi, on peut dégager les équations suivantes :

$$\begin{aligned} Z_{RS}(j\omega) &= [\text{Re}(Z_{RS})] + [\text{Im}(Z_{RS})] \\ &= [R_{RS}] + [j\omega E_{RS} + j\omega I_{RS}] \end{aligned} \quad (4)$$

Et,

$$Z_{RS}(\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{s/l}) = R_{RS} + X_{RS} \quad (5)$$

La résistance est certainement le paramètre de l'impédance respiratoire le plus familier aux yeux des physiologistes. Il faut bien comprendre cependant que la réactance est

représentée quantitativement par un seul nombre, mais est en fait la sommation de deux forces opposées dont la contribution mécanique n'est pas en phase avec le débit : celle due aux éléments élastiques du système respiratoire et celle due aux forces inertielles provenant de l'accélération des tissus et des gaz ou du liquide dans le système respiratoire. La figure 2 permet de mieux comprendre l'interaction entre les différentes composantes de l'impédance et la façon dont elles se rapportent au système respiratoire.

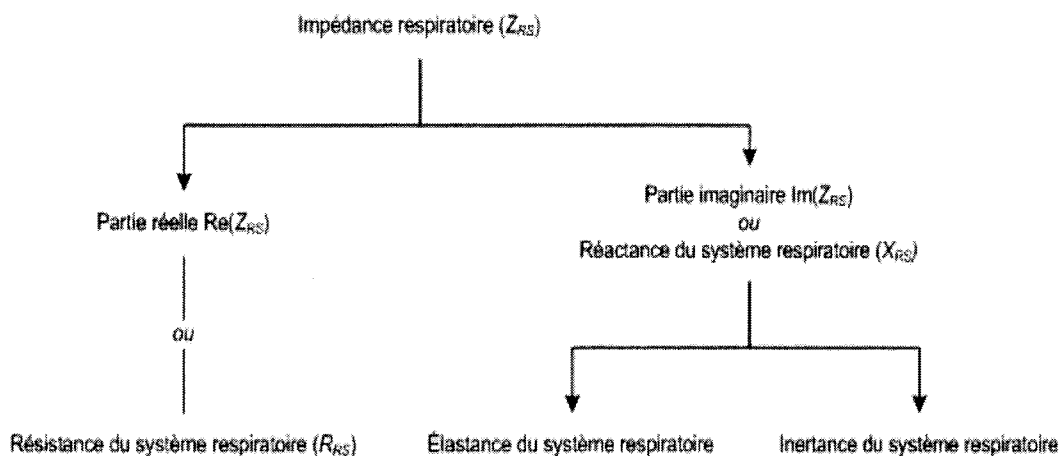


Figure 2 - Impédance du système respiratoire (Z_{RS}) et ses deux subdivisions : la partie réelle $Re(Z_{RS})$ (gauche), qui traduit la résistance du système respiratoire (R_{RS}) et la partie imaginaire $Im(Z_{RS})$ ou réactance (droite), provenant des composantes élastiques et inertielles du système respiratoire

Modèles pulmonaires paramétriques

Le terme « impédance » n'est pas la seule similitude entre l'électricité et la mécanique du poumon. L'équation 2 est, en fait, l'équivalent mécanique de la loi des forces électromagnétiques de Kirchoff. Cette similarité a d'ailleurs amené plusieurs auteurs à comparer la mécanique respiratoire aux circuits électriques, une analogie qui a facilité grandement la compréhension et l'analyse de la mécanique respiratoire. En effet, en assumant la linéarité des propriétés du poumon précédemment énumérées, le comportement mécanique du poumon est similaire à un circuit électrique simple, dont les

éléments sont disposés en série. En d'autres termes, à condition qu'il soit homogène, un poumon peut être simplifié en une seule unité alvéolaire avec une voie aérienne centrale. Ce modèle à un compartiment, appelé modèle Résistance-Inertance-Compliance (R-I-C) (figure 3), est le plus simple utilisé pour décrire la mécanique respiratoire.

Avec les années, plusieurs autres modèles ont été développés, toujours dans l'optique de pouvoir reproduire et interpréter le plus fidèlement possible, la mécanique respiratoire dans un maximum de situations et de pathologies. Comme le modèle R-I-C suppose que tout le poumon se comporte de façon linéaire, l'hétérogénéité d'un poumon malade, l'obstruction de voies aériennes périphériques, les changements de compliance dans les diverses régions atteintes du poumon et/ou l'air piégé dans plusieurs zones du poumon ne peuvent s'exprimer à travers un modèle aussi simple (ATS/ERS, 1993; FLETCHER *et al.*, 1996; TAUSSIG et HELMS, 1996). Ceci s'adresse également aux poumons soumis à la ventilation mécanique (NAVAJAS et FARRE, 2001). Le développement de nouveaux modèles inverses de mécanique pulmonaire a fait l'objet de plusieurs publications au fil des ans et la description exhaustive de chacun d'entre eux dépasse l'objectif du présent mémoire. Il est toutefois pertinent de mentionner les cinq modèles ayant particulièrement retenus l'attention dans la littérature, soit les modèles R-I-C, viscoélastique (LUTCHEN et COSTA, 1990), « extended R-I-C » (DIONG *et al.*, 2007), de DuBois (DUBOIS *et al.*, 1956) et de Mead (MEAD, 1961) (en ordre croissant de complexité).

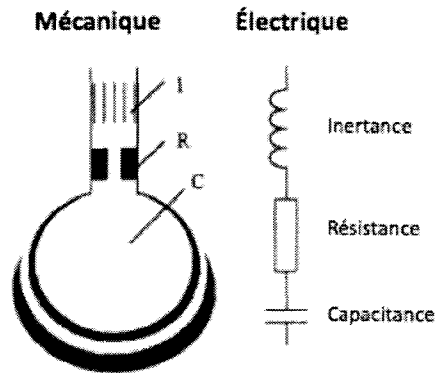


Figure 3 - Tirée de Schmidt, 1998. Analogie entre un circuit électrique simple et le modèle paramétrique à 1 compartiment R-I-C. L'inertance (I), la résistance (R) et la compliance (C) sont placées en série.

« Constant-phase model »

Le «constant-phase model» (CPM), un autre modèle paramétrique, est de plus en plus utilisé. Il a notamment été testé chez le rat (HIRAI *et al.*, 1999; PETAK *et al.*, 1997a), le chien (HANTOS *et al.*, 1992; KACZKA *et al.*, 2009), la souris (HANTOS *et al.*, 2003; TOMIOKA *et al.*, 2002), le cochon d'Inde et le lapin (GOMES *et al.*, 2000), le mouton (PILLOW *et al.*, 2001; PILLOW *et al.*, 2004), l'humain adulte (KACZKA *et al.*, 1999; KACZKA *et al.*, 1997) et le jeune enfant (SLY *et al.*, 1996). Introduit en 1992 par Hantos (HANTOS *et al.*, 1992), le CPM permet de discriminer la mécanique du parenchyme pulmonaire de celle des voies aériennes centrales. Ce modèle se distingue par trois paramètres principaux, soit la résistance newtonienne correspondant principalement à la résistance des voies aériennes (R_{aw}), la résistance visqueuse tissulaire (damping) (G) et l'élastance tissulaire (H). Comme la plupart des modèles, un paramètre est également consacré à l'inertie (I_{RS}). La composante viscoélastique des tissus, décrite par G & H , est au cœur de ce modèle et peut être exprimée par l'hystérésivité (η), où $\eta = G / H$. En théorie, chez un même animal, l'hystérésivité demeure relativement stable indépendamment des volumes courants et de la fréquence respiratoire (FREDBERG et

STAMENOVIC, 1989; SAKAI *et al.*, 2001). Il en découle la prémisse de base du CPM, stipulant que la viscosité résistive et l'élastance des tissus sont couplées au niveau élémentaire (FREDBERG et STAMENOVIC, 1989) : G et H diminuent d'un même exposant avec l'accroissement de la fréquence (Équation 6). Le modèle s'applique toutefois à des sujets dont le thorax est ouvert. Dans le cas contraire, il faut prendre en considération que la paroi thoracique contribue aussi à R_{aw} et G , sans toutefois affecter H et I_{RS} (SLY *et al.*, 2003), sauf chez le nouveau-né, où la contribution relative de la cage thoracique est négligeable par rapport à celle du poumon (PAPASTAMELOS *et al.*, 1995). La relation entre les différents paramètres du modèle est donnée par l'expression suivante :

$$Z_{RS} = R_{aw} + j\omega I_{RS} + \frac{G - jH}{\omega^\alpha} \quad (6)$$

où $\alpha = (2/\pi) \cdot \arctan(H/G)$.

Il est donc possible, grâce à ce modèle inverse, de séparer la contribution mécanique des voies aériennes (I_{RS} et R_{aw}) de celle du parenchyme (G et H). Cela nécessite toutefois que l'impédance respiratoire soit connue sur un spectre suffisamment grand de fréquence, un point qui sera détaillé plus en profondeur dans la section portant sur la technique des oscillations forcées à basse fréquence.

Ventilation liquidienne

Il va sans dire que l'instillation d'une grande quantité de perfluorocarbone dans le système respiratoire modifie largement la mécanique pulmonaire telle qu'on la connaît en ventilation gazeuse. En fait, cette dissimilitude existe même entre la ventilation liquidienne totale et la ventilation liquidienne partielle. En dépit du fait que très peu

d'études se sont penchées sur le sujet jusqu'à maintenant (ALVAREZ *et al.*, 2009; LARRABE *et al.*, 2001; SCHMALISCH *et al.*, 2005; SCHMALISCH *et al.*, 2003; WOLFSON *et al.*, 1992), on sait déjà que l'impact d'un perfluorocarbone sur la mécanique respiratoire dépend de ses propriétés biophysiques (GREENSPAN *et al.*, 2000; M. P. SHASHIKANT *et al.*, 2002), de la quantité instillée (SCHMALISCH *et al.*, 2005), ainsi que de la distribution spatiale de celui-ci (SCHMALISCH *et al.*, 2005).

Tel que mentionné plus haut, l'élimination de la tension superficielle à l'interface air-surfactant-poumon, le recrutement et la stabilisation des alvéoles, l'uniformisation de la ventilation et le nettoyage des débris alvéolaires (méconium, mucus, liquide amniotique, exsudat et autres) (HIRSCHL *et al.*, 1995) sont autant de facteurs qui augmentent la compliance pulmonaire en VLT (GREENSPAN *et al.*, 2000). En VLP, on se sert également de l'argument de la relativement faible tension de surface des vapeurs de PFC (15 à 18 mN/m) (GREENSPAN *et al.*, 2000) pour évoquer la diminution des tensions superficielles dans les zones libres de liquide et, par conséquent, la force de rétraction des alvéoles et l'élastance. Schmalisch et ses collaborateurs font toutefois remarquer que la tension de surface des PFC demeure plus grande que celle du surfactant naturel (2 à 5 mN/m), bien que beaucoup plus basse qu'un poumon sans surfactant (SCHMALISCH *et al.*, 2005; SCHMALISCH *et al.*, 2003). Ainsi, lorsqu'appliquée à des poumons sains, la VLP induit une diminution de la compliance dépendante du rapport entre les alvéoles remplies d'air et les alvéoles remplies de PFC (SCHMALISCH *et al.*, 2003). Dans la même veine, les auteurs ont démontré, chez le cochon nouveau-né à poumon sain, que la compliance augmente en fin d'inspiration puisque le compartiment gazeux augmente de volume par rapport au

compartiment rempli de liquide : un résultat pour le moins paradoxal en comparaison à la ventilation gazeuse où la compliance diminue en fin d'inspiration.

Outre la tension de surface, la densité, la viscosité dynamique et le coefficient d'étalement sont d'autres propriétés biophysiques des PFC susceptibles de modifier la mécanique pulmonaire. La densité très importante des perfluorocarbones utilisés à des fins de ventilation (environ 1700 fois supérieure à la densité de l'air) augmente considérablement l'inertance du volume de liquide dans les voies aériennes, un paramètre souvent négligé en ventilation gazeuse (LANTERI *et al.*, 1999). Pour sa part, la viscosité dynamique du PFC, qui est environ 160 fois supérieure à celle de l'air, augmente la résistance des voies aériennes à l'écoulement du PFC. De plus, le coefficient d'étalement du liquide affecte la distribution du PFC dans le poumon (principalement en VLP) et donc toute la mécanique respiratoire, sans compter l'élimination non homogène du PFC (MILLER *et al.*, 2001) lors du sevrage. Le coefficient d'étalement plus bas d'un PFC par rapport à un autre (e.g. perfluorodecalin [$C_{10}F_{18}$] par rapport au perfluorooctyl bromide [C_8BrF_{17}]) affecte la distribution initiale du PFC dans les voies respiratoires périphériques (MILLER *et al.*, 2001). Il est donc légitime de croire que même en VLT, on doit s'attendre à une période d'adaptation du poumon corrélant probablement avec l'étalement du liquide dans toutes les petites voies.

À ma connaissance, deux études seulement se sont intéressées à la mécanique pulmonaire *in vivo* en VLT (ALVAREZ *et al.*, 2009; LARRABE *et al.*, 2001). Les auteurs sont parvenus à déterminer la compliance, l'inertance et la résistance du système pulmonaire par le biais de courbes pression volume standard. Ces articles mettent

toutefois davantage l'accent sur le développement du système de mesures et que peu d'information sur la mécanique respiratoire elle-même n'est disponible. Néanmoins, les résultats, notamment du plus récent article, confirment que l'on peut s'attendre à des phénomènes beaucoup moins hétérogènes qu'en VLP, pour plusieurs raisons. Premièrement, en VLP la mécanique pulmonaire varie considérablement durant le cycle respiratoire à cause des deux compartiments du poumon : compartiment liquidien et compartiment gazeux. En fait, le volume relatif de chacun des compartiments change au cours du cycle respiratoire. En fin d'inspiration, le volume pulmonaire est maximal et le PFC, généralement en quantité équivalente à la capacité résiduelle fonctionnelle du poumon, demeure au niveau des dernières générations de bronches où l'aire de section est toujours très grande (modèle morphométrique de la trompette de Weibel). L'inertance et la résistance du système respiratoire demeurent donc semblables à la ventilation gazeuse, alors que la compliance est légèrement augmentée (SCHMALISCH *et al.*, 2003). En fin d'expiration, le volume pulmonaire total diminue et le PFC monte au niveau des grosses bronches, où l'air de section est petit. Par conséquent, l'inertance et la résistance augmentent significativement par rapport à la ventilation gazeuse à cause du liquide dans les voies centrales. La compliance est quant à elle diminuée pour les raisons énoncées plus haut (SCHMALISCH *et al.*, 2003). En VLT, par opposition à la VLP, il n'existe qu'un seul compartiment (liquidien) dans le poumon, ce qui a priori, devrait minimiser les changements des paramètres R_{RS} , I_{RS} et C_{RS} au cours du cycle respiratoire. Suivant les résultats obtenus en fin d'expiration en VLP, on peut supposer que la résistance, la compliance et l'inertance des voies respiratoires seront beaucoup plus élevées en VLT qu'en ventilation mécanique conventionnelle, une assertion compatible avec les résultats de Alvarez, en 2009. Finalement, les pertes de PFC en VLP demeurent difficiles à prédire

et affectent la mécanique du poumon en altérant la distribution homogène du liquide dans les poumons. En fait, les zones non dépendantes du poumon, bénéficiant d'une plus grande ventilation minute, voient le PFC qu'ils contiennent s'évaporer plus rapidement (MILLER *et al.*, 2001), un phénomène également absent en VLT.

Dans les faits, le profil de la mécanique pulmonaire en VLP demeure intéressant en VLT puisqu'il s'agit d'une étape obligatoire du sevrage. La diminution, en fonction du temps, de l'inertance en fin d'expiration en VLP représente de surcroît une avenue potentielle pour assurer le suivi du volume résiduel de liquide dans le système pulmonaire au cours du sevrage en ventilation gazeuse (SCHMALISCH *et al.*, 2005).

La technique des oscillations forcées

Principe

La technique des oscillations forcées (TOF) mesure l'impédance du système respiratoire lors d'excitations (oscillations) extrinsèques « forcées » de pression, généralement produites par un haut-parleur. Il s'agit d'une technique non invasive pour mesurer la mécanique respiratoire d'un sujet ou d'un patient respirant spontanément (DUBOIS *et al.*, 1956) ou avec l'aide d'un support respiratoire conventionnel (PESLIN *et al.*, 1993; VAN DE WOESTIJNE, 1993) ou même en ventilation liquidienne partielle (SCHMALISCH *et al.*, 2003). Outre son innocuité et contrairement à la plupart des tests de fonction pulmonaire actuellement disponibles (*p. ex.* la spirométrie), la TOF n'exige pas la collaboration active du sujet. Ces caractéristiques rendent la TOF une technique de prédilection pour investiguer la mécanique respiratoire chez les nouveau-nés ou les animaux, qu'ils soient anesthésiés, curarisés et/ou ventilés.

La TOF à vue le jour vers la fin des années cinquante, suite aux travaux de DuBois en 1956 (DUBOIS *et al.*, 1956) et de Mead en 1960 (MEAD, 1960). C'est toutefois 20 ans plus tard, avec l'arrivée des ordinateurs et les travaux d'analyses spectrales de Michealson (MICHAELSON *et al.*, 1975), que l'intérêt pour la TOF s'est réellement développé, d'abord en recherche, puis de plus en plus en clinique.

Pour évaluer la mécanique respiratoire avec la TOF, on doit d'abord générer une excitation forcée extrinsèque au moyen du cône d'un haut-parleur, d'un injecteur d'air ou d'un piston, puis mesurer la pression et le débit d'air à la bouche, au moyen de capteurs de pression et de débit respectivement. Les données sont alors transmises et enregistrées dans un ordinateur, où elles sont filtrées analogiquement et rapportées dans le domaine fréquentiel à l'aide d'une transformée de Fourier, afin de calculer l'impédance respiratoire. Pour se faire, la TOF s'appuie sur l'hypothèse que le dispositif de mesure, tout comme les propriétés de la mécanique respiratoire, demeure linéaire durant toute la durée du test. Cela implique notamment que $Z_{RS}(j\omega)$ est indépendant de l'amplitude de la pression oscillatoire et du débit qui en résulte et que pour une fréquence donnée, l'impédance dérivée d'un signal multifréquentiel (expliqué plus bas) demeure équivalente à celle d'une onde sinusoïdale simple.

Module et phase oscillatoires

L'impédance est d'abord rapportée en terme de module et de phase. Le module de l'impédance oscillatoire ($|Z_{RS}|$) est défini comme le rapport entre l'amplitude de la pression oscillatoire et l'amplitude du débit oscillatoire. Ainsi, plus $|Z_{RS}|$ est grand, plus l'amplitude de la pression requise pour induire un débit donné doit être grande. Le module

est par conséquent une mesure de la charge mécanique totale du système respiratoire (soit la résistance, l'élastance et l'inertance) à une fréquence oscillatoire donnée. La phase (ou l'angle de phase) de l'impédance respiratoire (Φ_{RS}) est définie comme le retard de phase entre la pression et le débit oscillatoire. Elle est calculée comme le ratio entre le retard temporel (Δt) et la période de l'oscillation (T) ($\Phi_{RS} = 360^\circ \times \Delta t/T$), voir figure 4.

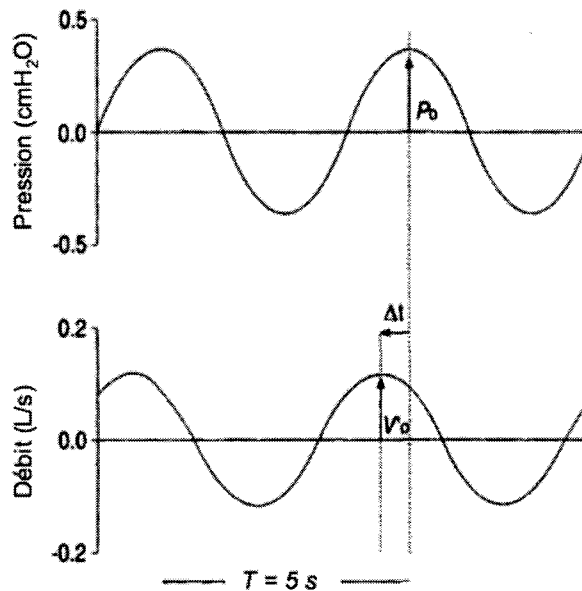


Figure 4 – Tirée et adapté de (NAVAJAS et FARRE, 1999). La figure permet de visualiser le déphasage (Δt) entre le débit oscillatoire (V_0) et la pression oscillatoire (P_0) de période $T = 5$ s.

Classiquement, la phase de l'impédance respiratoire augmente progressivement avec la fréquence, passant d'une valeur négative, à une valeur nulle appelée fréquence de résonance (f_{res}), à une valeur positive, au fur et à mesure que la fréquence des oscillations forcées dirigées dans le système pulmonaire augmente. Une phase négative traduit la contribution prédominante des éléments élastiques du système respiratoire à Z_{RS} , lesquels sont distendus par le débit oscillatoire et développent une contre-pression seulement *après* que le débit d'air débute (figure 5).

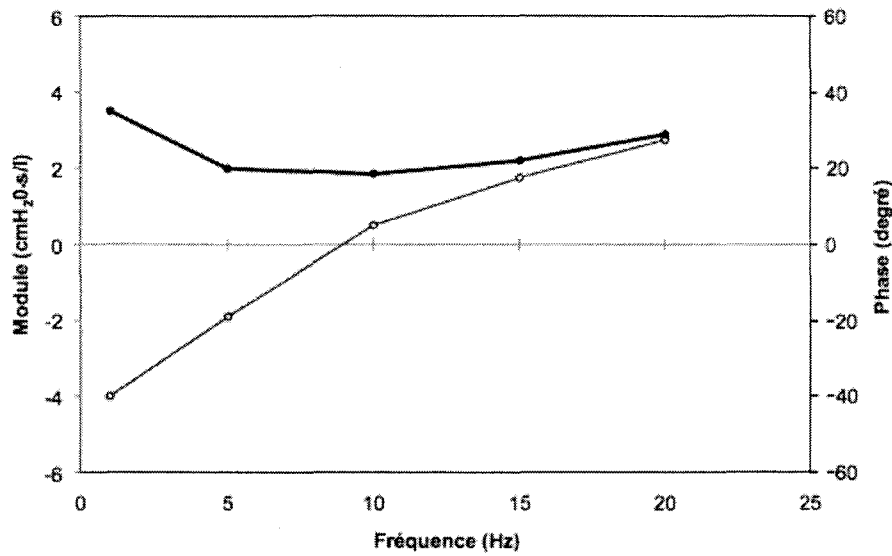


Figure 5 – Tiré de Navajas et Farré, 1999. Exemple de dépendance du module (●) et de la phase (○) oscillatoire en fonction de la fréquence, de 0 à 20 Hz, dans un milieu gazeux.

Une phase négative est donc définie par un retard de la pression oscillatoire sur le débit oscillatoire. Il apparaît opportun ici de rappeler au lecteur que la composante élastique du système respiratoire est en phase avec le volume et non avec le débit sur lequel elle accuse un retard (phase négative), tel qu'on vient de le mentionner. Par opposition, une phase positive traduit l'expression plus importante des forces inertielles dans le système pulmonaire. De façon plus concrète, on peut dire qu'un certain gradient de pression doit se développer *avant* que le débit ait lieu. Une phase nulle, quant à elle, signifie que la pression et le débit oscillatoire sont parfaitement en phase, c'est-à-dire que la composante en pression n'est ni en avance, ni en retard sur la composante en débit. La fréquence de l'oscillation donnant lieu à une phase nulle (la fréquence de résonance), permet d'apprécier une valeur d'impédance égale à la résistance. Les forces élastiques et inertielles étant de signe opposé et, à cette fréquence précise, d'amplitude égale : $\text{Im}(Z_{RS}) = 0$ et $Z_{RS} = \text{Re}(Z_{RS})$.

Résistance et réactance oscillatoire

Alternativement à la nomenclature mathématique, le module et la phase des oscillations peuvent être transformés en résistance et réactance suivant le formalisme mathématique suivants :

$$R_{RS} = P_r / V'_0 = P_0 \times \cos(\phi_{RS}) / V'_0 = |Z_{RS}| \times \cos(\phi_{RS}) \quad (7)$$

$$X_{RS} = P_x / V'_0 = P_0 \times \sin(\phi_{RS}) / V'_0 = |Z_{RS}| \times \sin(\phi_{RS}) \quad (8)$$

R_{RS} , résistance du système respiratoire; X_{RS} , réactance du système respiratoire; P_r , composante de la pression en phase avec le débit; P_x , composante de la pression en phase avec le volume; V'_0 , l'amplitude du débit oscillatoire; P_0 , l'amplitude de la pression oscillatoire; ϕ_{RS} , la phase de l'impédance respiratoire et $|Z_{RS}|$, le module de l'impédance du système respiratoire.

Tout comme le module et la phase, la résistance et la réactance peuvent être tracées sur un graphique en fonction de la fréquence de l'oscillation (figure 6). La courbe de la partie réelle de l'impédance, soit la résistance, est toujours positive quelque soit la fréquence, alors que la partie imaginaire, ou réactance, est négative pour les fréquences inférieures à f_{res} , mais positive pour les fréquences supérieures à f_{res} . Cette particularité permet de faire la distinction graphique entre les deux composantes de la réactance : l'élastance représente la partie d' $\text{Im}(Z_{RS}) < 0$, tandis que l'inertance représente la partie d' $\text{Im}(Z_{rs}) > 0$.

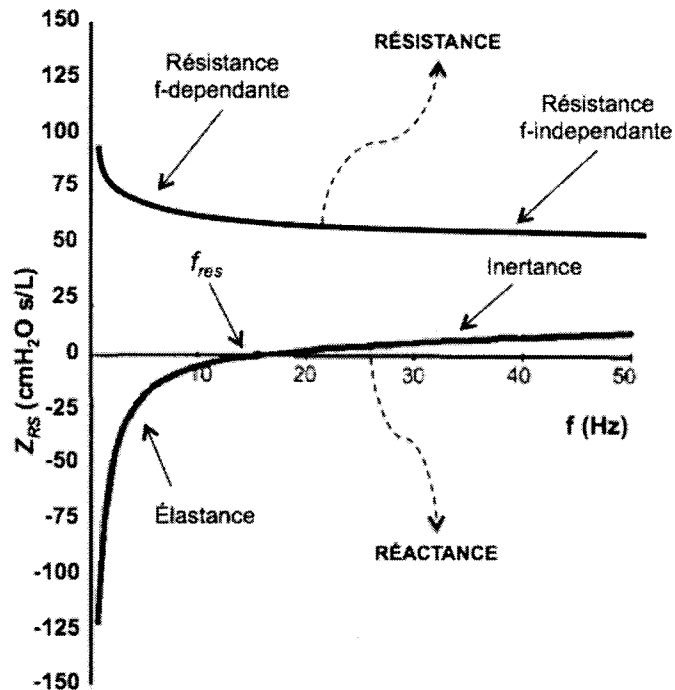


Figure 6 – Graphique de l'impédance respiratoire (Z_{RS}) en fonction de la fréquence (f), sur un spectre de 0 à 50 Hz. La courbe du haut représente la partie réelle de l'impédance $\text{Re}(Z_{RS})$ et renferme l'information concernant la résistance du système respiratoire. La partie fréquence-dépendante de la résistance appartient au parenchyme alors que la partie fréquence-indépendante reflète la résistance des voies aériennes centrales. La courbe du bas représente la partie imaginaire de l'impédance $\text{Im}(Z_{RS})$, soit la réactance du système respiratoire. La partie à gauche de la fréquence de résonance (f_{res}) correspond à l'élastance alors que la partie à droite de f_{res} correspond à l'inertance.

Fréquence-dépendance de l'impédance respiratoire

Grimby et ses collaborateurs, en 1968, ont été les premiers à décrire l'importance des comportements fréquence-dépendants de la courbe de résistance et de compliance, notamment pour identifier l'accroissement de la résistance au passage de l'air dans les voies aériennes chez les patients souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique. En fait, en appliquant successivement plusieurs sinusoïdales de fréquences différentes, il est possible de mettre en évidence la fréquence de résonance et les comportements fréquence-dépendants de la résistance et de la réactance. L'utilisation de multiples fréquences permet de visualiser et de séparer le comportement fréquence-indépendant des voies respiratoires centrales, du comportement fréquence-dépendant du parenchyme

pulmonaire et des petites voies périphériques (H. SMITH *et al.*, 2005). Il est également essentiel d'utiliser un spectre d'oscillations à basse fréquence puisque ces dernières peuvent être transmises plus profondément dans l'arbre pulmonaire, alors que les oscillations de plus hautes fréquences sont amorties dans les voies respiratoires de grandeur intermédiaire (FRANTZ et CLOSE, 1985). Ainsi, les oscillations de basses fréquences (sous la f_{res}) décrivent la mécanique respiratoire des voies aériennes périphériques et centrales, alors que les oscillations de plus hautes fréquences (au-dessus de la f_{res}) ne reflètent que les voies aériennes centrales (GOLDMAN *et al.*, 2005) (figure 7). Cette méthode de mesure de la mécanique respiratoire est donc de très grand intérêt, en physiologie comme en médecine. On la dénomme la technique des oscillations forcées basse fréquence.

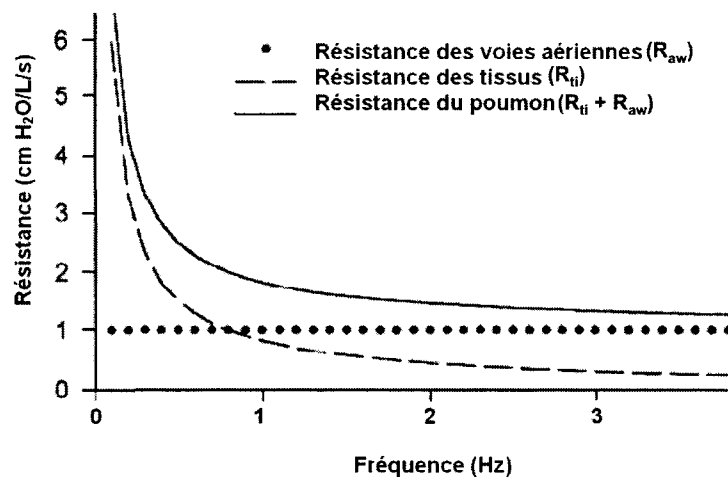


Figure 7 - Adaptée de (LUTCHEN *et al.*, 1996a). La fréquence dépendance de la résistance du poumon (trait continue) provient de la contribution plus importante de la résistance des tissus (R_{ti}) par rapport à la résistance des voies aériennes (R_{aw}) à basse fréquence. La résistance des poumons devient largement fréquence-indépendante lorsque la R_{aw} devient dominante, à plus haute fréquence.

Comme décrit précédemment, ce type de courbe est bien décrit par le modèle paramétrique « CPM ». Lorsque le sujet est en proie à une obstruction centrale, R_{aw} augmente de façon fulgurante et masque la partie fréquence-dépendante de la courbe,

comptant pour la contribution tissulaire de la résistance pulmonaire, soit le paramètre G . L'augmentation de la résistance des voies aériennes périphériques contribue pour sa part aux paramètres G et, par conséquent, accentue la fréquence-dépendance de $\text{Re}(Z_{RS})$. Si toutes les voies aériennes périphériques sont constrictées de façon homogène, $\text{Re}(Z_{RS})$ est simplement augmenté (translation verticale de la courbe) sans changer l'allure de la fréquence-dépendance à basse fréquence (LUTCHEN et GILLIS, 1997). Par ailleurs, l'une des limitations majeures du CPM est certainement qu'il ne possède pas de paramètre rendant compte de l'hétérogénéité (SUKI *et al.*, 1997). Ainsi, la constriction hétérogène des voies respiratoires amène une augmentation artéfactuelle du paramètre G , un phénomène que l'on doit prendre en compte au cours de l'analyse de la mécanique du poumon à basse fréquence (BATES et LUTCHEN, 2005).

Contrairement à la résistance, la réactance varie toujours en fonction de la fréquence : la perte de pression oscillatoire élastique est plus grande à basse fréquence alors que la perte de pression oscillatoire inertielle y est relativement petite (GRIMBY *et al.*, 1968). Toutefois, l'apparition, la disparition ou la modulation des phénomènes fréquence-dépendants, tant pour la résistance que pour la réactance, traduisent la plupart du temps la présence de processus pathologiques, inflammatoires, obstructifs ou l'efficacité et la progression d'un traitement (BROCHARD *et al.*, 1987; CLEMENT *et al.*, 1983; LANDSER *et al.*, 1982). De même, les tests de bronchoprovocation à l'histamine (VAN NOORD *et al.*, 1989) ou à la méthacholine (EVANS *et al.*, 2003) par exemple, modulent également la fréquence-dépendance des courbes d'impédance respiratoire.

Signal monofréquentiel versus multifréquentiel

Par opposition aux sinusoïdales simples (signal monofréquentiel) (GAUTHIER *et al.*, 1998; THAMRIN *et al.*, 2007; VEIGA *et al.*, 2009; WOHL *et al.*, 1969), divers autres signaux, multifréquentiels cette fois, existent. Notons par exemple les bruits «pseudo-random» (DESAGER *et al.*, 1991; SLY *et al.*, 1996), les bruits blancs (MICHAELSON *et al.*, 1975), les jets pulsés (SCHMALISCH *et al.*, 2003; SULLIVAN *et al.*, 1991) et l'oscillométrie d'impulsion (LANDSER *et al.*, 1976). La fonction sinusoïdale (figure 8a) est la fonction la plus simple pouvant composer l'onde de pression oscillatoire entrante servant d'excitation forcée. Comme une seule fréquence contient toute l'énergie du signal entrant, le rapport signal sur bruit et la résolution temporelle sont nettement optimisés (MACLEOD et BIRCH, 2001; NAVAJAS et FARRE, 1999). Ce type de signal est idéal pour examiner facilement les comportements volume-dépendants de la mécanique pulmonaire à travers le cycle respiratoire (PESLIN *et al.*, 1993), ainsi que l'impédance respiratoire à très basse fréquence où le rapport signal sur bruit des signaux multifréquentiels est diminué (FARRE *et al.*, 1997). Les différents signaux multifréquentiels (figure 8b) partagent la caractéristique d'exciter, lors d'un même test, plusieurs fréquences à la fois, facilitant ainsi l'étude de la mécanique pulmonaire sur une grande échelle de fréquence (NAVAJAS et FARRE, 2001). Contrairement à une série de sinusoïdales réalisée successivement sur plusieurs minutes, les signaux multifréquentiels ont l'avantage d'éviter le biais de mesure lié au temps. Ils sont donc idéaux pour évaluer la réponse en fréquence du système respiratoire.

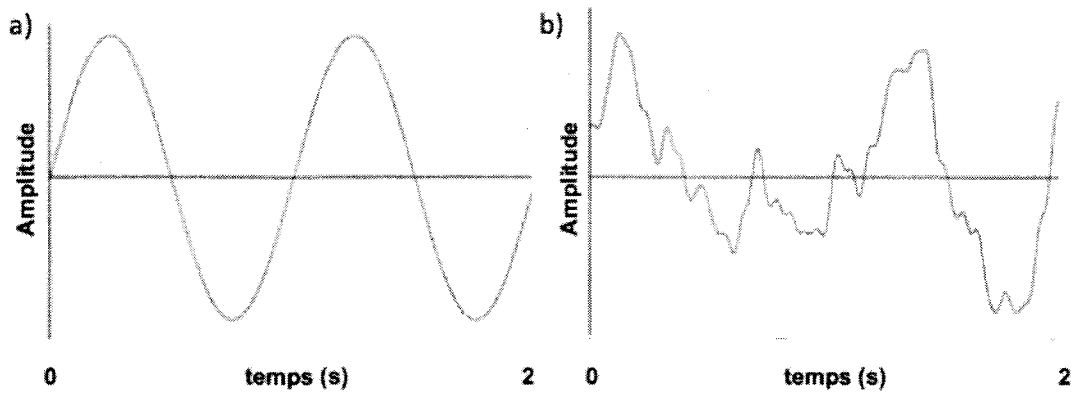


Figure 8 - a) Fonction sinusoïdale (signal monofréquentiel) servant d'excitation oscillatoire forcée. b) Fonction complexe (signal multifréquentiel) ou bruit, composée de plusieurs sinusoïdales de fréquence et d'amplitude différentes.

Les bruits blancs et pseudo-random (figure 8b) sont en fait simplement des signaux d'excitation résultant d'un mélange de plusieurs ondes sinusoïdales de fréquence et d'amplitude différentes (fonction complexe). Dans ces conditions, le système respiratoire répond à toutes les fréquences contenues dans le signal, à l'intérieur d'un spectre de fréquences préalablement défini (*p. ex.* 2 à 48 Hz). La réponse du système à une fréquence discrète est toutefois édulcorée dans toutes les fréquences ayant été excitées par le bruit, et demande donc un filtrage analogique plus complexe afin de conserver un ratio signal sur bruit satisfaisant. L'acceptabilité du ratio est déterminée à l'aide de la fonction de cohérence (γ^2), soit l'équivalent spectral du coefficient de corrélation dans le domaine temporel. Classiquement, la cohérence elle varie entre 0 et 1, où $\gamma^2 = 1$ traduit une cohérence parfaite. Le bruit et les non-linéarités composant l'impédance dérivée de l'analyse spectrale des signaux de pression et de débit enregistrés font descendre la valeur de cohérence (MACLEOD et BIRCH, 2001). Dans un contexte d'étude de la mécanique

pulmonaire, le critère d'acceptabilité est généralement fixé à $\gamma^2 \geq 0,90$ ou $0,95$ (SMITH *et al.*, 2005).

L'analyse et l'interprétation des données sur un spectre de fréquence peuvent se faire suivant deux approches différentes : l'analyse brute de la résistance et de la réactance à des fréquences d'intérêt ou par l'ajustement d'un modèle inverse caractérisant les propriétés mécaniques du poumon sur les données expérimentales recueillies à plusieurs fréquences. Plusieurs modèles existent, tel que le CPM ou le modèle R-I-C traité précédemment dans cet ouvrage. Diverses techniques mathématiques, dont le détail dépasse les objectifs du présent mémoire, permettent de calculer les paramètres G , H , I_{RS} et R_{aw} du modèle (SEBER et WILD, 1989).

En ventilation liquidienne, seul Schmalisch *et coll.* ont, jusqu'à maintenant, utilisé la TOF ainsi qu'un modèle paramétrique (modèle R-I-C) afin de mesurer, représenter et interpréter la mécanique pulmonaire en fonction de la fréquence (SCHMALISCH *et al.*, 2003). Plus précisément, les auteurs ont investigué la mécanique pulmonaire chez les cochons nouveau-nés, soumis à la VLP, en choisissant un spectre de fréquence allant de 4 à 32 Hz. Leurs oscillations forcées ont été générées en utilisant des jets pulsés, un signal multifréquentiel suffisamment puissant pour traverser le compartiment gazeux, puis le compartiment liquidien inhérent à la VLP, en conservant un ratio signal sur bruit satisfaisant (SCHMIDT *et al.*, 1999).

Applications de la technique des oscillations forcées à basse fréquence

Mécanique pulmonaire chez le nouveau-né

Le processus d'alvéolarisation et la croissance dysanaptique des voies aériennes et du parenchyme durant la vie fœtale et les premières années de vie, modifient la contribution du parenchyme et des voies respiratoires à la mécanique pulmonaire (GAPPA *et al.*, 2006). Les voies aériennes offrent relativement une faible résistance par rapport au parenchyme (STOCKS et GODFREY, 1977), mais sont beaucoup plus compliantes que durant l'enfance (MCFAWN et MITCHELL, 1997). De plus, les changements développementaux du parenchyme pulmonaire (PILLOW *et al.*, 2005), la grande compliance de la paroi thoracique (PAPASTAMELOS *et al.*, 1995) et le couplage diminué entre les tissus et les voies respiratoires (PLOPPER *et al.*, 2003) contribuent également à la particularité de la mécanique respiratoire du nouveau-né.

Devant la pluralité des événements marquant le développement du système respiratoire antée et postnatal, plusieurs études portant sur l'impédance respiratoire ont été menées afin d'obtenir une meilleure vision et une meilleure compréhension de la physiologie et pathophysiologie du système respiratoire du nouveau-né. Afin de permettre la réalisation de ces investigations, la TOF basse fréquence a été adaptée dès 1996 (SLY *et al.*, 1996) aux nouveau-nés. Typiquement, une période d'apnée doit par contre être induite au moment du test puisque la faible amplitude des oscillations forcées ne parvient pas à supprimer l'influence des harmoniques de la fréquence respiratoire normale du jeune l'enfant. Lorsque l'enfant respire normalement, une apnée peut être obtenue en provoquant un réflexe d'inflation d'Hering-Breuer (PETAK *et al.*, 1997b; SLY *et al.*, 1996). Il ne s'agit toutefois que d'interrompre la ventilation mécanique lorsque le nouveau-né est

ventilé, sous sédation et curarisé. La ventilation liquidienne totale possède à ce chapitre un net avantage puisque la fréquence respiratoire n'est que d'environ 5-6 respirations minute. Ainsi, les échanges gazeux demeurent efficaces bien que les cycles inspiration-expiration soient suspendus quelques dizaines de secondes. Ce délai supplémentaire pour effectuer des tests de TOF sans induire d'hypoxémie devrait permettre d'obtenir des mesures de meilleure qualité.

La TOF basse fréquence et le CPM ont déjà été utilisés avec succès pour séparer la contribution du parenchyme et des voies respiratoires centrales (HANTOS *et al.*, 2003; PETAK *et al.*, 2003; PILLOW *et al.*, 2005). Le choix d'un spectre de fréquence très bas est essentiel chez le nouveau-né où les phénomènes de fréquence-dépendance sont particulièrement importants (HALL *et al.*, 2000; SLY *et al.*, 1996). Des études de TOF basses fréquences sur des agneaux nouveau-nés ont montré que la principale source de résistance du poumon immature est la viscosité tissulaire et que la technique est sensible aux changements de mécaniques des tissus. Également, des études menées chez la souris, l'agneau, le nouveau-né humain et *in vitro* montrent que l'hystérésivité semble diminuer en fonction du volume pulmonaire (PETAK *et al.*, 1997b; SLY *et al.*, 2003; YUAN *et al.*, 2000) et la raison serait principalement que le collagène deviendrait l'acteur majeur de la mécanique tissulaire à haut volume pulmonaire (PILLOW *et al.*, 2005). L'hystérésivité diminuerait également, chez l'humain, en fonction de la taille postnatale (PILLOW *et al.*, 2005). Qui plus est, les tests de TOF basses fréquences réalisés sur des nouveau-nés indiquent que R_{RS} diminuerait proportionnellement avec la taille, alors que le poids et le sexe n'auraient pas d'incidence (OOSTVEEN *et al.*, 2003), sauf pour une étude isolée où

l'auteur aurait trouvé une différence significative relative au sexe des sujets (DUIVERMAN *et al.*, 1985).

Bronchoconstriction

La TOF basse fréquence est également sensible aux changements d'impédance secondaire à une bronchodilatation (HAYDEN *et al.*, 1998) ou une bronchoconstriction induite par la méthacholine (MCh), notamment chez le jeune enfant (HALL *et al.*, 2001) et chez différents modèles animaux (BATES et LUTCHEN, 2005; BAYAT *et al.*, 2009; KACZKA *et al.*, 2009; PETAK *et al.*, 1997a; THAMRIN *et al.*, 2004). Les effets de la MCh sur les paramètres du CPM dépendent grandement de la voie d'administration du bronchoconstricteur : intraveineux versus inhalé (BAYAT *et al.*, 2009; JONASSON *et al.*, 2009; PETAK *et al.*, 1997a). L'influence de la bronchoconstriction sur les paramètres I_{RS} , G , H , et R_{aw} est primordiale afin de permettre la séparation de la mécanique pulmonaire du parenchyme et des voies respiratoires. Or, beaucoup de résultats confondants apparaissent dans la littérature. Les plus récentes études suggèrent toutefois que l'infusion continue de MCh augmenterait R_{aw} dans une plus grande proportion que G , sans toutefois influencer significativement I_{RS} et H . Par opposition, la MCh en aérosol affecterait davantage la périphérie du poumon et se répercuterait principalement sur les propriétés viscoélastiques du parenchyme (G et H) et, à un moindre degré, sur les voies respiratoires (R_{aw}) (PETAK *et al.*, 1997a; THAMRIN *et al.*, 2004).

Contexte et objectifs d'études

Cette étude s'inscrit dans la phase de développement d'un ventilateur liquidien efficace et sécuritaire, dédié à la VLT néonatale (COSTANTINO *et al.*, 2009). À la lumière des études rapportées ci-dessus, nous savons que :

- 1- La connaissance de la mécanique pulmonaire est essentielle pour i) comprendre la physiologie et la physiopathologie d'un poumon sain ou malade sous ventilation liquidienne totale, ii) optimiser les stratégies de ventilation, iii) prévenir les complications induites par l'usage d'un ventilateur mécanique, iv) suivre l'évolution d'un traitement et v) déterminer le moment idéal pour sevrer un sujet/patient de la ventilation.
- 2- Aucune information relative à l'impédance respiratoire en VLT n'est disponible jusqu'à maintenant et très peu d'études s'intéressant à la mécanique respiratoire dynamique *in vivo* ont été rapportées.
- 3- La TOF basse fréquence constitue une méthode i) sensible pour évaluer la mécanique respiratoire et les changements de celle-ci pouvant survenir durant la ventilation, ii) réalisable sur des sujets incapables de coopérer, iii) validée chez les nouveau-nés et iv) implantable en ventilation liquidienne partielle.
- 4- Le constant-phase model permet de discriminer la mécanique des tissus (G et H) de celle des voies respiratoires (R_{aw} et I_{RS}).

Hypothèses de travail

1. La technique des oscillations forcées peut être implantée en ventilation liquidienne totale en générant des ondes dans le perfluorocarbon.
2. La mécanique tissulaire peut être mesurée à condition d'exploiter un spectre de fréquences très basses puisque secondairement à la présence de liquide dans le

système respiratoire, l'inertance et la résistance des voies aériennes domineront l'élastance et la résistance des tissus.

3. L'analyse des paramètres tissulaires à l'aide du «constant-phase model» peut être menée à très basse fréquence, où la mécanique tissulaire domine le spectre d'impédance respiratoire.

But général de l'étude

À travers cette étude, nous proposons, pour la première fois, d'implanter et de valider la TOF basse fréquence en VLT et, parallèlement, d'évaluer la mécanique respiratoire néonatale sur un modèle d'agneau nouveau-né en ventilation liquidienne totale.

Objectifs spécifiques

- a- Étudier la réponse spectrale du système respiratoire néonatal, donnée par la TOF à basse fréquence, durant la VLT;
- b- Identifier un modèle paramétrique pulmonaire s'appliquant à la mécanique pulmonaire néonatale durant la VLT;
- c- Vérifier la variabilité en fonction du temps de la mécanique pulmonaire durant la VLT;
- d- Vérifier, à l'aide de la TOF basse fréquence, l'occurrence de changements de la mécanique respiratoire en fonction du volume pulmonaire durant la VLT;
- e- Vérifier la sensibilité de la TOF basse fréquence aux changements de résistance et de compliance du système respiratoire durant la VLT.

Article

Avant-propos

L'article intitulé « *Neonatal Tidal Liquid Ventilation : Is Low-Frequency Forced Oscillation Technique Suitable for Respiratory Mechanics Assessment ?* » est intégré dans le présent mémoire à titre de sections *Matériels et méthodes* et *Résultats*. L'auteur du présent mémoire et premier auteur de l'article en question a rédigé la totalité du manuscrit en question, exception faite des éléments ayant trait au traitement analogique du signal et à la modélisation de l'impédance pulmonaire, dans la section « *Materials and Methods* », lesquels ont été rédigés par M. Alexandre Beaulieu, Ing.. De plus, il est juste d'affirmer que ce manuscrit, maintenant soumis au *Journal of Applied Physiology*, reflète fidèlement tous les travaux ayant été réalisés dans le cadre de cette maîtrise.

La publication du présent manuscrit est primordiale pour d'assurer la bonne continuité de ce projet audacieux afin de développer et mettre au point la ventilation liquidienne totale néonatale. Il est essentiel de démontrer que nous avons les outils nécessaires, en l'occurrence la TOF basse fréquence, afin d'évaluer la mécanique pulmonaire et assurer l'optimisation et la sécurité de la VLT telle qu'elle se pratique dans nos laboratoires avec Inolivent 4 (<http://www.eureka.gme.usherb.ca/inolivent/>). La contribution majeure de cette étude sera de permettre le suivi de la mécanique respiratoire au cours de la ventilation liquidienne totale. Dans l'ordre, les auteurs du manuscrit sont :

Dominick Bossé, Alexandre Beaulieu, Olivier Avoine, Philippe Micheau, Jean-Paul Praud et Hervé Walti (directeur de recherche)

Title:

**Neonatal Total Liquid Ventilation: Is Low Frequency Forced Oscillation
Technique Suitable for Respiratory Mechanics Assessment?**

Author list:

Dominick Bossé (1)
Alexandre Beaulieu (2)
Olivier Avoine (1)
Philippe Micheau (2)
Jean-Paul Praud (1, 3)
Hervé Walti (1, 3)

Affiliations

- (1) Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université de Sherbrooke,
Département de Pédiatrie.
- (2) Faculté de Génie, Université de Sherbrooke, Département de Génie Mécanique.
- (3) Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université de Sherbrooke,
Département de Physiologie et de Biophysique, Sherbrooke, Québec, Canada.

Running head:

Respiratory Mechanics in Total Liquid Ventilation

Contact information

ABSTRACT

Background. This study aimed to implement low-frequency forced oscillation technique (LFFOT) in neonatal total liquid ventilation (TLV) and to provide the first insight into respiratory impedance under this new modality of ventilation. *Method.* Thirteen newborn lambs weighing 2.5 ± 0.4 kg (mean \pm SD) were premedicated, intubated, anesthetized, and then placed under TLV using a specially-design liquid ventilator and a perfluorocarbon. The respiratory mechanics measurements protocol was started immediately after TLV initiation. Three blocks of measurements were first performed: one during initial respiratory system adaptation to TLV, followed by two others series during steady state conditions. Lambs were then divided into two groups prior to undergoing another three blocks of measurements: the first group received a 10-min i.v. infusion of salbutamol ($1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) after continuous infusion of methacholine ($9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) while the second group of lambs were chest-strapped. Respiratory impedance was measured using serial single-frequency tests at frequencies ranging between 0.05-2 Hz and then fitted with a constant-phase model. 0.2 Hz harmonic test signals were also launched every ten minutes throughout the measurement protocol. *Results.* Airway resistance and inertance were starkly increased in TLV compared to gas ventilation with a resonant frequency ≤ 1.2 Hz. 0.2 Hz resistance and reactance were sensitive to bronchoconstriction and dilation as well as during compliance reduction. *Conclusions.* We report successful implementation of LFFOT to neonatal total liquid ventilation and present the first insight into respiratory impedance under this new modality of ventilation. We show that LFFOT is an effective tool to track respiratory

mechanics under TLV. *Key Words:* Respiratory impedance; Perfluorocarbons;
Mechanical ventilation; Sheep; Methacholine

INTRODUCTION

The advent of neonatal liquid assisted ventilation (LAV) has concurred with global efforts to perfect strategies of ventilation improving the morbidity and mortality of several clinical conditions such as meconium aspiration and infant respiratory distress syndrome, while minimizing ventilator induced injuries. To date, two type of LAV have been used: partial liquid ventilation (PLV) (10) and total liquid ventilation (TLV) (59, 60). The former consists in partly filling the lungs with a liquid, usually a perfluorocarbon (PFC), while a conventional gas ventilator allows gas exchanges. In contrast, during TLV, lungs are completely filled with PFC and a dedicated liquid ventilator (38) ensures the oxygenation of the fluid and the renewal of a tidal volume of liquid. TLV appears to be superior to VLP (48, 60) and offers many advantages over conventional mechanical ventilation. Among others, TLV has anti-inflammatory properties (40, 47, 51, 53), recruits atelectatic zones of the lung (57), homogenizes ventilation (60) and pulmonary blood flow distribution (21), and reduces inflation pressure by increasing lung compliance (60). Thus, TLV improves blood oxygenation and reduces occurrence of baro-/volutrauma (13, 60). Moreover, tidal volumes of liquid allow meconium, exudate, and mucus removal and filtering (58) while ensuring adequate ventilation.

A total liquid ventilator must resemble other conventional ventilators except that it must be able to conduct ventilation with a perfluorocarbon fluid (6). Various types of liquid ventilators have been developed for conducting animal experiments (2, 19, 20, 27), however our fourth prototype developed at the Université de Sherbrooke for experimental research on animal models of newborns (Inolivent-4) includes the latest up-to-date devices, findings and control algorithms. *In vivo* experimental results with this prototype

have demonstrated its efficiency in maintaining adequate gas exchange, normal acid-base equilibrium and greater minute ventilation whilst nearing flow limits (37).

As during conventional mechanical ventilation, knowledge of the respiratory mechanics during TLV is of great interest since it affords valuable insight into the lung state as well as into underlying disease pathophysiology. Similarly, knowledge of the respiratory mechanics helps clinicians to optimize ventilation, follow treatment progression, plan timely weaning, and prevent iatrogenic injuries (14, 28, 35). The low-frequency forced oscillation technique (LFFOT) (45) appears particularly well suited for this purpose. Readers are referred to review articles for a complete understanding of the technique (11, 24, 26). Briefly, LFFOT is a non-invasive technique to measure respiratory impedance (Z_{RS}), from which mechanical properties of the overall respiratory system (resistance, elastance, and inertance) can be derived. Interestingly, this technique also enables the use of parametric models to discriminate the contribution of both tissues and airways to respiratory mechanics (12, 15, 33). Furthermore, it appears to be more sensitive to subtle mechanical changes than other lung function testing (44) and has already been used successfully in human infants (5, 29, 33, 45) and a preterm ovine model (31, 32), as well as during bronchoprovocation challenges (4, 16). Finally, since it does not require active collaboration of the patient, LFFOT can be easily performed during mechanical ventilation, especially under general anesthesia and curarization (8, 25).

However, unlike conventional mechanical ventilation, there is so far only scarce information relative to dynamic respiratory mechanics during TLV (1, 20, 57). In the present study, we implement for the first time LFFOT to a total liquid ventilator and test

whether this technique enables reliable respiratory mechanics characterization during neonatal total liquid ventilation. For this purpose, we used healthy newborn lambs under steady state ventilation conditions and assessed LFFOT responsiveness to changes in respiratory mechanics using methacholine (MCh) and salbutamol infusion as well as chest bandage.

GLOSSARY

CPM	Constant-phase model
f	Frequency (Hz)
f_{res}	Resonant frequency (Hz)
FRF_1	Frequency-response complex function (cmH ₂ O / ml)
G	Tissue damping (cmH ₂ O·s / ml at 1 rad/s)
\hat{G}_{XY}	Cross-spectral density function estimate between X and Y
H	Tissue elastance (cmH ₂ O·s / ml at 1 rad/s)
$\text{Im}(Z_{RS})$	Imaginary part of respiratory system impedance (cmH ₂ O·s / ml)
I_{RS}	Respiratory system inertance (cmH ₂ O·s ² / ml)
j	Imaginary unit ($\sqrt{-1}$)
LFFOT	Low frequency forced oscillation technique
MCh	Methacholine
P	Indicates pressure signal (subscripts)
P_{aw}	Airway pressure (cmH ₂ O)
PEEP	Positive end-expiratory pressure (cmH ₂ O)
PEEP _{ref}	Reference positive end-expiratory pressure (cmH ₂ O)
PFC	Perfluorocarbon fluid
R_{aw}	Airway resistance (cmH ₂ O·s / ml)

$\text{Re}(Z_{RS})$	Real part of respiratory system impedance (cmH ₂ O·s / ml)
RN	random noise
R_{RS}	Respiratory system resistance (cmH ₂ O·s / ml)
TLV	Total liquid ventilation
V	Indicates volume signal (subscripts)
V_{pump}	Volume measured at the piston pump (ml)
X_{RS}	Respiratory system reactance (cmH ₂ O·s / ml)
Z_{RS}	Respiratory system impedance (cmH ₂ O·s / ml)
Z_{total}	Total impedance (respiratory system + ventilator components) (cmH ₂ O·s / ml)
γ^2	Coherence function
η	Tissue hysteresivity = G / H
ω	Angular frequency (rad/s)

MATERIALS AND METHODS

Experimentation was performed in accordance with the Canadian Council on Animal Care guidelines for the care and use of laboratory animals and was approved by our institutional Ethics Committee for Animal Care and Experimentation.

Animal Preparation

Thirteen term and healthy newborn lambs (six females and seven males) weighing on average 2.5 ± 0.4 kg (SD) and < 5 days of age (see table 1 for lamb characteristics), were premedicated with intramuscular injections of ketamine (10 mg/kg), atropine (0.1 mg/kg) and midazolam (0.1 mg/kg) together with antibiotics (0.05 mg/kg duplocillin and 5 mg/kg

gentamicin). Lambs were secured in supine position on an open cot equipped with a warming carpet and a radiant heater to maintain their central temperature at 39.5 ± 0.5 °C throughout the experiment. Pressure-regulated volume-control ventilation was initiated (Servo 300 ventilator, Siemens-Elcoma AB, Solna, Sweden) following orotracheal intubation performed using a 5.5 G cuffed endotracheal tube (Mallinckrodt, St. Louis (MO) USA). Ventilation settings were adjusted as follows: 55 breaths/min with an inspiratory:expiratory ratio = 1:2; tidal volume = 10 ml/kg; positive end expiratory pressure (PEEP) = 4 cm H₂O and fraction of inspired oxygen = 1.0. Oxygen saturation was monitored using a pulse oximeter probe placed on the base of the tail (Radical, Masimo, Irvine (CA), USA) and heart rate was recorded using a Hewlett-Packard cardio respiratory monitor (model HP78342A, Palo Alto (CA), USA). Anesthesia was induced with one intraperitoneal loading dose of thiopental (20 mg/kg) and maintained throughout the experiment with continuous intravenous (i.v.) infusion of 2 mg/kg/h through cannulation of the left jugular vein (6Fr catheter, Edwards LifeSciences, Irvine (CA), USA). Complete paralysis was achieved with i.v. administration of vecuronium bromide (0.1 mg/kg) every two hours and continuous jugular infusion of 5% dextrose was given at 4 ml/kg/h. The right jugular vein was cannulated in turn (6Fr catheter, Edwards LifeSciences, Irvine (CA), USA) and irrigated with 8 ml/h of saline solution to provide eventual i.v. access for methacholine and salbutamol delivery during the respiratory mechanics measurement protocol. A 3Fr 7-cm catheter (PV2013L07, PiCCO catheter, Pulsion Medical System, Munich, Germany) was positioned into the femoral artery using a cut-down procedure for continuous monitoring of blood temperature and selected hemodynamic parameters, namely, mean arterial, systolic, and diastolic pressures, and

heart rate. The catheter also provided access for arterial blood gas sampling. Finally, a 3-F catheter-tip pressure transducer (SPR-524, Millar Instruments inc., Houston (TX), USA) was inserted through the mouth and positioned into the esophagus for esophageal pressure monitoring.

Table 1. Lamb characteristics

Lambs	Groups	Sex	Weight (kg)
1	Chest-strapped	M	2.85
2*	Chest-strapped	M	2.50
3	Chest-strapped	F	2.06
4	Chest-strapped	M	1.90
5	Chest-strapped	F	2.34
11	Chest-strapped	F	3.09
13**	Chest-strapped	F	2.45
6*	MCh/Salbutamol	M	3.04
7	MCh/Salbutamol	F	2.54
8	MCh/Salbutamol	F	2.00
9	MCh/Salbutamol	M	2.10
10	MCh/Salbutamol	M	2.06
12	MCh/Salbutamol	M	3.01

Table depicting sex and weight distribution within both groups. * indicates that the lambs were not considered in the results since lamb 2 had perfluorothorax and lamb 6 had idiopathic hemothorax (prior to total liquid ventilation initiation). ** Impedance of chest-strapped lamb 13 was not counted due to a loosening of the bandage during the experiment. M, male ; F, female ; MCh, Methacholine

Study design

Total liquid ventilation. Lambs were allowed 20 minutes for surgical recovery and then gradually shifted from conventional mechanical ventilation to a volume-controlled pressure-limited total liquid ventilation using our specially-designed ventilator (37). Transition was made as quickly as possible using 10 ml aliquots of warmed (39°C), preoxygenated perfluorocarbon (perfluorodecalin, F2 Chemical, Lancashire, UK) and by taking care to increase gas-ventilator PEEP from 4 to 7 cm H₂O. Aliquots were sequentially instilled using the filling sequence of the TLV ventilator, through the side port of the liquid ventilator-connecting piece (39). Total number of PFC aliquots was adjusted to achieve lamb calculated functional residual capacity (25 ml/kg). Gas

ventilation was then interrupted and total liquid ventilation was performed at the following initial ventilator settings: pressure-regulated volume control mode, 5.6 breaths/min with an inspiration/expiration ratio = 1/3; end-inspiratory and end-expiratory pause = 0.5 second; tidal volume = 28 ml/kg; PEEP_{ref} = 5 cmH₂O and fraction of inspired oxygen at 1.0. Inspiration was controlled in volume while expiration was controlled in pressure; both were pressure limited and time cycled (37).

Additional experimental interventions. Depending arterial dioxide pressure, sodium bicarbonate or tromethamine was used to maintain pH > 7.25. Infusion of crystalloids (bolus of 10 ml/kg lactated Ringer's solution) or vasopressor (dopamine 5 - 20 µg/kg/min) was used as needed to maintain a mean arterial pressure ≥ 50 mmHg. The rate of i.v. dextrose infusion was adjusted to maintain glucose blood level at 40-100 mg/dl. Once the protocol completed, the lambs were euthanized with a lethal dose of pentobarbital (60 mg/kg) and the lung and thoracic cavity carefully inspected for evidence of perfluorothorax or gross abnormalities.

LFFOT equipment. Our total liquid ventilator prototype (37) was used to generate volumetric oscillations and record pressure and volume signals at specified expiratory or inspiratory pauses. Airway pressure was measured using a stainless steel capillary tube inserted in the endotracheal tube such that static pressure was measured perpendicularly to flow, approximately 1 cm before its distal end. The catheter was connected to the pressure sensor (Model 1620, Measurement Specialties Inc, Hampton (VA), USA) with 30-cm long perfusion flexible tubing. The sensor was calibrated *in vitro* using a 1 m high water column, with a precision of ±1% and 1.2 kHz bandwidth. Volumetric excitation signals

were generated using the ventilator expiratory piston pump while a linear position sensor (CS-250-AD, MTS Sensors, Cary (NC), USA) measured piston displacement, and hence the volume of PFC in the pump, with a precision of ± 0.15 ml and an available bandwidth over 2 kHz. Flow spectra were obtained from Fourier analysis of the position sensor signals as detailed below in the signal-processing section. However, the flexible ventilator tubing adds a resonant behavior to the system and the pressure sensor tubing adds a time delay, which must be measured and compensated for in order to retrieve the respiratory impedance Z_{RS} from the total impedance of the experimental system (impedance of the respiratory system + ventilator tubing) Z_{total} .

Respiratory mechanics measurement protocol. Respiratory mechanics measurements were initiated immediately upon achieving predetermined ventilator settings and divided in six identical blocks (B) (*figure 1*). While the first block was performed immediately after onset of TLV in order to monitor initial adaptation of the respiratory system to TLV, the next two blocks were performed to characterize TLV steady state. These first series of measurements were conducted similarly on every lamb whereas the last three blocks were used to assess LFFOT sensibility to changes in respiratory mechanics using either intravenous MCh followed by salbutamol or chest strapping (*detailed below*).

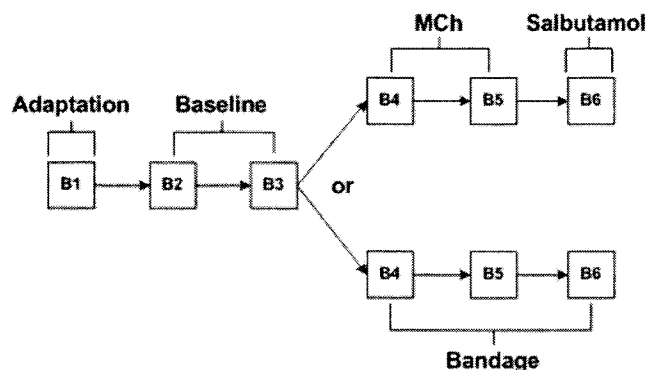


Figure 1 - Sequential arrangement of the six blocks (B) of measurements over time. Each block was comprised of a complete frequency spectrum. Following performance of B1 (adaptation) and B2 and B3 (baseline) in every lamb at the beginning of the experiment, lambs were separated in two groups: one group receiving methacholine (MCh) for two blocks (B4 and B5) followed by salbutamol (B6) and second group in which lambs were chest-strapped (B4 to B6).

All experimental blocks were started and ended with one random noise signal test for respiratory mechanics assessment between 2 and 4 Hz. Single-frequency signals (7) were launched after the first random noise (23) and over a narrow spectrum of 0.05 to 2 Hz inclusively, beginning with oscillations at 2 Hz and decreasing up to 0.05 Hz. Tests were interspaced every 0.2 Hz between 2 and 1 Hz and every 0.1 Hz between 1 and 0.1 Hz with a test 0.05 Hz in order to closely characterize low frequency respiratory system impedance. All oscillations were performed at a fixed flow amplitude of 7.5 ml/s, except for the 0.05 Hz sine wave, in which amplitude was set at 5 ml/s in order to avoid airway collapse and other nonlinearities associated with high volumetric oscillation amplitude.

Forced oscillations were performed during an apnea lasting 30 seconds except for the 0.05 Hz sinusoidal, which necessitated 45 seconds of apnea to lower the influence of the transients on the spectra. All random noise and single-frequency signals were launched in pairs and at two different lung volumes: the first at end-expiration, the other at end-inspiration. Lambs were allowed a minimum of 30 seconds between each pair of tests in order to maintain arterial carbon dioxide pressure within the normal range. Pauses were

extended as needed to keep oxygen saturation $\geq 95\%$. Depending on lamb tolerance to apnea, each block lasted between 60 and 90 minutes. 0.2 Hz single-frequency tests were scattered over the entire experiment (every 10-12 minutes) and used to assess LFFOT and short time variability respiratory system mechanics independently of frequency. Arterial blood gas analysis was performed after each ten-minute break between the five first blocks of measurements for ventilation recovery. Lambs were euthanized immediately after the sixth block.

LFFOT sensitivity to respiratory mechanics alterations was evaluated after the third block of measurements. Lambs were therefore divided in two groups. Sensitivity to compliance reduction was assessed in one group by gently wrapping the lambs' chest using a 10-cm wide medical elastic adhesive bandage (Elastoplast, BSN medical Ltd, Brierfield, UK). LFFOT performance in tracking resistance changes was assessed in another group in two steps. Two blocks of measurement (B4 & B5) were first performed during methacholine-induced rise of respiratory resistance. Continuous infusion of MCh was started at $6\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ while special attention was paid to prevent methacholine-induced decline of mean systemic arterial pressure (54) below 50 mmHg. Dosage was then raised to $9\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ after hemodynamic stabilization. Respiratory mechanics measurements began 10 minutes after ventilator peak pressure reached plateau. Then, a last block of measurements (B6) was carried out after 10-minute i.v. infusion of salbutamol ($1.5\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) to assess whether bronchodilation can be tracked by LFFOT.

Signal processing. The signal processing methodology followed a typical Welch's overlapped segmented average frequency analysis procedure (56). Pressure and volume signals were digitized (PCI-DAS1602/16, Measurement Computing, Norton (MA), USA (16 bits resolution, 2 kHz sampling rate)), then digitally low-pass filtered (6th order Butterworth, -3dB cutoff at 10 Hz) and downsampled at 50 Hz for recording. Each recorded test was then divided into overlapping segments (20 s for single-frequency signal, 10 s for noise, 67% overlap) and Hanning windowed. The frequency-response function estimate $FRF_1(f)$, i.e. the transfer function between pump volume and airway pressure, was computed using

$$FRF_1(f) = \frac{\hat{G}_{VP}(f)}{\hat{G}_{VV}(f)} \quad (1)$$

where $\hat{G}_{VP}(f)$ is the averaged cross-spectral density function between airway pressure P_{aw} and pump volume V_{pump} and $\hat{G}_{VV}(f)$ is the averaged autospectral density function of V_{pump} . Since flow is the derivative of volume with respect to time, the total impedance of the respiratory system and the ventilator tubing system, $Z_{total}(f)$, is given by

$$Z_{total}(f) = \frac{P_{aw}(f)}{\dot{V}_{pump}(f)} = \frac{1}{j2\pi f} FRF_1(f) \quad (2)$$

with $j = \sqrt{-1}$ being the imaginary unit.

Finally, coherence function (γ^2) was computed from the spectral analysis of pressure and flow signals.

$$\gamma^2(f) = \frac{\left(\hat{G}_{vp}(f)\right)^2}{\hat{G}_{vw}(f) \cdot \hat{G}_{rp}(f)} \quad (3)$$

A value of $\gamma^2 \geq 0.95$ was used as the criterion for test acceptance (46). This overall process is very similar to typical forced oscillation technique analysis (34).

Parametric identification. Similar blocks of measurements (*see figure 1*) were ensemble averaged when possible and a seven-parameter inverse model was fitted to the average spectrum to improve fitting performance. Hence, prechallenge blocks were grouped (B2 & B3) as well as blocks performed during MCh infusion (B4 & B5) and on chest-strapped lambs (B4, B5, & B6). The complete system inverse model for which parameters needed to be identified consisted of the four-parameter constant-phase model (CPM) (18) (*equation 4*), and a three-parameter linear transfer function representing ventilator flexible tubing dynamics. The latter was represented by an underdamped oscillation of natural pulsation ω_n and damping factor ζ (36), and a time delay d associated with pressure wave propagation in all flexible tubing (55). The seven parameters were identified by a nonlinear weighted least squares error minimization routine (43), The Matlab's lsqnonlin function (The MathWorks, Natick (MA), USA), using experimental total impedance from equation 2. While ω_n , ζ , and d gave no physiological information, their estimation was necessary for ventilator dynamics compensation and respiratory impedance $Z_{RS}(j\omega)$ estimation (*figure 2*).

$$Z_{RS}(j\omega) = R_{aw} + I_{RS} + \frac{G - jH}{\omega^\alpha} \quad (4)$$

where $j\omega$ symbolizes the complex number : j being the imaginary unit and ω the angular frequency. R_{aw} is the airway resistance, I_{RS} the respiratory system inertance, G the tissue damping, H the tissue elastance and $\alpha = (2/\pi) \cdot \arctan(G/H)$. The real part of the

respiratory impedance $\text{Re}(Z_{RS})$ is also called the respiratory system resistance (R_{RS}), and comprises airway resistance and tissue damping parameters. Respiratory system inertance and tissue elastance form respiratory system reactance (X_{RS}) which is related to the imaginary part of the impedance $\text{Im}(Z_{RS})$ by $\text{Im}(Z_{RS}) = jX_{RS}$. Graphically, G refers to the frequency-dependent pattern on R_{RS} curve and R_{aw} to its mainly frequency-independent part. H mainly influences X_{RS} at low frequencies, whereas I_{RS} determines its shape for higher f . The discrete frequency that graphically discriminates H and I_{RS} contributions is where $X_{RS} = 0$, and is called the resonant frequency (f_{res}) (figure 2b). Hysteresivity was calculated as the ratio between tissue damping and elastance : $\eta = G / H$ (9).

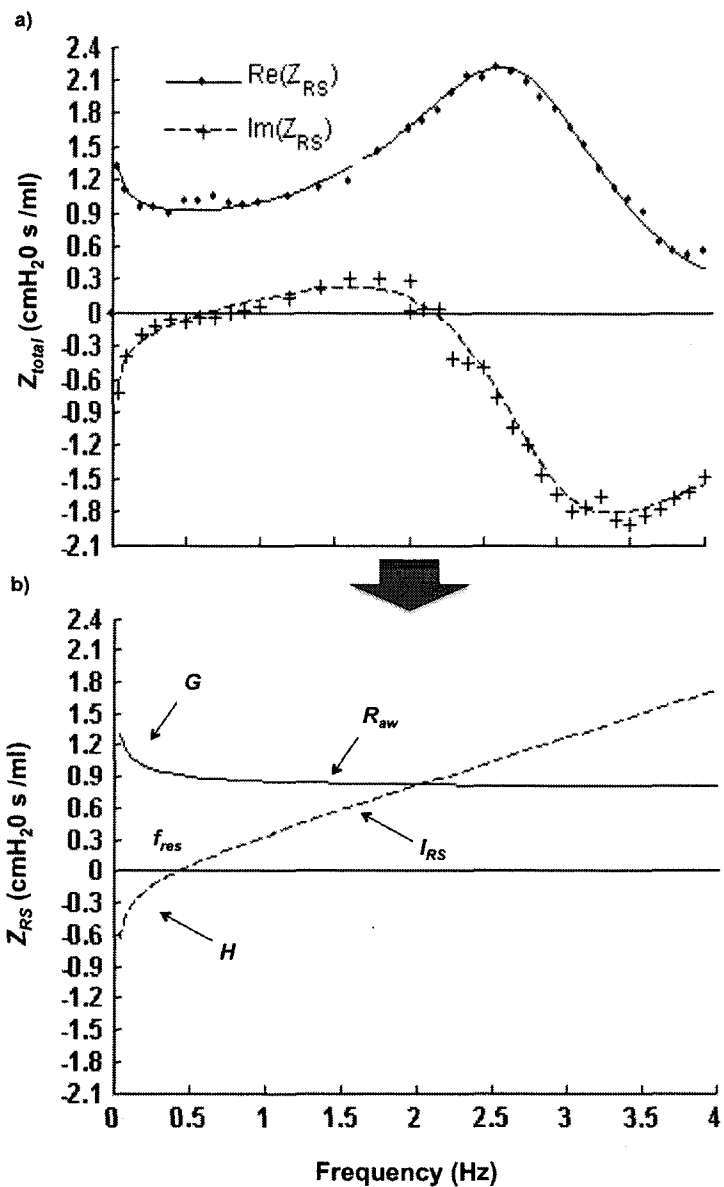


Figure 2 – a) shows typical experimental total impedance (Z_{total}) distribution over frequency with the line representing the seven-parameter inverse model fit on the data. b) shows the respiratory system impedance (Z_{RS}) spectrum, given by the constant-phase model fit, after retrieval from the Z_{total} . Dashed lines and crosses represent the imaginary part of impedance $\text{Im}(Z_{RS})$; solid lines and dots represent the real part of impedance $\text{Re}(Z_{RS})$. Constant-phase model parameters are graphically represented with G , the tissue damping; R_{aw} , airway resistance, and H , the elastance separated from I_{RS} , the respiratory system inductance by f_{res} , the resonant frequency.

Statistical Methods. Statistical analysis was performed using the SPSS statistics software v16.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL). Respiratory mechanics parameter differences between blocks and between respiratory volumes were computed using

Wilcoxon tests. All data are presented as median \pm interquartile range (IQR) and statistical significance was assumed at $p \leq 0.05$.

RESULTS

LFFOT implementation in TLV. LFFOT implementation to our total liquid ventilator *Inolivent-4* was straightforward and allowed easy measurement of Z_{RS} in healthy newborn lambs. Ventilator piston pump forced oscillations enabled reliable assessment of total system mechanics using single-frequency signal as well as random noise. Respiratory system impedance was measured at very low frequency ($f \leq 2$ Hz) using single-frequency testing while impedance of ventilator flexible tubing was dominant over 2 Hz and measured by random noise. For the sake of simplicity, the reader is referred to table 2 for results concerning 0.2 Hz single-frequency resistance and reactance ($RRS_{0.2}$ and $XRS_{0.2}$) and to table 3 for CPM-derived parameter estimations (R_{aw} , I_{RS} , G , H) throughout the text.

Variability. Mean short-term intra-individual variability that mirrored both the variation in the respiratory resistance over time and the variability of LFFOT was computed using $RRS_{0.2}$. Interestingly, the coefficient of variation was always lower at end-inspiration than at end- expiration, such that steady state values obtained during baseline were 12.4 and 18.5% respectively (*table 2*). The variability was also higher immediately after TLV initiation (21%) and lower after salbutamol-induced bronchodilation (7%), when the resistive part of impedance was lower. Intra-individual variability was otherwise maintained within 10 – 15 % at end-inspiration and within 16 – 23 % at end-expiration.

TABLE 2. RESISTANCE AND REACTANCE OF THE RESPIRATORY SYSTEM AS MEASURED USING A 0.2 HZ SINGLE-FREQUENCY SIGNAL

	End-inspiration					End-expiration				
	RRS _{0.2}		XRS _{0.2}		CV %	RRS _{0.2}		XRS _{0.2}		CV %
	Median	IQR (cmH ₂ O s/ml)	Median	IQR		Median	IQR (cmH ₂ O s/ml)	Median	IQR	
Adapt.	0.75 ^{††}	± 0.39	-0.21 [†]	± 0.28	20.7	0.87 [†]	± 0.60	-0.23	± 0.12	20.7
BL	0.60	± 0.40	-0.17	± 0.14	12.4	0.62	± 0.42	-0.21	± 0.15	18.5
MCh	0.93 ^{††}	± 0.21	-0.28	± 0.22	11.4	1.26 [†]	± 0.43	-0.26 [†]	± 0.33	16.4
Salbut.	0.43 ^{††}	± 0.17	-0.15 [†]	± 0.11	6.5	0.66	± 0.19	-0.17	± 0.23	6.9
Bandage	0.56 [*]	± 0.39	-0.21 [*]	± 0.08	15.5	0.74 [†]	± 0.53	-0.43 [†]	± 0.29	22.6

Table illustrating group median respiratory system resistance ($RRS_{0.2}$) and reactance ($XRS_{0.2}$) at 0.2 Hz for each experimental block with their respective interquartile range (IQR). Coefficient of variation (CV) provides an insight into mean intra-individual variability within blocks and was computed using $RRS_{0.2}$. Measurements were been performed : during initial respiratory system adaptation to total liquid ventilation (Adapt.), during baseline steady state conditions (BL), during continuous methacholine infusion (MCh), after a 10-minutes salbutamol infusion (Salbut.), and while lambs were chest-strapped (Bandage) [†] denotes group median of an experimental block statistically different from that of BL while ^{*} represents end-inspiration values are statistically different from end-expiration values. $p \leq 0.05$

Constant-phase model. Once the ventilator flexible tubing impedance was retrieved from Z_{total} , CPM was used to fit experimental Z_{RS} . During baseline conditions (figure 3), the frequency-independent part of the $Re(Z_{RS})$ curve, associated with airways resistance, was within 0.3 and 1.2 cmH₂O·s/ml and preceded by a short frequency-dependent segment related to tissue damping. Note that the pattern of the R_{RS} curves was very similar amongst lambs. Conversely, there appeared to be two different patterns of X_{RS} curves: one with a steep increase in reactance with frequency and the other with a more gradual increase in reactance and a right shift of f_{res} . Furthermore, there was a significant inverse Pearson correlation between the lamb weight and f_{res} , with end-inspiratory $r = -0.634$ ($p = 0.018$) and end-expiratory $r = -0.541$ ($p = 0.043$). I_{RS} also correlated with weight at both respiratory volumes: ($r = 0.627$, $p = 0.019$) and ($r = 0.619$, $p = 0.021$) at end-inspiration and end-expiration respectively. Correlation between R_{RS} and weight did not otherwise reach statistical significance.

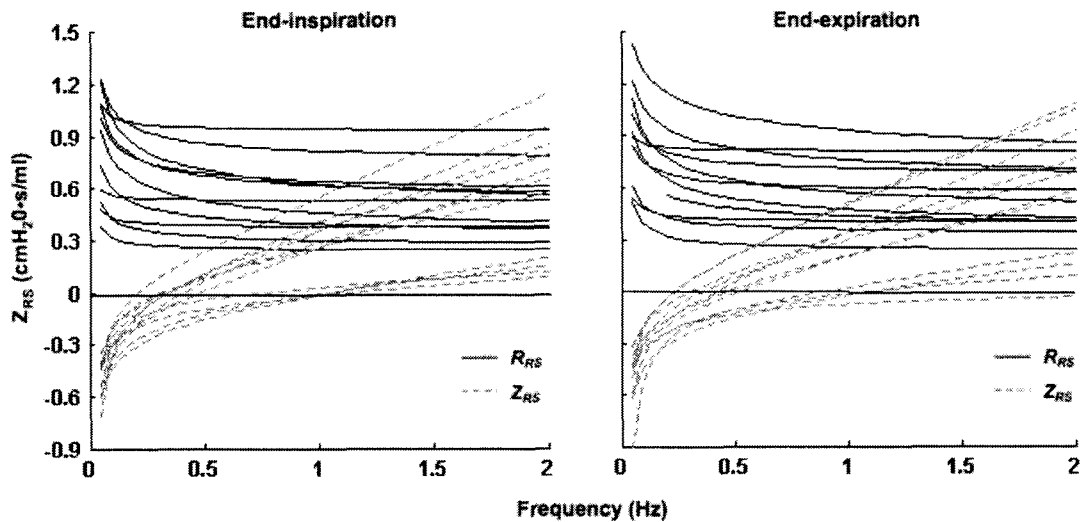


Figure 3 – End-inspiration (left) and end-expiration (right) respiratory impedance (Z_{RS}) curves of lambs at baseline conditions ($n = 11$). R_{RS} , respiratory system resistance; X_{RS} , respiratory system reactance. The zero crossing point on the reactance curves represents the resonant frequency.

Continuous intravenous infusion of methacholine. An example of impedance spectra measured pre- and post-methacholine challenge is presented in figure 4a and 4b. Plots show vertical shift of R_{RS} at both respiratory volumes, consistent with an increase in airway resistance. Likewise, $RRS_{0.2}$ was statistically higher during MCh infusion (table 2), although absolute values of CPM-derived resistive parameters (R_{aw} and G) failed to show a significant increase (table 3). Finally, $XRS_{0.2}$ was significantly decreased at end-expiration. Note that conversely to the R_{RS} curve, graphical modulations of X_{RS} were quite variable among lambs and therefore no conclusion could therefore be drawn: if elastance appeared right shifted (at frequencies close to zero) owing to MCh infusion, steepness of the curve of reactance however was not consistent among lambs.

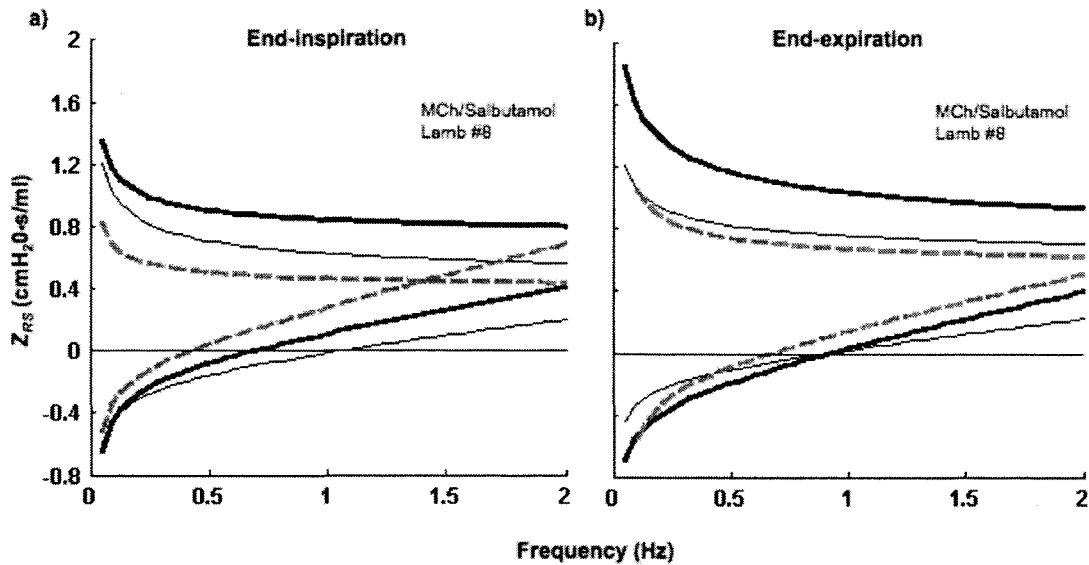


Figure 4 – Plots exemplifying typical changes (in one lamb) in respiratory system impedance (Z_{RS}) during continuous infusion of methacholine (MCh) (dark black lines) and after a 10-minutes infusion of salbutamol (dashed grey lines) as compared to baseline conditions Z_{RS} conditions (thin dark lines) at both end-inspiration (left) and end-expiration (right) volumes.

Intravenous infusion of salbutamol. Again, figure 4a shows a clear downward shift of the X_{RS} curve after salbutamol infusion as compared to the resistance plateau during methacholine infusion and before challenge. This difference was however substantially reduced at end-expiration (*figure 4b*) compared to end-inspiration. Similarly, both $RRS_{0.2}$ and $XRS_{0.2}$ decreased significantly at end-inspiration but not at end-expiration volume, a finding that concurs with the plots. CPM parameters failed to report a significant decrease in R_{aw} and G compared to baseline.

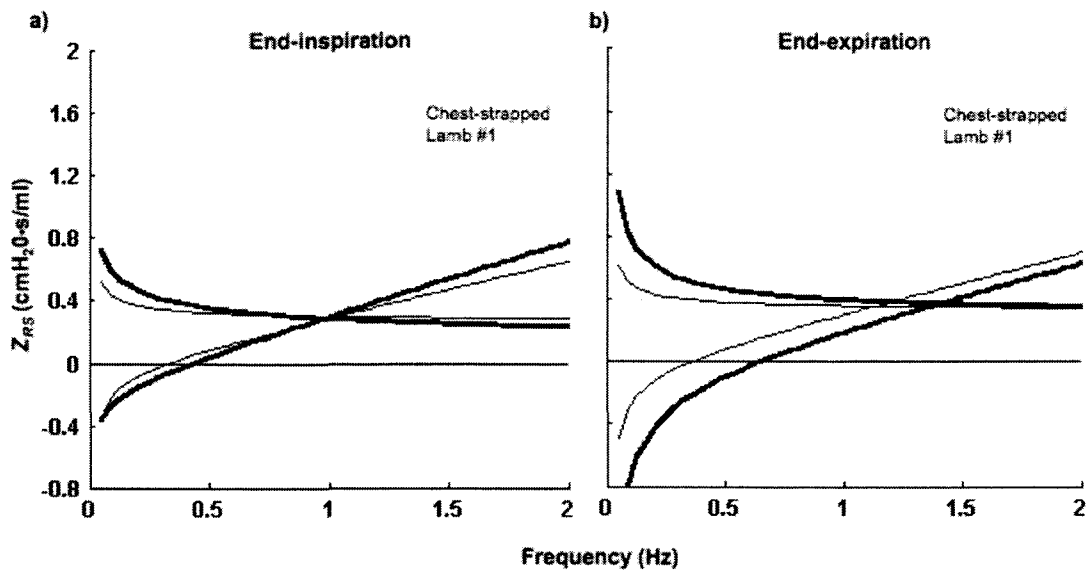


Figure 5 – Plots exemplifying typical changes in respiratory system impedance (Z_{RS}) following chest strapping of one lamb at both end-inspiration (left) and end-expiration (right) volumes. Thin line: Z_{RS} at baseline conditions; Dark line: Z_{RS} on chest-strapped lamb.

Chest-strapping. Respiratory impedance of lambs with a bandage strapped around their chest shows graphically revealed an increase in frequency-dependence of R_{RS} at low frequencies (*figure 5a and b*) and a right shift of the X_{RS} curve, consistent with a higher elastance (lower compliance). The later was more convincing at end-expiration (*figure 5b*) than at end-inspiration. $X_{RS0.2}$ was significantly lower at end-expiration as compared to baseline, but no change in $R_{RS0.2}$ was found at either volumes. CPM tissue parameters G and H were significantly higher than that observed during baseline at end-expiration volume, while only H was significantly increased at end-inspiration. $R_{RS0.2}$ and $X_{RS0.2}$, as G and H , were however all statistically different at end-inspiration as compared to end-expiration.

TABLE 3. LOW FREQUENCY FORCED OSCILLATION TECHNIQUE RESPIRATORY MECHANICS DURING NEONATAL TOTAL LIQUID VENTILATION

	<u>BASELINE</u>		<u>CHALLENGES</u>	
	End-inspiration	End-expiration	End-inspiration	End-expiration
	Baseline (n = 11)		Adaptation (n = 11)	
R_{aw} (cmH ₂ O s/ml)	0.37 ± 0.27	0.40 ± 0.23	0.40 ± 0.35	0.47 ± 0.62
I_{RS} (cmH ₂ O s ² /ml)	0.06 ± 0.05	0.06 ± 0.06	0.05 ± 0.07*	0.04 ± 0.06
G (cmH ₂ O /ml)	0.25 ± 0.28	0.17 ± 0.33	0.15 ± 0.22	0.18 ± 0.30
H (cmH ₂ O /ml)	0.25 ± 0.14	0.28 ± 0.11	0.26 ± 0.23	0.31 ± 0.15
η	0.80 ± 0.90	0.85 ± 1.15	0.61 ± 0.60	0.62 ± 1.52
	Baseline (n = 5)		Methacholine (n = 5)	
R_{aw} (cmH ₂ O s/ml)	0.49 ± 0.23	0.40 ± 0.19	0.64 ± 0.41	0.53 ± 0.41
I_{RS} (cmH ₂ O s ² /ml)	0.07 ± 0.06	0.06 ± 0.06	0.04 ± 0.07	0.05 ± 0.07
G (cmH ₂ O /ml)	0.34 ± 0.35	0.44 ± 0.33	0.36 ± 0.54	0.74 ± 0.88
H (cmH ₂ O /ml)	0.30 ± 0.15	0.29 ± 0.10	0.34 ± 0.16	0.34 ± 0.37
η	1.15 ± 0.93	1.46 ± 1.22	0.98 ± 1.94	1.85 ± 0.88
	Baseline (n = 5)		Salbutamol (n = 5)	
R_{aw} (cmH ₂ O s/ml)	0.49 ± 0.23	0.40 ± 0.19	0.30 ± 0.26	0.34 ± 0.34
I_{RS} (cmH ₂ O s ² /ml)	0.07 ± 0.06	0.06 ± 0.06	0.06 ± 0.05	0.03 ± 0.04
G (cmH ₂ O /ml)	0.34 ± 0.35	0.44 ± 0.33	0.09 ± 0.30* [‡]	0.30 ± 0.35 [‡]
H (cmH ₂ O /ml)	0.30 ± 0.15	0.29 ± 0.10	0.21 ± 0.07 [‡]	0.37 ± 0.24
η	1.15 ± 0.93	1.46 ± 1.22	0.48 ± 1.38 [‡]	0.92 ± 0.59
	Baseline (n = 5)		Chest-strapped (n = 5)	
R_{aw} (cmH ₂ O s/ml)	0.37 ± 0.40	0.33 ± 0.46	0.29 ± 0.51	0.28 ± 0.58
I_{RS} (cmH ₂ O s ² /ml)	0.05 ± 0.03	0.05 ± 0.07	0.05 ± 0.05	0.05 ± 0.06
G (cmH ₂ O /ml)	0.05 ± 0.11	0.13 ± 0.14	0.14 ± 0.45*	0.53 ± 0.82 [‡]
H (cmH ₂ O /ml)	0.19 ± 0.27	0.25 ± 0.12	0.25 ± 0.10* [‡]	0.40 ± 0.41 [‡]
η	0.26 ± 0.51	0.56 ± 0.59	0.81 ± 1.38 [‡]	0.83 ± 1.17

Table depicting group median (\pm interquartile range) parameters of airway resistance (R_{aw}), respiratory system inertance (I_{RS}), tissue damping (G), tissue elastance (H) and hysteresivity (η) as provided by constant-phase model fitting on respiratory impedance, between 0.05 and 2 Hz. Parameter values are given for end-inspiration and end-expiration volumes and with statistically significant differences between both indicated by *. [‡] indicates a significant difference between parameters for each condition and its baseline and [‡] between methacholine and salbutamol. $p \leq 0.05$

DICUSSION

Clinical and physiological implications. We report herein the first implementation of LFFOT to total liquid ventilation as well as provide the first insight into respiratory impedance of newborn lambs under this new modality of ventilation. We present spectral impedance within a very low range of frequencies (0.05 - 2 Hz inclusively) and show that

a single-frequency signal of 0.2 Hz can be a simple and reliable tool to track pulmonary mechanics changes in TLV.

Methodological considerations. In spite of providing a good fit on our experimental data, the resistive parameters G and R_{aw} were found dependent from each other during the parametric identification process (data not shown). This issue has also been reported by previous investigators (17, 50, 61) using air as the vector of ventilation and is therefore unlikely to be attributable to PFC fluid in lungs. Nevertheless, the dependence between both parameters decreases the sensitivity of the CPM, and excludes reliable partitioning of tissue and airway resistance. This phenomenon may also explain why no significant changes in R_{aw} were found during MCh and salbutamol challenge, albeit R_{RS} modulations were graphically appreciable and noticeable by 0.2 Hz single-frequency signal tests.

Respiratory mechanics in TLV. Respiratory mechanics of newborn lambs under TLV contrast with that found by other authors working with lambs under gas ventilation (30), mainly by I_{RS} predominance of the reactance spectrum under 2 Hz and a roughly 30 to 40-fold increase in R_{aw} . Likewise, we found that f_{res} was predominantly below 1.2 Hz with PFC fluid into the lung (*see figure 3*), comparatively to about 10 Hz with air (30). This left shift of the reactance as well as the increase in I_{RS} and R_{aw} where to be expected since 39 °C perfluorodecalin density (1880 kg/m³) and dynamic viscosity (3.4 mPa·s) are starkly greater than air at the same temperature. These findings also concur with results obtained at low pulmonary volume in partial liquid ventilation (when PFC/air ratio is maximal in the lungs) (42). However, compared this latter type of liquid assisted

ventilation, respiratory mechanics is much less dependent of lung volumes in TLV and the clinically relevant range of frequency is more confined to very low frequencies ($f \leq 2$ Hz instead of ≥ 4 Hz in partial liquid ventilation).

According to the constant-phase theory, tissue damping and elastance should be elementary coupled and therefore, changes in G value should always be followed by H , such as hysteresivity $\eta = G / H$ remains constant (9). However, we observed relatively high variability in parameter η among lambs within the same experimental block as well as from one block to another (*see table 3*). This indicates that G could possibly account for other phenomena than pure tissue viscance and therefore its value should be interpreted with precaution. In gas ventilation, the artefactual rise in G has been extensively ascribed to airway inhomogeneities, a phenomenon well described by Lutchen and coworkers (3, 22) and particularly apparent during inhaled MCh challenge, when inhomogeneities are probably greater (22, 41, 49, 52). On the other hand, explanation is unlikely to be true in TLV since airway recruitment and uniform distribution of PFC into the respiratory system enhance ventilation homogeneity and uphold alveolar patency even at end-expiration volume (13, 59).

Herein, figure 3 shows that the real part of the impedance response, which refers to respiratory system resistance, is only frequency dependent at very low frequencies (typically 0.05 and 0.1 Hz) and constant at upper frequencies. Such distribution of the measured impedance real part implies two possible biases on the value of G : i) parameter G in the CPM equation (*equation 4*) is the gain of the frequency-dependence on the real

part (inverse of the frequency). However, a good fit is not a guarantee for identification of parameter G of the CPM: if an increase in airway resistances for these low frequency experiments is indeed generated, it will be identified by parameter G . Indeed, it was observed that a too-large volume amplitude at low frequencies could generate a nonlinear response of the airways (and eventually collapses, which is equivalent to an increase in airway resistance). In spite of the fact that such nonlinear responses were discarded from our analysis, an undetected nonlinear behavior of the airways could explain the increase in resistance, and consequently create a bias for the value of G . A recommendation could be to perform measurements at the lowest amplitudes in order to ensure a linear response of the airways. ii) The identification of the parameter G , which characterizes the frequency-dependence, is strongly sensitive of the few very low frequency measurements: a potential noisy measurement on one recording would strongly affect the identified parameter G (and indirectly the estimated parameter R_{aw}). This could explain the large dispersion on the value of G from one experimental block to the other. A recommendation could be to perform more measurements at very low frequencies in order to obtain additional data showing the frequency-dependence of the real part in TLV.

Single-frequency vs. spectral analysis. Authors are aware that spectral analysis would have required multiple-frequency signal tests (23) which afford a more straightforward approach to track respiratory mechanics and reduce temporal bias. However, as a first step in TLV, we reasoned that it was better to use single-frequency signals at $f \leq 2$ Hz, in order to closely characterize respiratory mechanics at very low frequencies with high signal-to-noise ratio ($\text{SNR} \geq 20$ dB) by avoiding flexible tubing

resonance excitation. Likewise, the very low breathing frequency and the high efficiency of gas exchanges in TLV allowed us to perform several consecutive apneas, at two respiratory volumes, without marked hypoxemia. On the other hand, fixed-frequency tests are easy to implement and fairly understandable by clinicians. $RRS_{0.2}$ and $XRS_{0.2}$ seem particularly suitable in newborn lambs under TLV since they provide a quick overview of respiratory mechanics and show good responsiveness to bronchoconstriction and bronchodilation challenges, as well as to compliance reduction. In fact, the reduction in compliance using bandage wrapping around the lamb's chest induced a significant lowering of $XRS_{0.2}$ whereas MCh bronchoconstriction induced a significant increase in $RRS_{0.2}$, that is at both pulmonary volumes. A higher frequency (*e.g.* 1 or 1.5 Hz) reflecting only the frequency-independent resistance (airway resistance) could also be used, for instance, to track airway or endotracheal tube obstruction.

In summary, we have successfully implemented the low frequency forced oscillation technique to neonatal total liquid ventilation and present the first report of respiratory impedance under this modality of ventilation. In addition, we show that a 0.2 Hz single-frequency signal represents an optimal tool to track pulmonary mechanics modulations under diverse physiological circumstances such as bronchoconstriction and dilation as well as compliance reduction. This experiment, the first of a series, is a key element toward enhancing our knowledge of lung dynamics in total liquid ventilation. Further studies will be needed to adapt multiple-frequency signal to TLV in order to improve and enable a more effective assessment of spectral respiratory mechanics at $f \leq 2$ Hz. The main long-term objective is to achieve the implementation of LFFOT in future total liquid

ventilators ready to be introduced in neonatal intensive care units. Hence, as in gas ventilation, LFFOT is expected to provide insight into treatment progression and help plan optimal weaning procedures in total liquid ventilation.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors gratefully acknowledge Mrs. Nathalie Carrier for statistical consultations, together with Mr. Raymond Robert and Mrs. Nathalie Samson for their technical assistance. We also acknowledge Pulsion Medical Systems for providing the PiCCO device.

GRANTS

This work was supported in part by the Fondation des Étoiles and the Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé of the Université de Sherbrooke (Perinatal Research Team on Ovines), and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). P Micheau, J-P Praud and H Walti are members of the FRSQ-funded Centre de Recherche Clinique Étienne Lebel of the Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke.

REFERENCES

- 1. Alvarez FJ, Gastiasoro E, Rey-Santano MC, Gomez-Solaetxe MA, Publicover NG, and Larrabe JL.** Dynamic and quasi-static lung mechanics system for gas-assisted and liquid-assisted ventilation. *IEEE Trans Biomed Eng* 56: 1938-1948, 2009.
- 2. Baba Y, Taenaka Y, Akagi H, Nakatani T, Masuzawa T, Tatsumi E, Wakisaka Y, Toda K, Eya K, Tsukahara K, and Takano H.** A volume-controlled liquid ventilator

with pressure-limit mode: imperative expiratory control. *Artif Organs* 20: 1052-1056, 1996.

3. Bates JH, and Lutchen KR. The interface between measurement and modeling of peripheral lung mechanics. *Respir Physiol Neurobiol* 148: 153-164, 2005.

4. Bayat S, Strengell S, Porra L, Janosi TZ, Petak F, Suhonen H, Suortti P, Hantos Z, Sovijarvi AR, and Habre W. Methacholine and Ovalbumin Challenges Assessed by Forced Oscillations and Synchrotron Lung Imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2009.

5. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, Bisgaard H, Davis GM, Ducharme FM, Eigen H, Gappa M, Gaultier C, Gustafsson PM, Hall GL, Hantos Z, Healy MJ, Jones MH, Klug B, Lodrup Carlsen KC, McKenzie SA, Marchal F, Mayer OH, Merkus PJ, Morris MG, Oostveen E, Pillow JJ, Seddon PC, Silverman M, Sly PD, Stocks J, Tepper RS, Vilozni D, and Wilson NM. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 175: 1304-1345, 2007.

6. Costantino ML, Micheau P, Shaffer TH, Tredici S, and Wolfson MR. Clinical design functions: round table discussions on the bioengineering of liquid ventilators. *ASAIO J* 55: 206-208, 2009.

7. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, and Bugess BF. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol* 8: 587-594, 1956.

8. Farre R, Ferrer M, Rotger M, and Navajas D. Servocontrolled generator to measure respiratory impedance from 0.25 to 26 Hz in ventilated patients at different PEEP levels. *Eur Respir J* 8: 1222-1227, 1995.

- 9. Fredberg JJ, and Stamenovic D.** On the imperfect elasticity of lung tissue. *J Appl Physiol* 67: 2408-2419, 1989.
- 10. Fuhrman BP, Paczan PR, and DeFrancis M.** Perfluorocarbon-associated gas exchange. *Crit Care Med* 19: 712-722, 1991.
- 11. Goldman MD.** Clinical application of forced oscillation. *Pulm Pharmacol Ther* 14: 341-350, 2001.
- 12. Goldman MD, Saadeh C, and Ross D.** Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol* 148: 179-194, 2005.
- 13. Greenspan JS, Wolfson MR, and Shaffer TH.** Liquid ventilation. *Semin Perinatol* 24: 396-405, 2000.
- 14. Grinnan DC, and Truwit JD.** Clinical review: respiratory mechanics in spontaneous and assisted ventilation. *Crit Care* 9: 472-484, 2005.
- 15. Hall GL, Hantos Z, Petak F, Wildhaber JH, Tiller K, Burton PR, and Sly PD.** Airway and respiratory tissue mechanics in normal infants. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1397-1402, 2000.
- 16. Hall GL, Hantos Z, Wildhaber JH, Petak F, and Sly PD.** Methacholine responsiveness in infants assessed with low frequency forced oscillation and forced expiration techniques. *Thorax* 56: 42-47, 2001.
- 17. Hantos Z, Collins RA, Turner DJ, Janosi TZ, and Sly PD.** Tracking of airway and tissue mechanics during TLC maneuvers in mice. *J Appl Physiol* 95: 1695-1705, 2003.

- 18. Hantos Z, Daroczy B, Suki B, Nagy S, and Fredberg JJ.** Input impedance and peripheral inhomogeneity of dog lungs. *J Appl Physiol* 72: 168-178, 1992.
- 19. Heckman JL, Hoffman J, Shaffer TH, and Wolfson MR.** Software for real-time control of a tidal liquid ventilator. *Biomed Instrum Technol* 33: 268-276, 1999.
- 20. Larrabe JL, Alvarez FJ, Cuesta EG, Valls-i-Soler A, Alfonso LF, Arnaiz A, Fernandez MB, Loureiro B, Publicover NG, Roman L, Casla JA, and Gomez MA.** Development of a time-cycled volume-controlled pressure-limited respirator and lung mechanics system for total liquid ventilation. *IEEE Trans Biomed Eng* 48: 1134-1144, 2001.
- 21. Lowe CA, and Shaffer TH.** Pulmonary vascular resistance in the fluorocarbon-filled lung. *J Appl Physiol* 60: 154-159, 1986.
- 22. Lutchen KR, Hantos Z, Petak F, Adamicza A, and Suki B.** Airway inhomogeneities contribute to apparent lung tissue mechanics during constriction. *J Appl Physiol* 80: 1841-1849, 1996.
- 23. Michaelson ED, Grassman ED, and Peters WR.** Pulmonary mechanics by spectral analysis of forced random noise. *J Clin Invest* 56: 1210-1230, 1975.
- 24. Navajas D, and Farre R.** Oscillation mechanics. *Eur Respir Monogr* 12: 112-140, 1999.
- 25. Navajas D, Farre R, Canet J, Rotger M, and Sanchis J.** Respiratory input impedance in anesthetized paralyzed patients. *J Appl Physiol* 69: 1372-1379, 1990.

- 26. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K and Marchal F.** The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 22: 1026-1041, 2003.
- 27. Parker JC, Sakla A, Donovan FM, Beam D, Chekuri A, Al-Khatib M, Hamm CR, and Eyal FG.** A microprocessor-controlled tracheal insufflation-assisted total liquid ventilation system. *Med Biol Eng Comput* 2009.
- 28. Pelosi P, and Gattinoni L.** Respiratory mechanics in ARDS: a siren for physicians? *Intensive Care Med* 26: 653-656, 2000.
- 29. Petak F, Hayden MJ, Hantos Z, and Sly PD.** Volume dependence of respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1172-1177, 1997.
- 30. Pillow JJ, Hall GL, Willet KE, Jobe AH, Hantos Z, and Sly PD.** Effects of gestation and antenatal steroid on airway and tissue mechanics in newborn lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1158-1163, 2001.
- 31. Pillow JJ, Jobe AH, Collins RA, Hantos Z, Ikegami M, Moss TJ, Newnham JP, Willet KE, and Sly PD.** Variability in preterm lamb lung mechanics after intra-amniotic endotoxin is associated with changes in surfactant pool size and morphometry. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287: L992-998, 2004.
- 32. Pillow JJ, Sly PD, and Hantos Z.** Monitoring of lung volume recruitment and derecruitment using oscillatory mechanics during high-frequency oscillatory ventilation in the preterm lamb. *Pediatr crit care med* 5: 172-180, 2004.
- 33. Pillow JJ, Stocks J, Sly PD, and Hantos Z.** Partitioning of airway and parenchymal mechanics in unsedated newborn infants. *Pediatr Res* 58: 1210-1215, 2005.

- 34. Polak A, Wysoczanski D, and Mroczka J.** A multi-method approach to measurement of respiratory system mechanics. *Metrol Meas Syst* 13: 3-18, 2006.
- 35. Polese G, Serra A, and Rossi A.** Respiratory mechanics in the intensive care unit. *Eur Respir Monogr* 31: 195-206, 2005.
- 36. Robert R.** Modélisation numérique et stratégies de commande du débit expiratoire pour éviter le collapsus des voies respiratoires en ventilation liquidienne totale. In: *Génie Mécanique*. Sherbrooke: Université de Sherbrooke, 2007.
- 37. Robert R, Micheau P, Avoine O, Beaudry B, Beaulieu A, and Walti H.** A Regulator for Pressure Controlled Liquid Ventilation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2009 10.1109/TBME. 2009.2031096.
- 38. Robert R, Micheau P, Cyr S, Lesur O, Praud JP, and Walti H.** A prototype of volume-controlled tidal liquid ventilator using independent piston pumps. *ASAIO J* 52: 638-645, 2006.
- 39. Robert R, Micheau P, and Walti H.** Optimal expiratory volume profile in tidal liquid ventilation under steady state conditions, based on a symmetrical lung model. *ASAIO J* 55: 63-72, 2009.
- 40. Rossman JE, Caty MG, Rich GA, Karamanoukian HL, and Azizkhan RG.** Neutrophil activation and chemotaxis after in vitro treatment with perfluorocarbon. *J Pediatr Surg* 31: 1147-1151, 1996.
- 41. Sakai H, Ingenito EP, Mora R, Abbay S, Cavalcante FS, Lutchen KR, and Suki B.** Hysteresivity of the lung and tissue strip in the normal rat: effects of heterogeneities. *J Appl Physiol* 91: 737-747, 2001.

- 42. Schmalisch G, Schmidt M, Proquitte H, Foitzik B, Rudiger M, and Wauer RR.** Measurement of changes in respiratory mechanics during partial liquid ventilation using jet pulses. *Crit Care Med* 31: 1435-1441, 2003.
- 43. Seber GAF, and Wild CJ.** *Nonlinear Regression*. New-York: John Wiley & Sons, Inc., 1989.
- 44. Skloot G, Goldman M, Fischler D, Goldman C, Schechter C, Levin S, and Teirstein A.** Respiratory symptoms and physiologic assessment of ironworkers at the World Trade Center disaster site. *Chest* 125: 1248-1255, 2004.
- 45. Sly PD, Hayden MJ, Petak F, and Hantos Z.** Measurement of low-frequency respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 161-166, 1996.
- 46. Smith H, Reinhold P, and Goldman M.** Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur Respir Monogr* 72-105, 2005.
- 47. Smith TM, Steinhorn DM, Thusu K, Fuhrman BP, and Dandona P.** A liquid perfluorochemical decreases the in vitro production of reactive oxygen species by alveolar macrophages. *Crit Care Med* 23: 1533-1539, 1995.
- 48. Tarczy-Hornoch P, Hildebrandt J, and Jackson JC.** Gravitational effects on volume distribution in a model of partial and total liquid ventilation. *Respir Physiol* 120: 125-138, 2000.
- 49. Tgavalekos NT, Tawhai M, Harris RS, Musch G, Vidal-Melo M, Venegas JG, and Lutchen KR.** Identifying airways responsible for heterogeneous ventilation and mechanical dysfunction in asthma: an image functional modeling approach. *J Appl Physiol* 99: 2388-2397, 2005.

- 50. Thamrin C, Janosi TZ, Collins RA, Sly PD, and Hantos Z.** Sensitivity analysis of respiratory parameter estimates in the constant-phase model. *Ann Biomed Eng* 32: 815-822, 2004.
- 51. Thomassen MJ, Buhrow LT, and Wiedemann HP.** Perflubron decreases inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages. *Crit Care Med* 25: 2045-2047, 1997.
- 52. Tulic MK, Wale JL, Petak F, and Sly PD.** Muscarinic blockade of methacholine induced airway and parenchymal lung responses in anaesthetised rats. *Thorax* 54: 531-537, 1999.
- 53. Varani J, Hirschl RB, Dame M, and Johnson K.** Perfluorocarbon protects lung epithelial cells from neutrophil-mediated injury in an in vitro model of liquid ventilation therapy. *Shock* 6: 339-344, 1996.
- 54. Wagner EM, and Mitzner WA.** Contribution of pulmonary versus systemic perfusion of airway smooth muscle. *J Appl Physiol* 78: 403-409, 1995.
- 55. Wang YYL, Chang C, Cheng J, Hsiu H, and Wang W.** Pressure wave propagation in arteries, a model with radial dilatation for simulating the behavior of a real artery. *IEEE Eng Med Biol Mag* 16: 51-54, 1997.
- 56. Welch P.** A Method Based on Time Averaging Over Short, Modified Periodograms. *IEEE Transactions on Audio Electroacoustics* AU-15: 70-77, 1967.
- 57. Wolfson MR, Greenspan JS, Deoras KS, Rubenstein SD, and Shaffer TH.** Comparison of gas and liquid ventilation: clinical, physiological, and histological correlates. *J Appl Physiol* 72: 1024-1031, 1992.

- 58. Wolfson MR, Hirschl RB, Jackson JC, Gauvin F, Foley DS, Lamm WJ, Gaughan J, and Shaffer TH.** Multicenter comparative study of conventional mechanical gas ventilation to tidal liquid ventilation in oleic acid injured sheep. *ASAIO J* 54: 256-269, 2008.
- 59. Wolfson MR, and Shaffer TH.** Liquid ventilation: an adjunct for respiratory management. *Paediatr Anaesth* 14: 15-23, 2004.
- 60. Wolfson MR, and Shaffer TH.** Pulmonary applications of perfluorochemical liquids: ventilation and beyond. *Paediatr Respir Rev* 6: 117-127, 2005.
- 61. Yuan H, Suki B, and Lutchen KR.** Sensitivity analysis for evaluating nonlinear models of lung mechanics. *Ann Biomed Eng* 26: 230-241, 1998.

Résumé francophone de l'article

Introduction: La présente étude vise à implanter la technique des oscillations forcées basse fréquence (LFFOT) en ventilation liquidienne totale (TLV) néonatale et de présenter le premier aperçu de l'impédance respiratoire sous cette nouvelle modalité de ventilation. *Méthodes:* Treize agneaux nouveau-nés pesant $2,5 \pm 0,4$ kg (moyenne \pm ds) ont été prémédicamentés, intubés et placés sous TLV en utilisant un ventilateur liquidien spécialement conçu et un perfluorocarbone. Le protocole de mesure de la mécanique respiratoire était débuté immédiatement après l'initiation de la TLV. Trois blocs de mesures ont d'abord été menés : le premier durant l'adaptation initiale du système respiratoire à la TLV, suivit d'une série de deux autres pour établir en condition stable. Les agneaux étaient divisés en deux groupes avant de subir trois autres blocs de mesure : l'un recevant une infusion intraveineuse de salbutamol ($1,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) sur dix minutes après avoir subi une infusion continue de méthacholine intraveineuse ($9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) et un autre groupe dans lequel les agneaux avaient le thorax bandé à l'aide d'un bandage. L'impédance respiratoire était mesurée à l'aide d'une série de monofréquences entre 0,05 à 2 Hz, puis analysée avec un modèle inverse. Des tests monofréquenciers de 0,2 Hz ont également été générés toutes les dix minutes tout au long de l'expérience. *Résultats :* La résistance des voies aériennes, l'inertance sont grandement augmentées en TLV en comparaison à durant la ventilation gazeuse avec une fréquence de résonance $\leq 1,2$ Hz. La résistance et la réactance, tel que déterminée par les monofréquences de 0,2 Hz se sont avérées sensibles aux changements de la mécanique respiratoire durant la bronchoconstriction et la bronchodilatation ainsi que durant la réduction de compliance. *Conclusion :* Nous rapportons l'implantation fructueuse de la LFFOT ventilation

liquidienne totale néonatale et présentons le premier aperçu de l'impédance respiratoire sous cette nouvelle modalité de ventilation. Nous démontrons également que la LFFOT est un outil efficace pour mesurer les changements de la mécanique pulmonaire. Nous présentons également le premier aperçu de l'impédance respiratoire en VLT.

Mots-clés : Impédance respiratoire; Perfluorocarbone; Ventilation mécanique; Ventilation mécanique, Mouton; Méthacholine

Discussion

La connaissance de la mécanique pulmonaire est d'un grand intérêt clinique en ventilation artificielle. En plus de faciliter l'optimisation de la ventilation et la planification du sevrage, elle permet au clinicien de suivre la progression des traitements prodigués et diminue l'incidence des blessures iatrogéniques (GRINNAN et TRUWIT, 2005; PELOSI et GATTINONI, 2000; POLESE *et al.*, 2005). Cependant, très peu d'information est disponible à ce jour en ventilation liquidienne et les moyens techniques d'évaluer la mécanique respiratoire au cours de ces nouvelles modalités de ventilation demeurent extrêmement limités. La présente étude apporte toutefois une partie de la solution en implantant pour la toute première fois la TOF basse fréquence à la ventilation liquidienne totale. Nous avons ainsi démontré qu'il était possible de suivre les changements de la mécanique pulmonaire en VLT en utilisant des monofréquences de 0,2 Hz ou qualitativement, sur un graphique d'impédance spectrale. À ce chapitre, notre étude est également d'intérêt purement physiologique, puisqu'elle présente le premier aperçu de l'impédance respiratoire sur un spectre basse fréquence, une première en VLT. Ces informations nous permettent de mieux comprendre les forces qui régissent la mécanique du poumon une fois rempli de perfluorocarbone.

Considérations méthodologiques

Bien que le CPM s'ajuste bien à nos données expérimentales, les paramètres résistifs, soit la résistance tissulaire G et la résistance des voies aériennes R_{aw} , apparaissent liés dans notre étude (données non présentées). Cette situation n'apparaît toutefois pas secondaire à l'utilisation du modèle en VLT puisqu'il s'agit d'un problème connu et déjà rapporté en ventilation gazeuse (HANTOS *et al.*, 2003). La dépendance entre R_{aw} et G

signifie que l'un ou l'autre de ces paramètres peut varier en fonction d'améliorer l'ajustement du modèle aux données expérimentales, sans toutefois refléter une augmentation véritable de la résistance tissulaire, en ce qui concerne G , ou des voies respiratoires pour R_{aw} . Cela diminue conséquemment la sensibilité de l'analyse spectrale aux changements de résistance (HANTOS *et al.*, 2003; THAMRIN *et al.*, 2004; YUAN *et al.*, 1998) et peut expliquer pourquoi ces paramètres, inférés du CPM, n'arrivent pas à détecter des changements significatifs lors du challenge à la méthacholine et après l'infusion de salbutamol, alors que ces changements sont observables graphiquement et détectés par $RRS_{0.2}$ et $XRS_{0.2}$. Finalement, le CPM fut développé afin de définir l'impédance du poumon lui-même. Or, pour des raisons de praticabilité clinique évidentes, les expérimentations ont été réalisées sur des agneaux avec le thorax fermé. La paroi thoracique est donc susceptible de contribuer à la mécanique du poumon (SLY *et al.*, 2003) et nos données reflètent donc la mécanique de tout le système respiratoire. Cependant, comme nos sujets étaient tous des nouveau-nés âgés de moins de 5 jours de vie, la contribution de la paroi thoracique à la mécanique pulmonaire demeure probablement marginale relativement aux poumons (PAPASTAMELOS *et al.*, 1995; PETAK *et al.*, 1997b).

Variabilité

Les blocs de mesures ont été bâtis à l'aide de plusieurs monofréquences comprises dans un spectre de 0,05 à 4 Hz et la réalisation de chaque bloc de mesure nécessitait entre 60 et 90 minutes. L'utilisation de monofréquences fut privilégiée en dépit de ce biais temporel important, dans le but de bien caractériser la mécanique respiratoire à très basse fréquence. Le ratio signal sur bruit étant optimal dans ces conditions, nous jugeons qu'il était favorable d'employer cette démarche en guise de première approche en VLT.

Néanmoins, les multiples tests de 0,2 Hz, générés toutes les 10 minutes, permettent d'obtenir un aperçu de la variabilité à court terme en dégageant le coefficient de variation (CV) sur la partie résistive de l'impédance ($R_{RS0,2}$) (OOSTVEEN *et al.*, 2003). Ainsi, nous avons pu déterminer que la variabilité intra-individuelle moyenne de $R_{RS0,2}$, chez des agneaux sains et acclimatés à la VLT était de 12,4 et 18,5 % en fin d'inspiration et en fin d'expiration respectivement. Ces valeurs, particulièrement en fin d'inspiration, demeurent équivalentes ou légèrement supérieures à la variabilité à court terme précédemment répertoriée chez les enfants, soit <5 à 14% (OOSTVEEN *et al.*, 2003). Il est important de mentionner que les valeurs de CV comprennent à la fois la variabilité temporelle et la variabilité due à la technique elle-même puisqu'il ne s'agit pas d'un triplicata de mesures successives. Il est cependant logique de croire que la variabilité rattachée à la technique se situe sous les valeurs de 12,4 et 18,5% énoncées précédemment.

Impédance respiratoire en VLT

La TOF basse fréquence nous a permis de mettre en évidence l'impédance respiratoire néonatale à l'intérieur d'un spectre de fréquence d'intérêt clinique, c'est-à-dire entre 0 et 2 Hz. Nous avons pu montrer qu'à première vue, même avec les poumons remplis de PFC, l'apparence générale des courbes d'impédance respiratoire est compatible avec celles obtenues en ventilation gazeuse. $Re(Z_{RS})$ débute avec une portion légèrement fréquence-dépendante et se stabilise ensuite au fil des fréquences, alors qu' $Im(Z_{RS})$ augmente en fonction de la fréquence sur tout le spectre. Malgré tout, plusieurs distinctions peuvent être apportées comparativement aux courbes de Z_{RS} obtenues en ventilation gazeuse et en ventilation liquidienne partielle. D'abord, l'ensemble des courbes que nous avons obtenues en VLT, est condensé dans un spectre de fréquence beaucoup plus étroit à des fréquences significativement plus basses (0 – 2 Hz). À titre de

comparaison, Pillow et ses collaborateurs (2001) ont étudié la mécanique pulmonaire sur des agneaux nouveau-nés (146 jours d'âge gestationnel), placé sous ventilation gazeuse, entre 0,5 et 20 Hz, un spectre n'ayant pas permis d'observer une contribution importante de l'inertance au spectre de réactance. En VLP cette fois, une étude similaire sur le cochonnet nouveau-né a mis en évidence une f_{res} de 8 Hz, en fin d'expiration, sur un spectre de 4 à 32 Hz (SCHMALISCH *et al.*, 2003). Selon nos résultats toutefois, la f_{res} n'est que de 1 Hz ou moins. Cela indique que même à très basses fréquences, l'inertance devient déjà relativement plus importante que la composante élastique des tissus : il s'agit là d'un premier contraste avec la mécanique respiratoire mesurée en ventilation gazeuse et en VLP. Aussi, on observe une différence absolue importante entre les paramètres mécaniques enregistrés sous les deux modes de ventilation. En comparant nos résultats avec ceux obtenus en fin d'expiration chez des agneaux sains en ventilation gazeuse (PILLOW *et al.*, 2001), on déduit rapidement que R_{aw} est environ 36 fois supérieur en VLT. De même, I_{RS} et G sont respectivement environ 330 et 7 fois plus élevés, alors que H est du même ordre. Ces résultats étaient attendus puisque la viscosité dynamique du perfluorodécalin, 80 fois plus importante que celle de l'air, augmente la résistance des voies respiratoires à l'écoulement (loi de Poiseuille). La densité du liquide étant également supérieure à celle de l'air, soit 1700 fois (dans le cas du perfluorodécalin), il faut donc une plus grande pression afin d'initier le déplacement et accélérer du PFC dans les voies respiratoires. Pour leur part, les paramètres tissulaires G et H ne sont normalement pas affectés par le vecteur de ventilation. Une partie de la différence entre notre valeur de G et celle de Pillow est probablement physiologique et secondaire à l'expérience elle-même, puisque leurs agneaux pesaient en moyenne deux fois plus que ceux utilisés dans nos expériences et ont été intubés et ventilés immédiatement après la

césarienne. Dans le même ordre d'idées, une autre partie de la variabilité peut résider dans l'application du CPM lui-même.

Plusieurs auteurs utilisant les oscillations forcées ont déjà mis en évidence une corrélation entre la mécanique respiratoire et les caractéristiques anthropométriques des sujets, principalement la taille et le poids. La majorité d'entre eux ont démontré, chez l'enfant, une diminution de la résistance en fonction de la taille (DUCHARME *et al.*, 1998; HELLINCKX *et al.*, 1998; KLUG et BISGAARD, 1998; MALMBERG *et al.*, 2002). Dans notre étude, $R_{RS0,2}$ ne semble toutefois pas clairement influencée par le poids et la taille des agneaux. Par contre, la bimodalité des fréquences de résonance ($\sim 0,4$ et 1 Hz, voir figure 3 de l'article) semble pouvoir être expliquée par le poids de nos sujets. En fait, f_{res} est inversement corrélée avec le poids, c'est-à-dire que les agneaux plus lourds ont une f_{res} plus basses que les poids agneaux plus légers. En terme de mécanique pulmonaire, cela indique que la composante inertielle (positivement corrélée avec le poids des agneaux) est plus importante chez les agneaux nouveau-nés plus lourds. Malmberg et ses collaborateurs (2002) ont dégagé une observation similaire chez des enfants d'âge préscolaire où $\text{Im}(Z_{RS})$ augmentait en fonction de la taille des enfants.

Variations de l'hystérésivité et G

Suivant le principe physiologique de base duquel s'inspire le CPM, la résistance (G) et l'élastance (H) tissulaires sont couplés au niveau élémentaire (FREDBERG et STAMENOVIC, 1989). L'hystérésivité (η) ou le ratio G / H devrait demeurer constant et donc les changements véritables de G devraient être accompagnés par un changement proportionnel de H . Nous retrouvons toutefois dans notre étude une plus grande

hystérésivité en fin d'expiration par rapport à la fin d'inspiration, dans tous les blocs de mesures sauf après l'infusion de salbutamol. Cette situation a déjà été rapportée par des auteurs travaillant en gazeux (HIRAI *et al.*, 1999; SAKAI *et al.*, 2001) et pourrait être en partie secondaire à la contribution majoritaire du collagène à la mécanique pulmonaire à haut volume pulmonaire (et donc en fin d'inspiration), qui diminuerait l'extensibilité du poumon et donc η (SLY *et al.*, 2003; YUAN *et al.*, 2000). D'autres études suggèrent toutefois que ce phénomène pourrait être dû à une augmentation des inhomogénéités des voies respiratoires (BATES et LUTCHEN, 2005; LUTCHEN *et al.*, 1996b). En fait, pour un même volume pulmonaire, η et G sont encore plus augmentés durant un challenge à la méthacholine (surtout inhalée), puisque les inhomogénéités des voies aériennes deviennent probablement plus importantes durant ces conditions (LUTCHEN *et al.*, 1996b; SAKAI *et al.*, 2001; TGAVALEKOS *et al.*, 2005; TULIC *et al.*, 1999). Par contre, l'hétérogénéité des voies respiratoires n'explique probablement pas la majeure partie de la variabilité de G et η puisque l'une des forces de la VLT est de favoriser l'homogénéisation de la ventilation, notamment en prévenant la fermeture des alvéoles ouvertes, même en fin d'expiration (GREENSPAN *et al.*, 2000; WOLFSON et SHAFFER, 2004).

D'un autre point de vue, tel qu'on observe dans la figure 3 (c.f. article), la partie réelle de la réponse d'impédance du système respiratoire, laquelle fait référence à la résistance, est seulement fréquence dépendante à de très basses fréquences (surtout 0,05 et 0,1 Hz), puis devient largement fréquence indépendante par la suite. Cette répartition de la partie réelle de l'impédance laisse entrevoir deux biais possibles de la valeur de G : i) le paramètre G dans l'équation du CPM représente le gain de fréquence dépendance de la

partie réelle (décroissance en fonction de la fréquence). Toutefois, la qualité de l'ajustement du modèle inverse ne garantit pas qu'on a bel et bien identifié le paramètre G du CPM. En fait, si une augmentation de la résistance des voies aériennes pour ces très basses fréquences a été générée par les tests eux-mêmes, elle se reflétera par une augmentation du paramètre G . De même, nous avons observé que des amplitudes de volume trop grandes à très basse fréquence, pouvaient générer une réponse non linéaire des voies aériennes (allant jusqu'aux collapsus de celles-ci, un phénomène équivalent à une augmentation de résistance). C'est d'ailleurs la raison pour laquelle une amplitude de 5 ml/s fut privilégiée à 0,05 Hz, plutôt qu'une amplitude de 7,5 Hz comme pour le reste des fréquences investiguées. En dépit du fait que ce type de réponse non linéaire a été écartée avant d'ajuster le modèle paramétrique, il existe toujours une possibilité selon laquelle un comportement non linéaire et non détecté des voies respiratoires puisse expliquer l'augmentation de résistance et conséquemment, un biais sur la valeur de G . À cet égard, il apparaît judicieux de recommander l'utilisation de tests avec une amplitude minimale afin de s'assurer que pareil phénomène n'ait pas lieu. ii) L'identification du paramètre G est très sensible aux très basses fréquences ($f \leq 0,1 - 0,2$ Hz). Par contre, comme il y a un nombre de mesures limité à ces fréquences, en l'occurrence deux ou trois tests, une mesure potentiellement un peu plus bruitée est susceptible d'affecter G de façon importante et indirectement l'estimation du paramètre R_{aw} . Ce phénomène pourrait avoir contribué à la grande variabilité de G entre les blocs. Pour pallier cette possibilité, il serait prudent de procéder à plusieurs mesures sous 0,2 Hz afin de mieux pondérer l'influence d'une mesure bruitée à très basse fréquence, en VLT.

Modulations de la mécanique pulmonaire

Bien que les paramètres du CPM n'aient pas démontré la sensibilité escomptée pour suivre les changements de la mécanique pulmonaire, notamment lors de la bronchoconstriction et de la bronchodilatation, il semble possible de suivre ces changements graphiquement. La modification du CPM devra donc être adressée lors d'études subséquentes afin de pallier le problème d'estimation des paramètres résistifs. Néanmoins, il demeure évident, suivant nos résultats et ceux d'autres auteurs (THAMRIN *et al.*, 2007), que l'utilisation d'une ou plusieurs monofréquences permet de bien suivre les changements de résistance et de réactance du système respiratoire. En effet, la présente étude met bien en évidence la sensibilité de $RRS_{0,2}$ à la bronchoconstriction ou bronchodilatation et de $XRS_{0,2}$ à la diminution de compliance. En se rapportant à la figure 3 de l'article, on peut voir que la majorité des changements de nature tissulaires modifiant la fréquence dépendance des courbes d'impédance, s'opèrent à très basse fréquence, soit autour de cette monofréquence de 0,2 Hz. Toujours selon cette figure, on peut conclure que l'utilisation d'une monofréquence entre 1.5 et 2.0 Hz pourrait servir à suivre les changements de résistance des grosses voies aériennes et du tube endotracheal, puisqu'à ces fréquences, la R_{RS} est principalement fréquence-indépendante. Cela permettrait notamment de s'assurer qu'il n'y ait pas d'obstruction. La simplicité relative de l'implantation et de l'interprétation de ces tests rend cette avenue encore plus intéressante, en VLT comme en ventilation mécanique conventionnelle.

Conclusion

Nous avons montré qu'il était possible d'implanter la technique des oscillations forcées à basse fréquence en ventilation liquidienne totale néonatale. L'emploi des

monofréquences de 0,2 Hz apparaît, pour le moment, une façon fiable et rapide d'obtenir un aperçu des changements de résistance du système respiratoire du sujet. L'analyse spectrale de la mécanique respiratoire par le «constant-phase model» produit des résultats mitigés, du fait que les paramètres de résistance tissulaire et de résistance des voies aériennes sont liés, un problème également présent en ventilation gazeuse, bien que peu commenté. Le CPM s'ajuste toutefois bien aux données expérimentales que nous avons obtenues, ce qui nous a permis de présenter, pour la première fois, un aperçu graphique de l'impédance respiratoire d'un nouveau-né soumis à la ventilation liquidienne totale. D'autres travaux seront nécessaires pour raffiner la technique et adapter un signal multifréquentiel sous 2 Hz. À court terme, l'implantation de la TOF basse fréquence aux ventilateurs liquidiens permettra d'augmenter nos connaissances en rapport à la dynamique pulmonaire en ventilation liquidienne totale. À plus long terme, l'objectif ultime de ces travaux (et des suivants) sera d'implanter la TOF dans les futurs ventilateurs liquidiens dédiés aux unités de soins intensifs néonatales pour monitorer la mécanique respiratoire, tout comme il est actuellement possible de le faire en ventilation mécanique conventionnelle. Le suivi de la progression des traitements et la planification du sevrage seront ainsi facilités.

Perspectives de recherche

Fort de cette expérience de recherche inspirée et enrichissante, je projette poursuivre mes études de médecine au cours des prochaines années. Cependant, à plus long terme, je regarde la possibilité de compléter le « Clinical Investigator Program » au cours de ma résidence ou coiffer celle-ci d'un PhD conventionnel afin de continuer de m'implanter

dans le vaste monde de la recherche. Est-ce que mes projets de carrières se réaliseront en intégralité? L'avenir le dira!

Remerciements

C'est un plaisir pour moi de pouvoir consacrer quelques lignes du présent mémoire pour remercier très sincèrement toutes les personnes ayant joint leurs efforts afin que ce projet puisse voir le jour et être mené à terme. D'entrée de jeux, j'aimerais remercier mon directeur de recherche, **Dr Hervé Walti**, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et laissé prendre part au projet ambitieux de la ventilation liquidienne totale néonatale. Je voudrais également remercier **M. Olivier Avoine**, pour son aide, son support, son implication et son humour tout au long des nombreuses manipulations. Je ne pourrais également passer sous silence l'alliance qui unit notre laboratoire à celui du **Professeur Philippe Michaud** de la Faculté de Génie Mécanique de l'Université de Sherbrooke. Tout particulièrement, je remercie **M. Alexandre Beaulieu** avec qui j'ai eu la chance de mener parallèlement ce projet à terme. Son aide, sa disponibilité, son ambition, son savoir-faire et sa patience (!) furent des ingrédients essentiels à l'accomplissement de ma maîtrise. Je désire aussi souligner le travail de tous les ingénieurs et stagiaires de génie, ainsi que Mme Nathalie Samson, pour leur assistance technique. De même, je remercie **Dr Jean-Paul Praud** pour sa qualité de consultant, ses idées, sa disponibilité et sa rigueur scientifique ainsi que tous les membres du jury : Dr Philippe Jovet, Dr Éric Rousseau, Dr André Cantin et Dr Hervé Walti. Je conclus en remerciant famille et amis (es) pour m'avoir soutenu et encouragé tout au long de cette aventure M.D.–M.Sc.. Merci à tous!

Références

Alvarez, F. J., Gastiasoro, E., Rey-Santano, M. C., Gomez-Solaetxe, M. A., Publicover, N. G. et Larrabe, J. L. (2009). Dynamic and quasi-static lung mechanics system for gas-assisted and liquid-assisted ventilation. *IEEE Trans Biomed Eng*, 56(7), 1938-1948.

Armsby, D. H., Bellon, G., Carlisle, K., Rector, D., Baldwin, R., Long, W. *et al.* (1992). Delayed compliance increase in infants with respiratory distress syndrome following synthetic surfactant. *Pediatr Pulmonol*, 14(4), 206-213.

Ats/Ers (1993). Respiratory mechanics in infants: physiologic evaluation in health and disease. American Thoracic Society/European Respiratory Society. *Am Rev Respir Dis*, 147(2), 474-496.

Balsan, M. J., Jones, J. G., Watchko, J. F. et Guthrie, R. D. (1990). Measurements of pulmonary mechanics prior to the elective extubation of neonates. *Pediatr Pulmonol*, 9(4), 238-243.

Bates, J. H. et Lutchen, K. R. (2005). The interface between measurement and modeling of peripheral lung mechanics. *Respir Physiol Neurobiol*, 148(1-2), 153-164.

Bayat, S., Strengell, S., Porra, L., Janosi, T. Z., Petak, F., Suhonen, H. *et al.* (2009). Methacholine and Ovalbumin Challenges Assessed by Forced Oscillations and Synchrotron Lung Imaging. *Am J Respir Crit Care Med*.

Brochard, L., Pelle, G., De Palmas, J., Brochard, P., Carre, A., Lorino, H. *et al.* (1987). Density and frequency dependence of resistance in early airway obstruction. *Am Rev Respir Dis*, 135(3), 579-584.

Clark, L. C. et Gollan, F. (1966). Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science*, 152(730), 1755-1756.

Clark, R. H., Gerstmann, D. R., Jobe, A. H., Moffitt, S. T., Slutsky, A. S. et Yoder, B. A. (2001). Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr*, 139(4), 478-486.

Clement, J., Landser, F. J. et Van De Woestijne, K. P. (1983). Total resistance and reactance in patients with respiratory complaints with and without airways obstruction. *Chest*, 83(2), 215-220.

Costantino, M. L. et Fiore, G. B. (2001). A model of neonatal tidal liquid ventilation mechanics. *Med Eng Phys*, 23(7), 457-471.

Costantino, M. L., Micheau, P., Shaffer, T. H., Tredici, S. et Wolfson, M. R. (2009). Clinical design functions: round table discussions on the bioengineering of liquid ventilators. *ASAIO J*, 55(3), 206-208.

Cullen, A. B., Cooke, P. H., Driska, S. P., Wolfson, M. R. et Shaffer, T. H. (2006). The impact of mechanical ventilation on immature airway smooth muscle: functional, structural, histological, and molecular correlates. *Biol Neonate*, 90(1), 17-27.

Cunningham, M. D. (1989). Intensive care monitoring of pulmonary mechanics for preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Perinatol*, 9(1), 56-59.

Desager, K. N., Buhr, W., Willemen, M., Van Bever, H. P., De Backer, W., Vermeire, P. A. et al. (1991). Measurement of total respiratory impedance in infants by the forced oscillation technique. *J Appl Physiol*, 71(2), 770-776.

Diong, B., Nazeran, H., Nava, P. et Goldman, M. (2007). Modeling human respiratory impedance. Comparing the best method with the least estimation errors. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 26(1), 48-55.

Dreizzen, E., Migdal, M., Praud, J. P., Magny, J. F., Dehan, M., Chambille, B. et al. (1988). Passive compliance of total respiratory system in preterm newborn infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*, 112(5), 778-781.

Dubois, A. B., Brody, A. W., Lewis, D. H. et Bugess, B. F. (1956). Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol*, 8(6), 587-594.

Ducharme, F. M., Davis, G. M. et Ducharme, G. R. (1998). Pediatric reference values for respiratory resistance measured by forced oscillation. *Chest*, 113(5), 1322-1328.

Duiverman, E. J., Clement, J., Van De Woestijne, K. P., Neijens, H. J., Van Den Bergh, A. C. et Kerrebijn, K. F. (1985). Forced oscillation technique. Reference values for resistance and reactance over a frequency spectrum of 2-26 Hz in healthy children aged 2.3-12.5 years. *Bull Eur Physiopathol Respir*, 21(2), 171-178.

Evans, K. L., Bond, R. A., Corry, D. B. et Shardonofsky, F. R. (2003). Frequency dependence of respiratory system mechanics during induced constriction in a murine model of asthma. *J Appl Physiol*, 94(1), 245-252.

Farre, R., Rotger, M. et Navajas, D. (1997). Eur Respir J. *Eur Respir J*, 10(3), 685-689.

Fletcher, M. E., Baraldi, E. et Steinbrugger, B. (1996). Passive Respiratory Mechanics. In S. P. Stocks J, Tepper Rs, Morgan Wj (Ed.), *Infant Respiratory Function Testing* (pp. 283-327). New York: Wiley-Liss.

Frantz, I. D., 3rd et Close, R. H. (1985). Alveolar pressure swings during high frequency ventilation in rabbits. *Pediatr Res*, 19(2), 162-166.

Fredberg, J. J. et Stamenovic, D. (1989). On the imperfect elasticity of lung tissue. *J Appl Physiol*, 67(6), 2408-2419.

Freezer, N. J. et Sly, P. D. (1993). Predictive value of measurements of respiratory mechanics in preterm infants with HMD. *Pediatr Pulmonol*, 16(2), 116-123.

Fuhrman, B. P., Paczan, P. R. et Defrancis, M. (1991). Perfluorocarbon-associated gas exchange. *Crit Care Med*, 19(5), 712-722.

Gappa, M., Pillow, J. J., Allen, J., Mayer, O. et Stocks, J. (2006). Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: lung and chest-wall mechanics. *Pediatr Pulmonol*, 41(4), 291-317.

Gauger, P. G., Pranikoff, T., Schreiner, R. J., Moler, F. W. et Hirschl, R. B. (1996). Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 24(1), 16-22.

Gauthier, R., Beyaert, C., Feillet, F., Peslin, R., Monin, P. et Marchal, F. (1998). Respiratory oscillation mechanics in infants with bronchiolitis during mechanical ventilation. *Pediatr Pulmonol*, 25(1), 18-31.

Goldman, M. D., Saadeh, C. et Ross, D. (2005). Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol*, 148(1-2), 179-194.

- Gomes, R. F., Shen, X., Ramchandani, R., Tepper, R. S. et Bates, J. H. (2000). Comparative respiratory system mechanics in rodents. *J Appl Physiol*, 89(3), 908-916.
- Greenspan, J. S., Wolfson, M. R. et Shaffer, T. H. (2000). Liquid ventilation. *Semin Perinatol*, 24(6), 396-405.
- Grimby, G., Takishima, T., Graham, W., Macklem, P. et Mead, J. (1968). Frequency dependence of flow resistance in patients with obstructive lung disease. *J Clin Invest*, 47(6), 1455-1465.
- Grinnan, D. C. et Truwit, J. D. (2005). Clinical review: respiratory mechanics in spontaneous and assisted ventilation. *Crit Care*, 9(5), 472-484.
- Hall, G. L., Hantos, Z., Petak, F., Wildhaber, J. H., Tiller, K., Burton, P. R. et al. (2000). Airway and respiratory tissue mechanics in normal infants. *Am J Respir Crit Care Med*, 162(4 Pt 1), 1397-1402.
- Hall, G. L., Hantos, Z., Wildhaber, J. H., Petak, F. et Sly, P. D. (2001). Methacholine responsiveness in infants assessed with low frequency forced oscillation and forced expiration techniques. *Thorax*, 56(1), 42-47.
- Hammer, J. et Eber, E. (2005). The Peculiarities of Infant Respiratory Physiology. [Review article]. *Prog Respir Res*, 33, 2-7.
- Hantos, Z., Collins, R. A., Turner, D. J., Janosi, T. Z. et Sly, P. D. (2003). Tracking of airway and tissue mechanics during TLC maneuvers in mice. *J Appl Physiol*, 95(4), 1695-1705.
- Hantos, Z., Daroczy, B., Suki, B., Nagy, S. et Fredberg, J. J. (1992). Input impedance and peripheral inhomogeneity of dog lungs. *J Appl Physiol*, 72(1), 168-178.
- Hayden, M. J., Petak, F., Hantos, Z., Hall, G. et Sly, P. D. (1998). Using low-frequency oscillation to detect bronchodilator responsiveness in infants. *Am J Respir Crit Care Med*, 157(2), 574-579.
- Hellinckx, J., De Boeck, K., Bande-Knops, J., Van Der Poel, M. et Demedts, M. (1998). Bronchodilator response in 3-6.5 years old healthy and stable asthmatic children. *Eur Respir J*, 12(2), 438-443.

Hirai, T., Mckeown, K. A., Gomes, R. F. et Bates, J. H. (1999). Effects of lung volume on lung and chest wall mechanics in rats. *J Appl Physiol*, 86(1), 16-21.

Hirschl, R. B., Parent, A., Tooley, R., Mccracken, M., Johnson, K., Shaffer, T. H. et al. (1995). Liquid ventilation improves pulmonary function, gas exchange, and lung injury in a model of respiratory failure. *Ann Surg*, 221(1), 79-88.

Hirschl, R. B., Pranikoff, T., Wise, C., Overbeck, M. C., Gauger, P., Schreiner, R. J. et al. (1996). Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. *JAMA*, 275(5), 383-389.

Jonasson, S., Hedenstierna, G., Hedenstrom, H. et Hjoberg, J. (2009). Comparisons of effects of intravenous and inhaled methacholine on airway physiology in a murine asthma model. *Respir Physiol Neurobiol*, 165(2-3), 229-236.

Kaczka, D. W., Brown, R. H. et Mitzner, W. (2009). Assessment of heterogeneous airway constriction in dogs: a structure-function analysis. *J Appl Physiol*, 106(2), 520-530.

Kaczka, D. W., Ingenito, E. P., Israel, E. et Lutchen, K. R. (1999). Airway and lung tissue mechanics in asthma. Effects of albuterol. *Am J Respir Crit Care Med*, 159(1), 169-178.

Kaczka, D. W., Ingenito, E. P., Suki, B. et Lutchen, K. R. (1997). Partitioning airway and lung tissue resistances in humans: effects of bronchoconstriction. *J Appl Physiol*, 82(5), 1531-1541.

Klug, B. et Bisgaard, H. (1998). Specific airway resistance, interrupter resistance, and respiratory impedance in healthy children aged 2-7 years. *Pediatr Pulmonol*, 25(5), 322-331.

Krafft, M. P. (2001). Fluorocarbons and fluorinated amphiphiles in drug delivery and biomedical research. *Adv Drug Deliv Rev*, 47(2-3), 209-228.

Kylstra, J. A., Tissing, M. O. et Van Der, M. (1962). Of mice as fish. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 8, 378-383.

Landser, F. J., Clement, J. et Van De Woestijne, K. P. (1982). Normal values of total respiratory resistance and reactance determined by forced oscillations: influence of smoking. *Chest*, 81(5), 586-591.

Landser, F. J., Nagles, J., Demedts, M., Billiet, L. et Van De Woestijne, K. P. (1976). A new method to determine frequency characteristics of the respiratory system. *J Appl Physiol*, 41(1), 101-106.

Lanteri, C. J., Petak, F., Gurrin, L. et Sly, P. D. (1999). Influence of inertance on respiratory mechanics measurements in mechanically ventilated puppies. *Pediatr Pulmonol*, 28(2), 130-138.

Larrabe, J. L., Alvarez, F. J., Cuesta, E. G., Valls-I-Soler, A., Alfonso, L. F., Arnaiz, A. et al. (2001). Development of a time-cycled volume-controlled pressure-limited respirator and lung mechanics system for total liquid ventilation. *IEEE Trans Biomed Eng*, 48(10), 1134-1144.

Lowe, C. A. et Shaffer, T. H. (1986). Pulmonary vascular resistance in the fluorocarbon-filled lung. *J Appl Physiol*, 60(1), 154-159.

Lutchen, K. R. et Costa, K. D. (1990). Physiological interpretations based on lumped element models fit to respiratory impedance data: use of forward-inverse modeling. *IEEE Trans Biomed Eng*, 37(11), 1076-1086.

Lutchen, K. R. et Gillis, H. (1997). Relationship between heterogeneous changes in airway morphometry and lung resistance and elastance. *J Appl Physiol*, 83(4), 1192-1201.

Lutchen, K. R., Greenstein, J. L. et Suki, B. (1996a). How inhomogeneities and airway walls affect frequency dependence and separation of airway and tissue properties. *J Appl Physiol*, 80(5), 1696-1707.

Lutchen, K. R., Hantos, Z., Petak, F., Adamicza, A. et Suki, B. (1996b). Airway inhomogeneities contribute to apparent lung tissue mechanics during constriction. *J Appl Physiol*, 80(5), 1841-1849.

Macleod, D. et Birch, M. (2001). Respiratory input impedance measurement: forced oscillation methods. *Med Biol Eng Comput*, 39(5), 505-516.

Malmberg, L. P., Pelkonen, A., Poussa, T., Pohianpalo, A., Haahtela, T. et Turpeinen, M. (2002). Determinants of respiratory system input impedance and bronchodilator response in healthy Finnish preschool children. *Clin Physiol Funct Imaging*, 22(1), 64-71.

Mcfawn, P. K. et Mitchell, H. W. (1997). Bronchial compliance and wall structure during development of the immature human and pig lung. *Eur Respir J*, 10(1), 27-34.

Mead, J. (1960). Control of respiratory frequency. *J Appl Physiol*, 15, 325-336.

Mead, J. (1961). Mechanical properties of lungs. *Physiol Rev*, 41, 281-330.

Michaelson, E. D., Grassman, E. D. et Peters, W. R. (1975). Pulmonary mechanics by spectral analysis of forced random noise. *J Clin Invest*, 56(5), 1210-1230.

Miller, T. F., Milestone, B., Stern, R., Shaffer, T. H. et Wolfson, M. R. (2001). Effects of perfluorochemical distribution and elimination dynamics on cardiopulmonary function. *J Appl Physiol*, 90(3), 839-849.

Navajas, D. et Farre, R. (1999). Oscillation mechanics. *Eur Respir Monogr*, 12, 112-140.

Navajas, D. et Farre, R. (2001). Forced oscillation assessment of respiratory mechanics in ventilated patients. *Crit care* 5(1), 3-9.

Newth, C. J., Venkataraman, S., Willson, D. F., Meert, K. L., Harrison, R., Dean, J. M. *et al.* (2009). Weaning and extubation readiness in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*, 10(1), 1-11.

Oostveen, E., Macleod, D., Lorino, H., Farre, R., Hantos, Z., Desager, K. *et al.* (2003). The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*, 22(6), 1026-1041.

Papastamelos, C., Panitch, H. B., England, S. E. et Allen, J. L. (1995). Developmental changes in chest wall compliance in infancy and early childhood. *J Appl Physiol*, 78(1), 179-184.

Pelosi, P. et Gattinoni, L. (2000). Respiratory mechanics in ARDS: a siren for physicians? *Intensive Care Med*, 26(6), 653-656.

Peslin, R., Felicio Da Silva, J., Duvivier, C. et Chabot, F. (1993). Respiratory mechanics studied by forced oscillations during artificial ventilation. *Eur Respir J*, 6(6), 772-784.

Petak, F., Babik, B., Asztalos, T., Hall, G. L., Deak, Z. I., Sly, P. D. *et al.* (2003). Airway and tissue mechanics in anesthetized paralyzed children. *Pediatr Pulmonol*, 35(3), 169-176.

Petak, F., Hantos, Z., Adamicza, A., Asztalos, T. et Sly, P. D. (1997a). Methacholine-induced bronchoconstriction in rats: effects of intravenous vs. aerosol delivery. *J Appl Physiol*, 82(5), 1479-1487.

Petak, F., Hayden, M. J., Hantos, Z. et Sly, P. D. (1997b). Volume dependence of respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med*, 156(4 Pt 1), 1172-1177.

Pillow, J. J., Hall, G. L., Willet, K. E., Jobe, A. H., Hantos, Z. et Sly, P. D. (2001). Effects of gestation and antenatal steroid on airway and tissue mechanics in newborn lambs. *Am J Respir Crit Care Med*, 163(5), 1158-1163.

Pillow, J. J., Sly, P. D. et Hantos, Z. (2004). Monitoring of lung volume recruitment and derecruitment using oscillatory mechanics during high-frequency oscillatory ventilation in the preterm lamb. *Pediatr crit care med*, 5(2), 172-180.

Pillow, J. J., Stocks, J., Sly, P. D. et Hantos, Z. (2005). Partitioning of airway and parenchymal mechanics in unsedated newborn infants. *Pediatr Res*, 58(6), 1210-1215.

Plopper, C. G., Nishio, S. J. et Schelegle, E. S. (2003). Tethering tracheobronchial airways within the lungs. *Am J Respir Crit Care Med*, 167(1), 2-3.

Polese, G., Serra, A. et Rossi, A. (2005). Respiratory mechanics in the intensive care unit. *Eur Respir Monogr*, 31, 195-206.

Polgar, G. et Weng, T. R. (1979). The functional development of the respiratory system from the period of gestation to adulthood. *Am Rev Respir Dis*, 120(3), 625-695.

Robert, R., Micheau, P., Avoine, O., Beaudry, B., Beaulieu, A. et Walti, H. (2009a). A Regulator for Pressure Controlled Liquid Ventilation. [original]. *IEEE Trans Biomed Eng.*

Robert, R., Micheau, P. et Walti, H. (2009b). Optimal expiratory volume profile in tidal liquid ventilation under steady state conditions, based on a symmetrical lung model. *ASAIO J*, 55(1), 63-72.

Rosen, W. C., Mammel, M. C., Fisher, J. B., Coleman, J. M., Bing, D. R., Holloman, K. K. *et al.* (1993). The effects of bedside pulmonary mechanics testing during infant mechanical ventilation: a retrospective analysis. *Pediatr Pulmonol*, 16(3), 147-152.

Rossmann, J. E., Caty, M. G., Rich, G. A., Karamanoukian, H. L. et Azizkhan, R. G. (1996). Neutrophil activation and chemotaxis after in vitro treatment with perfluorocarbon. *J Pediatr Surg*, 31(8), 1147-1150; discussion 1150-1141.

Sakai, H., Ingenito, E. P., Mora, R., Abbay, S., Cavalcante, F. S., Lutchen, K. R. *et al.* (2001). Hysteresivity of the lung and tissue strip in the normal rat: effects of heterogeneities. *J Appl Physiol*, 91(2), 737-747.

Schmalisch, G., Proquitte, H., Schmidt, M., Rudiger, M. et Wauer, R. R. (2005). Inertance measurements by jet pulses in ventilated small lungs after perfluorochemical liquid (PFC) applications. *Physiol Meas*, 26(3), 239-249.

Schmalisch, G., Schmidt, M., Proquitte, H., Foitzik, B., Rudiger, M. et Wauer, R. R. (2003). Measurement of changes in respiratory mechanics during partial liquid ventilation using jet pulses. *Crit Care Med*, 31(5), 1435-1441.

Schmidt, M., Foitzik, B., Hochmuth, O. et Schmalisch, G. (1999). In vitro investigations of jet-pulses for the measurement of respiratory impedance in newborns. *Eur Respir J*, 14(5), 1156-1162.

Seber, G. A. F. et Wild, C. J. (1989). *Nonlinear Regression*. New-York: John Wiley & Sons, Inc.

Sekins, K. M., Leeper, D. B., Hoffman, J. K., Keilman, G. W., Ziskin, M. C., Wolfson, M. R. *et al.* (2004). Feasibility of lung cancer hyperthermia using breathable perfluorochemical (PFC) liquids. Part II: Ultrasound hyperthermia. *Int J Hyperthermia*, 20(3), 278-299.

Shashikant, B. N., Miller, T. L., Jeng, M. J., Davis, J., Shaffer, T. H. et Wolfson, M. R. (2005). Differential impact of perfluorochemical physical properties on the physiologic, histologic, and inflammatory profile in acute lung injury. *Crit Care Med*, 33(5), 1096-1103.

Shashikant, M. P., Badellino, M. M., Cooper, B., Shaffer, T. H., Myers, S. I. et Wolfson, M. R. (2002). Physicochemical properties of perfluorochemical liquids influence ventilatory requirements, pulmonary mechanics, and microvascular permeability during

partial liquid ventilation following intestinal ischemia/reperfusion injury. *Crit Care Med*, 30(10), 2300-2305.

Sly, P. D., Collins, R. A., Thamrin, C., Turner, D. J. et Hantos, Z. (2003). Volume dependence of airway and tissue impedances in mice. *J Appl Physiol*, 94(4), 1460-1466.

Sly, P. D., Hayden, M. J., Petak, F. et Hantos, Z. (1996). Measurement of low-frequency respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med*, 154(1), 161-166.

Smith, H., Reinhold, P. et Goldman, M. (2005). Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur Respir Monogr*, 72-105.

Smith, T. M., Steinhorn, D. M., Thusu, K., Fuhrman, B. P. et Dandona, P. (1995). A liquid perfluorochemical decreases the in vitro production of reactive oxygen species by alveolar macrophages. *Crit Care Med*, 23(9), 1533-1539.

Stocks, J. et Godfrey, S. (1977). Specific airway conductance in relation to postconceptional age during infancy. *J Appl Physiol*, 43(1), 144-154.

Suki, B., Yuan, H., Zhang, Q. et Lutchen, K. R. (1997). Partitioning of lung tissue response and inhomogeneous airway constriction at the airway opening. *J Appl Physiol*, 82(4), 1349-1359.

Sullivan, K. J., Durand, M. et Chang, H. K. (1991). A forced perturbation method of assessing pulmonary mechanical function in intubated infants. *Pediatr Res*, 29(1), 82-88.

Taussig, L. et Helms, J. (1996). Introduction. In S. P. Stocks J, Tepper Rs, Morgan Wj (Ed.), *Infant Respiratory Function Testing* (pp. 1-18). New York: Wiley-Liss.

Tgavalekos, N. T., Tawhai, M., Harris, R. S., Musch, G., Vidal-Melo, M., Venegas, J. G. et al. (2005). Identifying airways responsible for heterogeneous ventilation and mechanical dysfunction in asthma: an image functional modeling approach. *J Appl Physiol*, 99(6), 2388-2397.

Thamrin, C., Gangell, C. L., Udomittipong, K., Kusel, M. M., Patterson, H., Fukushima, T. et al. (2007). Assessment of bronchodilator responsiveness in preschool children using forced oscillations. *Thorax*, 62(9), 814-819.

Thamrin, C., Janosi, T. Z., Collins, R. A., Sly, P. D. et Hantos, Z. (2004). Sensitivity analysis of respiratory parameter estimates in the constant-phase model. *Ann Biomed Eng*, 32(6), 815-822.

Thomassen, M. J., Buhrow, L. T. et Wiedemann, H. P. (1997). Perflubron decreases inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages. *Crit Care Med*, 25(12), 2045-2047.

Tissier, R., Couvreur, N., Ghaleh, B., Bruneval, P., Lidouren, F., Morin, D. *et al.* (2009). Rapid cooling preserves the ischaemic myocardium against mitochondrial damage and left ventricular dysfunction. *Cardiovasc Res*.

Tomioka, S., Bates, J. H. et Irvin, C. G. (2002). Airway and tissue mechanics in a murine model of asthma: alveolar capsule vs. forced oscillations. *J Appl Physiol*, 93(1), 263-270.

Tulic, M. K., Wale, J. L., Petak, F. et Sly, P. D. (1999). Muscarinic blockade of methacholine induced airway and parenchymal lung responses in anaesthetised rats. *Thorax*, 54(6), 531-537.

Van De Woestijne, K. P. (1993). The forced oscillation technique in intubated, mechanically-ventilated patients. *Eur Respir J*, 6(6), 767-769.

Van Noord, J. A., Clement, J., Van De Woestijne, K. P. et Demedts, M. (1989). Total respiratory resistance and reactance as a measurement of response to bronchial challenge with histamine. *Am Rev Respir Dis*, 139(4), 921-926.

Varani, J., Hirschl, R. B., Dame, M. et Johnson, K. (1996). Perfluorocarbon protects lung epithelial cells from neutrophil-mediated injury in an in vitro model of liquid ventilation therapy. *Shock*, 6(5), 339-344.

Veiga, J., Lopes, A. J., Jansen, J. M. et De Melo, P. L. (2009). Within-breath analysis of respiratory mechanics in asthmatic patients by forced oscillation. *Clinics (Sao Paulo)*, 64(7), 649-656.

Venegas, B., Wolfson, M. R., Cooke, P. H. et Chong, P. L. (2008). High vapor pressure perfluorocarbons cause vesicle fusion and changes in membrane packing. *Biophys J*, 95(10), 4737-4747.

Wohl, M. E., Stigol, L. C. et Mead, J. (1969). Resistance of the total respiratory system in healthy infants and infants with bronchiolitis. *Pediatrics*, 43(4), 495-509.

Wolfson, M. R., Greenspan, J. S., Deoras, K. S., Rubenstein, S. D. et Shaffer, T. H. (1992). Comparison of gas and liquid ventilation: clinical, physiological, and histological correlates. *J Appl Physiol*, 72(3), 1024-1031.

Wolfson, M. R., Hirschl, R. B., Jackson, J. C., Gauvin, F., Foley, D. S., Lamm, W. J. *et al.* (2008). Multicenter comparative study of conventional mechanical gas ventilation to tidal liquid ventilation in oleic acid injured sheep. *ASAIO J*, 54(3), 256-269.

Wolfson, M. R. et Shaffer, T. H. (2004). Liquid ventilation: an adjunct for respiratory management. *Paediatr Anaesth*, 14(1), 15-23.

Wolfson, M. R. et Shaffer, T. H. (2005). Pulmonary applications of perfluorochemical liquids: ventilation and beyond. *Paediatr Respir Rev*, 6(2), 117-127.

Yang, S. S., Jeng, M. J., Mcshane, R., Chen, C. Y., Wolfson, M. R. et Shaffer, T. H. (2005). Cold perfluorochemical-induced hypothermia protects lung integrity in normal rabbits. *Biol Neonate*, 87(1), 60-65.

Yuan, H., Kononov, S., Cavalcante, F. S., Lutchen, K. R., Ingenito, E. P. et Suki, B. (2000). Effects of collagenase and elastase on the mechanical properties of lung tissue strips. *J Appl Physiol*, 89(1), 3-14.

Yuan, H., Suki, B. et Lutchen, K. R. (1998). Sensitivity analysis for evaluating nonlinear models of lung mechanics. *Ann Biomed Eng*, 26(2), 230-241.