

Hélium en réanimation : de la mécanique des fluides à la clinique

Helium in critical care: from fluid dynamics to the bedside

P. Jolliet

Reçu le 14 juillet 2011 ; accepté le 21 septembre 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé En raison de sa faible densité, l'hélium tend à favoriser la présence de conditions d'écoulement laminaires dans les voies aériennes, tout en diminuant la résistance à l'écoulement en conditions turbulentes. Cette propriété rend compte de son intérêt potentiel lors d'atteintes obstructives des voies aériennes supérieures ou inférieures. Plusieurs études ont démontré des effets cliniques et physiopathologiques favorables dans ces situations, tant en respiration spontanée qu'en ventilation mécanique, invasive ou non invasive. Pour l'heure, nous manquons d'études bien conduites démontrant que ces effets favorables s'accompagnent d'un impact bénéfique sur le devenir des patients. Dans cette attente, le recours de routine aux mélanges hélium-oxygène (He-O₂) ne peut être préconisé et son utilisation doit être limitée à des situations cliniques individuelles avec des objectifs ciblés. *Pour citer cette revue : Réanimation 21 (2012).*

Mots clés Hélium · Asthme · Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) · Ventilation non invasive · Mécanique respiratoire

Abstract Due to its low density, helium promotes laminar flow conditions in the airways, while reducing resistance to flow in turbulent conditions. These effects make helium an attractive option in patients with upper or lower airway obstructive disease. Several studies have shown favourable clinical and pathophysiological effects in these situations, both in spontaneous breathing and during invasive and noninvasive mechanical ventilation. However, to date, no study has shown that these beneficial effects can impact patient outcome. Until well-conducted studies provide more insight into this issue, the routine use of helium-O₂ mixtures cannot be recommended and should be restricted to individual

patient situations with well-defined treatment endpoints.
To cite this journal: Réanimation 21 (2012).

Keywords Helium · Asthma · Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) · Noninvasive ventilation · Respiratory mechanics

Mélanges hélium-oxygène (He-O₂) : bases physiques et physiopathologiques

Composé d'un noyau à deux protons et deux neutrons autour duquel gravitent deux électrons, l'hélium est, après l'hydrogène, le deuxième élément le plus léger de l'univers [1]. C'est un gaz incolore, inodore, non inflammable, insipide et inerte au plan chimique. Sur le plan physique, sa masse volumique est de 0,18, alors que celles de l'azote, de l'oxygène et de l'air sont respectivement de 1,43, 1,25 et 1,29 (Tableau 1). L'hélium est légèrement plus visqueux que l'air et il présente une conductivité thermique d'environ six fois supérieure (Tableau 1) [1].

Ces propriétés physiques de l'hélium ont des conséquences importantes sur l'écoulement gazeux et c'est cet aspect qui rend compte de l'intérêt potentiel de son utilisation en réanimation. En effet, la ventilation alvéolaire, résultant du transfert de gaz frais atmosphériques vers les alvéoles à travers les voies aériennes, est rendue possible par le gradient de pression généré par les muscles inspiratoires [2]. Le volume de gaz frais, qui parvient ainsi vers les unités d'échanges gazeux, résulte de ce gradient de pression et des forces élastiques et résistives qui s'opposent à ce transfert, comme le prédit l'équation de mouvement du système respiratoire:

$$P_{\text{mus}} = (R_{\text{rs}} \times V') + (E_{\text{rs}} \times V) \quad (1)$$

où : E_{rs} : élastance du système respiratoire ; R_{rs} : résistance du système respiratoire ; V' : débit inspiratoire ; V : volume du système respiratoire supérieur à la capacité résiduelle fonctionnelle.

P. Jolliet (✉)

Service de médecine intensive adulte et centre des brûlés, CHUV, 46, avenue du Bugnon, CH-1011 Lausanne, Suisse
e-mail : Philippe.Jolliet@chuv.ch

Tableau 1 Propriétés physiques de l'hélium, de l'azote, de l'oxygène et de l'air à 20 °C			
	Densité (ρ) (g/l)	Viscosité (μ) micropoises	Conductivité thermique (K) μcal/s
Hélium	0,1785	188,7	352
Oxygène	1,251	167,4	58
Azote	1,429	192,6	58,5
Air	1,293	170,8	58

La résistance des voies aériennes, quant à elle, dépend de la nature du gaz inhalé, des particularités anatomiques (diamètre, longueur, nombre d'embranchements, nature du revêtement), ainsi que de la vitesse et du régime d'écoulement. Pour qu'un régime d'écoulement soit établi de manière stable, les mêmes conditions d'écoulement doivent être présentes sur une certaine longueur (longueur d'entrée ou condition d'entrée) [3]. Cette dernière dépend du diamètre du tube et du nombre de Reynolds (\Re), lequel prédit la nature de l'écoulement dans une conduite:

$$\Re = \frac{2 \cdot V \rho}{\pi r \mu} \quad (2)$$

où : V : débit en ml/s, ρ : densité du gaz (g/l), r : rayon du tube (cm), μ : viscosité du gaz (micropoises) [4]. Dans les voies aériennes, un nombre de Reynolds inférieur à 2 000 prédit un régime d'écoulement laminaire ; au-delà de 4 000 le régime est turbulent [5,6]. Les caractéristiques physiques des débits gazeux du tractus aérien jusqu'aux unités respiratoires sont extrêmement complexes. En effet, le type d'écoulement dépend des variations de diamètre et de longueur des différents segments anatomiques des voies aériennes, de la génération de bronches et de leur angle de division, ainsi que de la vitesse d'écoulement des gaz, laquelle varie notablement selon les conditions, tant physiologiques que pathologiques [2,7].

Plusieurs travaux ont tenté de caractériser le régime d'écoulement dans les voies aériennes en utilisant des techniques d'analyse morphométrique, des données animales et des techniques de modélisation [2,5,8–12].

Ces études amènent au constat suivant : le débit, d'abord turbulent dans les voies aérodigestives, le larynx et la trachée, devient progressivement laminaire au fur et à mesure que les bronches se divisent du fait de la diminution très importante des débits locaux [2]. Au cours d'une respiration calme (débit inspiratoire d'environ 0,5 l/s), la transition entre régime turbulent et laminaire se situe aux environs de la deuxième génération des bronches. Si le débit augmente (2 l/s), la transition a lieu au niveau des bronches de cinquième génération [2].

La nature du régime d'écoulement est importante en raison des conséquences sur la pression nécessaire à générer un débit à travers l'arbre bronchique. En effet, la différence de pression entre entrée et sortie d'un tube (pression motrice — ΔP), nécessaire pour générer un débit donné, dépend du régime de débit (laminaire, turbulent ou transitionnel), de la géométrie du tube (longueur, diamètre), de ses divisions (nombre, configuration) et de sa texture interne (lisse ou rugueuse) [2,3,8].

Des équations ont été développées pour décrire la relation entre la pression motrice (ΔP) et le débit généré (V^o) en fonction des régimes de débit, de la densité (ρ) et de la viscosité dynamique (η) du gaz, de la configuration et de la texture du tube [13–15] :

- Débit laminaire : $\Delta P = C_1 \cdot \eta \cdot V^o$ (2)

- Débit laminaire avec embranchement : $\Delta P = C_2 \cdot \eta^{0,5} \cdot \rho^{0,5} \cdot V^o 1,5$ (3)

- Débit turbulent dans un tube lisse : $\Delta P = C_3 \cdot \eta^{0,25} \cdot \rho^{0,75} \cdot V^o 1,75$ (4)

- Débit turbulent dans un tube rugueux : $\Delta P = C_4 \cdot \rho \cdot V^o 2$ (5)

C_1 , C_2 , C_3 et C_4 sont des constantes intégrant les données géométriques du tube. Ainsi, l'équation 2 n'est autre que la classique équation de Poiseuille décrivant le débit laminaire avec $C_1 = 8l/\pi r^4$; où l : longueur du tube (m) ; et r : rayon du tube (m).

Les remarques suivantes découlent des équations ci-dessus :

- en condition de débit laminaire, la différence de pression est proportionnelle au débit, alors qu'en régime turbulent, elle est proportionnelle au débit élevé à la puissance 1,75 à 2 ;
- la densité du gaz ne joue pas de rôle en condition laminaire (équation 2) mais elle prend une importance croissante dans les autres situations (équations 3 à 5), c'est-à-dire dès que le tube se divise et que les conditions de débit deviennent de plus en plus turbulentes.

Ces modélisations mathématiques ont été validées par des études effectuées chez l'animal [16,17].

La prédominance de tel ou tel régime d'écoulement est d'une importance capitale pour expliquer l'effet bénéfique ou non de la réduction de densité des gaz inhalés.

Pour résumer, l'inhalation ou la ventilation avec un mélange d'He–O₂ pourrait avoir deux conséquences bénéfiques :

- en réduisant le nombre de Reynolds (équation 1), les conditions de débit laminaire sont favorisées. De ce fait, une pression motrice plus faible sera suffisante pour générer un débit donné, ou, inversement, le débit sera plus élevé pour une pression motrice donnée (équation 2 vs équations 4 et 5) ;

- en condition de débit turbulent, l'hélium diminue la pression motrice nécessaire pour générer un débit donné et, inversement, engendre un débit supérieur pour une pression motrice donnée (équations 4 et 5).

Pour conclure, inhaler un mélange d'He-O₂ revient à diminuer les résistances des voies aériennes. Le bénéfice clinique de cela dépendra des caractéristiques anatomiques, du type d'écoulement et des débits gazeux dans les voies aériennes, ainsi que de la fraction inhalée d'hélium.

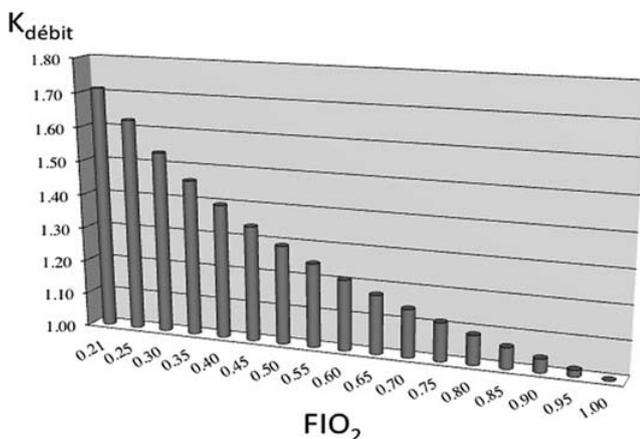


Fig. 1 Évolution, en conditions turbulentes et pour une pression motrice donnée, du coefficient de débit ($K_{\text{débit}}$), soit le rapport entre le débit d'un mélange He-O₂ et air-O₂ pour une FiO_2 donnée. Comme on peut le voir, plus la FiO_2 s'élève, plus le $K_{\text{débit}}$ diminue. Cela s'explique par une concentration plus faible d'hélium dans le mélange et, par là même, d'une augmentation de sa densité

Applications possibles en clinique

Obstruction aiguë des voies aériennes supérieures

Celle-ci relève de nombreuses causes organiques ou fonctionnelles (inflammation, tumeurs, dyskinésie, paralysies, corps étrangers), dont le point commun est une réduction critique du diamètre responsable d'une insuffisance respiratoire aiguë [15]. Au plan de la mécanique des fluides, cette situation peut être décrite par l'équation 5 laquelle prédit que pour une pression motrice donnée, le débit est inversement proportionnel à la racine carrée de la densité du gaz inhalé [15]. Dans cette situation, l'inhalation d'un mélange de basse densité He-O₂ entraînera donc une diminution des résistances à l'écoulement gazeux à travers l'obstacle.

De nombreux cas rapportés dans la littérature, ainsi que des petites séries prospectives apportent des arguments importants dans ce sens, même s'il n'existe pas d'étude contrôlée démontrant une supériorité du mélange He-O₂ par rapport aux mélanges air-oxygène (air-O₂) [18].

Dès 1935, Barach rapporte une amélioration de l'état clinique chez des enfants présentant une obstruction laryngée lors d'inhalation du mélange He-O₂ [19]. D'autres petites séries publiées rapportent une amélioration subjective et objective chez des enfants atteints de diphtérie ou de laryngite virale sévère [13,20], ainsi que chez des nouveau-nés prématurés atteints de dysplasie bronchopulmonaire [21]. Chez l'adulte, le mélange He-O₂ a aussi été utilisé avec succès lors d'obstruction des voies aériennes supérieures d'origine néoplasique [22-24] et après extubation [25]. Une analyse récente de l'utilisation des mélanges He-O₂ dans sept hôpitaux universitaires américains a documenté un résultat jugé satisfaisant dans 85 % des cas en termes de réduction des difficultés respiratoires avec une bonne tolérance clinique [26].

Ainsi, les fondements théoriques de l'utilisation de l'He-O₂ dans cette indication sont solides, et les bénéfices cliniques documentés. Il faut toutefois garder à l'esprit que ce traitement est purement symptomatique et qu'à l'arrêt de celui-ci, en l'absence de traitement étiologique, le malade s'aggravera instantanément.

Asthme aigu sévère

L'obstruction, secondaire à la bronchoconstriction et à l'inflammation, implique les bronches de gros et de moyen calibre. Comme décrit ci-dessus, le débit aérien est fortement turbulent dans cette portion de l'arbre bronchique, ce qui suggère un bénéfice potentiel à l'inhalation d'He-O₂. Barach fut le premier à démontrer de tels effets en respiration spontanée [19]. Par la suite, plusieurs études ont confirmé ces effets cliniques et physiopathologiques favorables, dans lesquelles on retrouve, de manière constante, une amélioration de la dyspnée, de la capnie et du pH artériel [27,28]. Les résultats issus de ces petites séries non contrôlées ont trouvé confirmation à travers trois études prospectives, randomisées et contrôlées. La première, effectuée chez 27 patients en respiration spontanée, dont le débit expiratoire de pointe reste abaissé en dépit du traitement par aérosols de bronchodilatateurs et corticoïdes intraveineux, démontre une augmentation de 35 % du débit expiratoire de pointe et une diminution de 40 % du pouls paradoxal dans le groupe He-O₂ [18]. Des résultats comparables sont observés dans une autre étude contrôlée chez 18 enfants en respiration spontanée [29]. Une autre étude montre une amélioration rapide du débit expiratoire de pointe et de la dyspnée chez des adultes [30]. Cet effet bénéfique semble d'autant plus important que la crise d'asthme est sévère, comme le montre une étude négative réalisée chez des enfants avec un abaissement peu marqué du volume expiratoire maximum seconde (VEMS) [31].

Notons enfin qu'une étude française, réalisée en préhospitalier chez plus de 200 patients, à ce jour non publiée

sous forme complète, a démontré une amélioration plus rapide du débit expiratoire de pointe et une diminution du taux d'intubation dans le groupe inhalant un mélange d'He-O₂ [32].

Chez des patients intubés et en ventilation mécanique, présentant une acidose respiratoire et des pressions d'insufflation élevées, Gluck et al. ont observé une diminution rapide de la capnie, une diminution marquée de la pression inspiratoire maximale et une correction rapide de l'acidose respiratoire [33]. En général, les disparités entre les différentes études reflètent probablement l'hétérogénéité de typologie et de gravité des patients, la durée d'évolution avant traitement, les concentrations inhalées du mélange He-O₂ et la qualité méthodologique [34]. Schématiquement, les avantages de l'administration de l'He-O₂ semblent plus importants lorsqu'il est administré précocement et chez les patients les plus sévères [34]. Il n'existe toutefois pas pour l'heure de recommandation forte quant à son utilisation lors d'asthme aigu sévère. Par ailleurs, comme pour l'obstruction des voies aériennes supérieures, il est capital de garder à l'esprit l'absence de valeur curative de ce gaz et le risque de sous-estimer la gravité de la crise en cours.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Au plan physiopathologique, l'obstruction, fixe et dynamique à l'écoulement gazeux dans les voies aériennes, contraint le patient à augmenter son temps expiratoire (et donc à raccourcir son temps inspiratoire, donc à générer un débit inspiratoire plus élevé) et à respirer à un volume pulmonaire augmenté [35]. Parallèlement, la vidange pulmonaire incomplète entraîne une élévation du volume téléexpiratoire, phénomène connu sous le nom d'« hyperinflation dynamique » ou de pression expiratoire positive « intrinsèque » (PEPi) [36]. Celle-ci engendre une augmentation de la charge imposée aux muscles respiratoires en raison du volume pulmonaire élevé, et de l'effet de charge inspiratoire supplémentaire [36]. L'He-O₂ devrait donc, grâce à une vidange pulmonaire expiratoire plus complète grâce à la diminution de la résistance à l'écoulement gazeux, réduire le travail musculaire respiratoire [37]. Ce bénéfice physiopathologique a été confirmé dans différentes situations cliniques.

En *respiration spontanée*, l'He-O₂ entraîne une diminution des résistances des voies aériennes, tant inspiratoires qu'expiratoires [38], ainsi qu'une réduction de la capnie et de la production de CO₂ [39]. Une étude, rétrospective, effectuée chez des patients en décompensation aiguë, a démontré une diminution du taux d'intubation, de la morbidité et de la mortalité chez les patients ayant inhalé de l'He-O₂ [40].

En *ventilation non invasive (VNI)*, l'He-O₂ permet de potentialiser les effets de cette technique sur les muscles res-

piratoires. Deux études ont documenté une diminution de la dyspnée et de la PaCO₂ avec l'He-O₂ supérieure à celle obtenue avec le mélange air-O₂ [41,42], résultant avant tout d'une réduction du travail musculaire respiratoire et de la PEPi [41]. Toutefois, pour l'heure, force est de constater l'absence de démonstration que ces bénéfiques physiopathologiques puissent avoir un impact sur le devenir des patients. En effet, deux études prospectives et randomisées chez des patients en décompensation aiguë n'ont pas mis en évidence de bénéfice significatif sur le taux d'intubation, la durée de séjour en réanimation et la morbidité [43,44]. À noter toutefois une tendance dans les deux études vers un taux d'intubation plus faible avec l'He-O₂, même si la différence n'atteignait pas la significativité statistique. Plusieurs hypothèses peuvent rendre compte de cela. Tout d'abord, une population insuffisante en raison du faible taux d'intubation observé dans le groupe témoin. Ensuite, une hétérogénéité dans la physiopathologie de la BPCO et, par extension, des effets de l'hélium sur l'écoulement gazeux et ses conséquences physiopathologiques. En effet, les altérations des résistances dans la BPCO sont d'origine complexe, le site prédominant d'obstruction et, par extension, le régime d'écoulement variable [45,46], ce qui peut rendre compte d'une réponse variable elle aussi. Des travaux de modélisation récents ouvrent la voie vers une compréhension approfondie de ces mécanismes et laissent entrevoir la possibilité d'identifier les meilleurs répondeurs potentiels à l'inhalation d'He-O₂ [47]. Finalement, dans les deux études, la VNI était appliquée par intermittence et la durée des séances parfois brève, alors que les patients respiraient un mélange classique air-O₂ en dehors de ces séances [43,44]. Cette constatation a conduit à la mise en route d'une étude visant à combiner l'inhalation de l'He-O₂ en respiration spontanée et en VNI durant la phase aiguë de la décompensation (Clinicaltrials.gov NCT01155310), afin de maximiser les effets bénéfiques démontrés par les études citées ci-dessus [38,40-42]. L'objectif primaire de cette étude multicentrique (sept pays européens) ouverte, prospective et randomisée est la diminution du taux d'intubation et/ou de la mortalité chez des patients atteints de BPCO, en insuffisance respiratoire aiguë, exposés à l'inhalation d'He-O₂ ou d'air-O₂, tant en VNI qu'en respiration spontanée, durant les premières 72 heures de prise en charge. Il est prévu d'enrôler 670 patients sur une période d'environ deux ans (Clinicaltrials.gov NCT01155310). Cette étude devrait permettre de répondre à la question qui reste ouverte quant à la place exacte de l'He-O₂ chez les patients BPCO en décompensation aiguë.

Chez les *patients intubés*, en ventilation contrôlée, l'He-O₂ permet une diminution de l'hyperinflation dynamique et de la PEPi [48], entraînant une atténuation des répercussions hémodynamiques défavorables [49]. Le travail respiratoire durant la ventilation contrôlée et l'aide inspiratoire se trouve également diminué [50,51].

Aérosols

L'utilisation de l'He-O₂ comme gaz propulseur pour l'administration de bronchodilatateurs par aérosols repose sur les principes de physique des écoulements gazeux décrits brièvement au début de ce chapitre. On s'attend en effet, au plan théorique, à ce que le recours à l'He-O₂ entraîne une moindre perte de médicament dans l'oropharynx et une augmentation de sa distribution dans les voies aériennes périphériques [52], hypothèse qui s'est trouvée confirmée par des études sur banc d'essai [53] ou chez des sujets sains [52].

Ces résultats ont également trouvé confirmation chez des patients asthmatiques, sous forme d'une diminution de la dyspnée [54], amélioration du VEMS supérieure à celle obtenue avec l'air-O₂ [55] et augmentation plus rapide du débit expiratoire de pointe [56].

Une seule étude prospective randomisée, effectuée chez des patients atteints de BPCO [57], n'a pas mis en évidence de différence significative sur le VEMS, seule une modeste augmentation du débit expiratoire maximal médian étant observée avec l'He-O₂.

À noter que les effets de la densité du gaz propulseur sur le nébuliseur sont variables en fonction du type d'appareil utilisé, point qui doit être gardé à l'esprit lors de l'analyse des études et dans la pratique clinique [58].

Aspects techniques

Plusieurs publications décrivent les conséquences de l'utilisation de mélanges d'He-O₂ avec des ventilateurs de réanimation ou à turbine, auxquelles le lecteur est invité à se référer [59-63]. En résumé, les deux propriétés physiques clés de l'hélium, soit la faible densité et la forte conductivité thermique, perturbent le fonctionnement des systèmes de mesure du débit gazeux, des mélangeurs de gaz, des systèmes de nébulisation et des ventilateurs artificiels utilisés en réanimation [64]. L'utilisateur doit connaître ces problèmes, dont la nature varie d'une machine à l'autre, afin de pouvoir administrer un mélange He-O₂ en toute sécurité. À noter qu'à l'époque actuelle, certains fabricants proposent une option « hélium » sur leurs machines.

En respiration spontanée, il existe des débitmètres calibrés spécifiquement pour l'hélium pur et différents mélanges He-O₂, qu'il est préférable d'utiliser [65].

Par ailleurs, la capacité de diffusion très élevée de l'hélium rend difficile son administration au moyen d'un masque, tant les fuites peuvent être importantes. Une étude récente montre que certains masques à haute concentration permettent une réelle différence dans la concentration inhalée d'He-O₂ [66]. Ce point est d'autant plus important que, de manière prévisible, les effets bénéfiques de l'hélium sur la résistance à l'écoulement gazeux en conditions turbulentes

sont d'autant plus importants que la fraction inspirée d'hélium est élevée (Fig. 1).

Conclusion

En raison de sa faible densité par rapport à l'air et ses conséquences sur les régimes de débit dans les voies aériennes, l'He-O₂ augmente les débits inspiratoires et expiratoires, diminue le travail respiratoire, l'hyperinflation dynamique et l'acidose respiratoire chez des patients en insuffisance respiratoire aiguë dont la cause est une réduction critique du diamètre des voies aériennes supérieures ou inférieures. Les mélanges He-O₂ peuvent être utiles lors des obstructions aiguës des voies aériennes aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant dans l'attente du traitement étiologique.

Les effets physiopathologiques bénéfiques observés chez les patients asthmatiques et ceux atteints de BPCO décompensée n'ont pour l'heure pas fait la preuve d'un impact favorable sur le devenir de ces patients. Dans le cas de la BPCO, une étude multicentrique actuellement en cours devrait permettre d'apporter des éléments de réponse à cette question. Dans cette attente, le recours à l'He-O₂ chez ces patients devrait pour l'heure être limité à des cas particuliers, sur la base d'arguments cliniques basés sur des objectifs ciblés.

Conflit d'intérêt Le groupe de recherche du Pr Jolliet a perçu un soutien financier de Draeger, Hamilton, Maquet et ResMed pour son groupe de recherche. Il est également le coordinateur d'une étude multicentrique en cours soutenue par Air Liquide Santé International.

Références

- Hess DR, Fink JB, Venkataraman ST, et al (2006) The history and physics of heliox. *Respir Care* 51:608-12
- Dubois A (1986) Resistance to breathing. In: Macklem P, Mead J (eds) *Handbook of physiology Section 3: the respiratory system. Volume III: mechanics of breathing, part I.* American Physiological Society, Bethesda, pp 451-61
- Jaffrin MY, Kesic P (1974) Airway resistance: a fluid mechanical approach. *J Appl Physiol* 36:354-61
- Nunn J (1993) Non elastic resistance to gas flow. In: Nunn J (ed) *Nunn's applied respiratory physiology.* Butterworth and Heinemann, Oxford, pp 61-89
- Olson D, Dart G, Filley G (1970) Pressure drop and fluid flow regime of air inspired into the human lung. *J Appl Physiol* 28:482-94
- Papamoschou D (1995) Theoretical validation of the respiratory benefits of helium-oxygen mixtures. *Respir Physiol* 99:183-99
- Otis A, Bembower W (1949) Effects of gas density on resistance to respiratory gas flow in man. *J Appl Physiol* 2:300-6
- Pedley T, Drazen J (1986) Aerodynamic theory. In: Macklem P, Mead J (eds) *Handbook of physiology Section 3: the respiratory*

- system volume III: mechanics of breathing, Part I. American Physiological Society, Bethesda, pp 41–54
9. Barbini P, Brighenti C, Cevenini G, et al (2005) A dynamic morphometric model of the normal lung for studying expiratory flow limitation in mechanical ventilation. *Ann Biomed Eng* 33(4):518–30
 10. Barbini P, Brighenti C, Gnudi G (2006) A simulation study of expiratory flow limitation in obstructive patients during mechanical ventilation. *Ann Biomed Eng* 34(12):1879–89
 11. Brighenti C, Barbini P, Gnudi G (2004) Detection of expiratory flow limitation during mechanical ventilation: a simulation study. Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference 6:3921–4
 12. Brighenti C, Barbini P, Gnudi G, et al (2007) Helium-oxygen ventilation in the presence of expiratory flow-limitation: a model study. *Respir Physiol Neurobiol* 157(2–3):326–34
 13. Duncan P (1979) Efficacy of helium-oxygen mixtures in the management of severe viral and post-intubation croup. *Can Anaesth Soc J* 26:206–12
 14. Isabey D, Brochard L, Harf A (1995) Biological flow. In: Jaffrin M (ed) *Respiratory mechanics and new concepts in mechanical ventilation*. Colin Caro Plenum Press, New York, pp 315–52
 15. O'Grady K, Doyle D, Irish J, et al (1997) Biophysics of airflow within the airway: a review. *J Otolaryngol* 26(2):123–8
 16. Barnett T (1967) Effects of helium and oxygen mixtures on pulmonary mechanics during airway obstruction. *J Appl Physiol* 22:707–13
 17. Mink S, Ziesman M, Wood L (1979) Mechanisms of increased maximum expiratory flow during HeO₂ breathing in dogs. *J Appl Physiol* 47:490–502
 18. Manthous C, Hall J, Caputo M, et al (1995) Heliox improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 151(2 Pt 1):310–4
 19. Barach A (1935) The use of helium in the treatment of asthma and obstructive lesions in the larynx and trachea. *Ann Intern Med* 9:739–65
 20. Nelson D, McClellan L (1982) Helium-oxygen mixtures as adjunctive support for refractory viral croup. *Ohio State Med J* 78:729–30
 21. Wolfson M, Bhutani V, Shaffer T, et al (1984) Mechanics and energetics of breathing helium in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 104:752–7
 22. Boorstein J, Boorstein S, Humphries G, et al (1989) Using helium-oxygen mixtures in the emergency management of upper airway obstruction. *Ann Emerg Med* 18:688–90
 23. Lu T, Ohmura A, Wong K, et al (1976) Helium-oxygen in treatment of upper airway obstruction. *Anesthesiology* 45:678–80
 24. Rudow M, Hill A, Thompson N, et al (1986) Helium-oxygen mixtures in airway obstruction due to thyroid carcinoma. *Can Anaesth Soc J* 33:498–501
 25. Jaber S, Carlucci A, Boussarsar M, et al (2001) Helium-oxygen in the postextubation period decreases inspiratory effort. *Am J Respir Crit Care Med* 164:633–7
 26. Berkenbosch JW, Grueber RE, Graff GR, et al (2004) Patterns of helium-oxygen (heliox) usage in the critical care environment. *J Intensive Care Med* 19(6):335–44
 27. Kass J, Castriotta R (1995) Heliox therapy in acute severe asthma. *Chest* 107(3):757–60
 28. Shiue ST, Gluck EH (1989) The use of helium-oxygen mixtures in the support of patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *J Asthma* 26(3):177–80
 29. Kudukis T, Manthous C, Schmidt G, et al (1997) Inhaled helium-oxygen revisited: effect of inhaled helium-oxygen during the treatment of status asthmaticus in children. *J Pediatr* 130(2):217–24
 30. Kass JE, Terregino CA (1999) The effect of heliox in acute severe asthma: a randomized controlled trial. *Chest* 116(2):296–300
 31. Carter E, Webb C, Moffitt D (1996) Evaluation of heliox in children hospitalized with acute severe asthma. *Chest* 109:1256–61
 32. Sattoune P, Plaisance P, Lecourt L, et al (2003) Efficacité d'une administration en continu d'un mélange hélium-oxygène 65–35 % dans la prise en charge préhospitalière de l'asthme aigu grave. *Réanimation* 12(Suppl 3):S049
 33. Gluck E, Onorato D, Castriotta R (1990) Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest* 98(3):693–8
 34. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, et al (2006) Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD002884
 35. Derenne J, Fleury B, Pariente R (1988) Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 138(4):1006–33
 36. Rossi A, Polese G, Brandi G, et al (1995) Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi). *Intensive Care Med* 21(6):522–36
 37. Hess D (2006) Heliox and noninvasive positive-pressure ventilation: a role for heliox in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? *Respir Care* 51(6):640–50
 38. Grape B, Channin E, Tyler JM (1960) The effect of helium and oxygen mixtures on pulmonary resistances in emphysema. *Am Rev Respir Dis* 81:823–9
 39. Swidwa DM, Montenegro HD, Goldman MD, et al (1985) Helium-oxygen breathing in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 87(6):790–5
 40. Gerbeaux P, Gainnier M, Boussuges A, et al (2001) Use of heliox in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 29(12):2322–4
 41. Jaber S, Fodil R, Carlucci A, et al (2000) Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 161(4 Pt 1):1191–200
 42. Jolliet P, Tassaux D, Thouret JM, et al (1999) Beneficial effects of helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 27(11):2422–9
 43. Jolliet P, Tassaux D, Roeseler J, et al (2003) Helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in decompensated chronic obstructive disease: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 31(3):878–84
 44. Maggiore SM, Richard JC, Abroug F, et al (2010) A multicenter, randomized trial of noninvasive ventilation with helium-oxygen mixture in exacerbations of chronic obstructive lung disease. *Crit Care Med* 38(1):145–51
 45. Gelb A, Gobel P, Fairshter R, et al (1981) Predominant site of airway resistance in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 79:273–6
 46. Thurlbeck W (1990) Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest* 97:6S–10S
 47. Katz IM, Martin AR, Muller PA, et al (2011) The ventilation distribution of helium-oxygen mixtures and the role of inertial losses in the presence of heterogeneous airway obstructions. *J Biomech* 44(6):1137–43
 48. Tassaux D, Jolliet P, Roeseler J, et al (2000) Effects of helium-oxygen on intrinsic positive end-expiratory pressure in intubated and mechanically ventilated patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 28(8):2721–8
 49. Lee DL, Lee H, Chang HW, et al (2005) Heliox improves hemodynamics in mechanically ventilated patients with chronic

- obstructive pulmonary disease with systolic pressure variations. *Crit Care Med* 33(5):968–73
50. Gannier M, Arnal JM, Gerbeaux P, et al (2003) Helium-oxygen reduces work of breathing in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 29(10):1666–70
 51. Tassaux D, Gannier M, Battisti A, et al (2005) Helium-oxygen decreases inspiratory effort and work of breathing during pressure support in intubated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 31(11):1501–7
 52. Darquenne C, Prisk GK (2004) Aerosol deposition in the human respiratory tract breathing air and 80:20 heliox. *J Aerosol Med* 17(3):278–85
 53. Goode ML, Fink JB, Dhand R, et al (2001) Improvement in aerosol delivery with helium-oxygen mixtures during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 163(1):109–14
 54. Rose JS, Panacek EA, Miller P (2002) Prospective randomized trial of heliox-driven continuous nebulizers in the treatment of asthma in the emergency department. *J Emerg Med* 22(2):133–7
 55. Kress JP, Noth I, Gehlbach BK, et al (2002) The utility of albuterol nebulized with heliox during acute asthma exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 165(9):1317–21
 56. Lee DL, Hsu CW, Lee H, et al (2005) Beneficial effects of albuterol therapy driven by heliox versus by oxygen in severe asthma exacerbation. *Acad Emerg Med* 12(9):820–7
 57. de Boisblanc BP, De Bleieux P, Resweber S, et al (2000) Randomized trial of the use of heliox as a driving gas for updraft nebulization of bronchodilators in the emergent treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 28(9):3177–80
 58. Martin A, Gleske J, Katz I, et al (2010) Laser diffraction characterization of droplet size distributions produced by vibrating mesh nebulization in air and a helium-oxygen mixture. *J Aerosol Sci* 41:1159–66
 59. Berkenbosch JW, Grueber RE, Dabbagh O, et al (2003) Effect of helium-oxygen (heliox) gas mixtures on the function of four pediatric ventilators. *Crit Care Med* 31(7):2052–8
 60. Brown MK, Willms DC (2005) A laboratory evaluation of 2 mechanical ventilators in the presence of helium-oxygen mixtures. *Respir Care* 50(3):354–60
 61. Chatmongkolchart S, Kacmarek R, Hess D (2001) Heliox delivery with noninvasive positive pressure ventilation: a laboratory study. *Respir Care* 46:248–54
 62. Oppenheim-Eden A, Cohen Y, Weissman C, et al (2001) The effect of helium on ventilator performance: study of five ventilators and a bedside Pitot tube spirometer. *Chest* 120(2):582–8
 63. Tassaux D, Jolliet P, Thouret J, et al (1999) Calibration of seven ICU ventilators for mechanical ventilation with helium-oxygen mixtures. *Am J Respir Crit Care Med* 160:22–32
 64. Fink JB (2006) Opportunities and risks of using heliox in your clinical practice. *Respir Care* 51(6):651–60
 65. Corcoran TE, Gamard S (2004) Development of aerosol drug delivery with helium oxygen gas mixtures. *J Aerosol Med* 17(4):299–309
 66. Roche-Campo F, Vignaux L, Galia F, et al (2011) Delivery of helium-oxygen mixture during spontaneous breathing: evaluation of three high-concentration face masks. *Intensive Care Med* (in press)