

特 集

自動ウィーニング機構

HAMILTON-G5 : Adaptive support ventilation (ASV™)

淵上竜也¹⁾・照屋孝二²⁾・垣花 学^{1,2)}・須加原一博²⁾

キーワード：ASV, %分時換気量, 人工呼吸, ウィーニング

はじめに

Adaptive support ventilation (ASV™、以下 ASV) は、フィードバックの原理に基づいた自動制御機構(いわゆるクローズドループ)を基盤とした換気モードで、気道抵抗やコンプライアンスなど肺メカニクスの変化や自発呼吸の有無など呼吸状態の変化に応じて換気設定を自動的に変更し、分時換気量を保証する^{1,2)}。

操作者は目標とする分時換気量、酸素濃度、気道内圧の設定を調整するのみで、人工呼吸器があらかじめ

定められたアルゴリズムに基づいて人工呼吸を行う。患者の自発呼吸の有無にかかわらず分時換気量を保証するので直前まで完全な強制換気の状態だった場合も、患者の自発呼吸が出現すると速やかに適応して、適切なサポート圧 (PS 圧) による圧補助換気 (pressure support ventilation:PSV) に移行しウィーニングを開始する (図 1)。その後、患者の呼吸状態によって PS 圧を自動的に調節し、PS 圧が一定のサポートレベル以下に到達すると人工呼吸離脱可能となる。この一連の過程が、ASV を用いた「自動ウィーニング」である (図 2)。

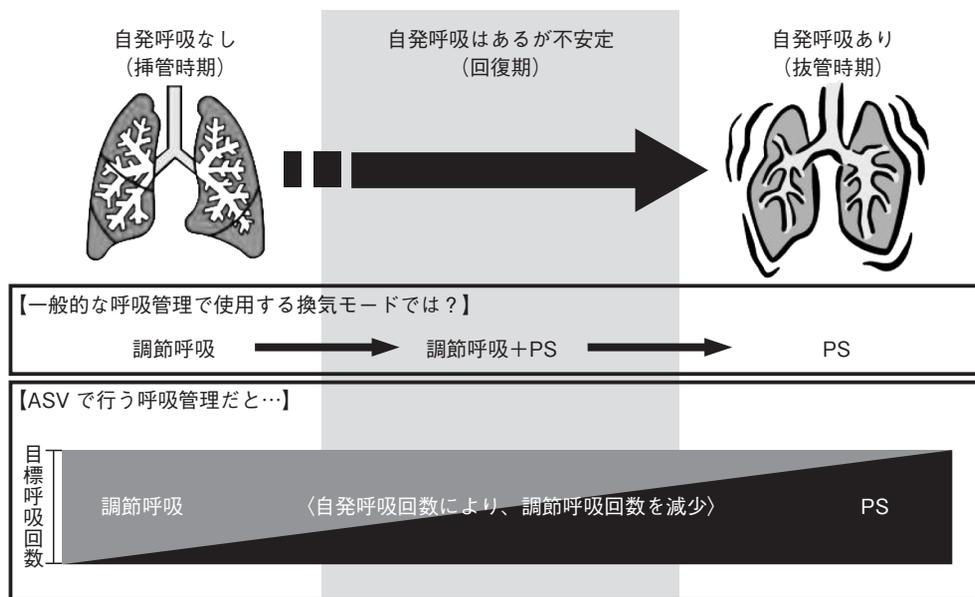


図 1 麻酔からの覚醒を想定した人工呼吸ウィーニングにおける従来の換気モードと ASV の比較

1) 琉球大学医学部附属病院 集中治療部

2) 琉球大学医学部附属病院 麻酔科

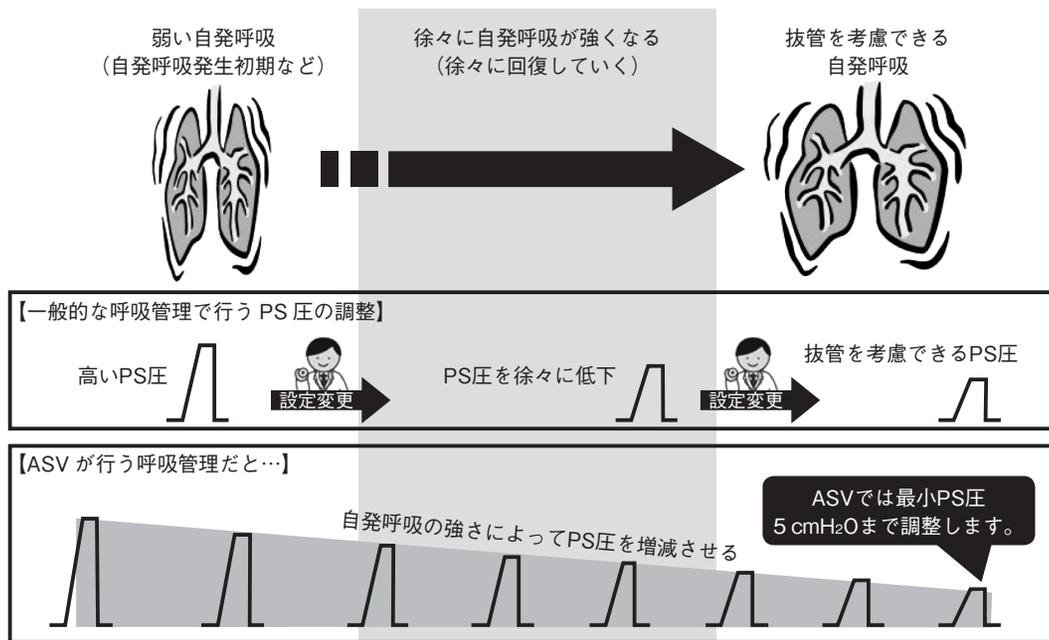


図2 自発呼吸患者の人工呼吸ウィーニングにおける従来の換気モードとASVの比較

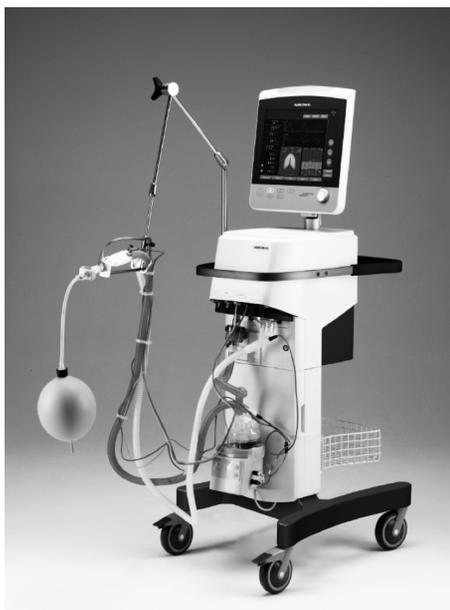


図3 HAMILTON-G5™ 本体と架台

ASVは、スイス HAMILTON MEDICAL 社製のガリレオ・ゴールド (以下ガリレオ)、ラファエルカラー、ラファエル XTC、HAMILTON-C1、HAMILTON-C2、HAMILTON-G5™ (以下 G5)、HAMILTON-S1 (国内未発売)、HAMILTON-T1 (国内未発売)、HAMILTON-C3 (国内未発売) に搭載されている。

本稿では、G5 (図3) でのウィーニングについて概

説する。

ASV の基本的な考え方

ASV は、分時換気量保証を主な目標として換気を行う。分時換気量を保証する換気モードとしては、1977年に Hewlett らが紹介した強制分時換気 (mandatory minute volume : MMV) がある³⁾。MMV は、患者の自発分時換気量が設定された分時換気量を下回った場合に、人工呼吸器が換気を供給するシステムで、さまざまな人工呼吸器に異なった名称で搭載された。しかし MMV のアルゴリズムには限界があり、頻呼吸、Auto-PEEP の発生、死腔換気の増大、複雑な操作に起因する設定ミスなど、患者に不利益となる場合があることが指摘された⁴⁾。ASV は患者の肺の状態に応じて呼吸ごとに安全域を設け、その範囲内で一回換気量 (tidal volume : V_T) や呼吸回数 (f) を調整し、換気パラメータを安全域内に維持する。このため従来の MMV で問題となった好ましくない呼吸パターンを回避し、適切に分時換気量を保証することができる。

ASV は、さらに患者にとって最小の呼吸仕事量になるよう V_T と f を自動的に調整する (後述)。

ASV の導入

ASV は、基本的には換気量保証の従圧式 SIMV モー

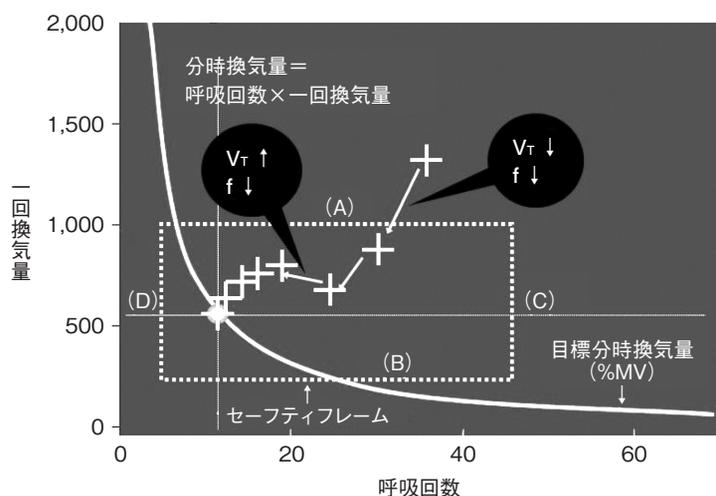


図4 ASVのグラフィック画面

操作者は目標分時換気量 (%MV) を設定し、人工呼吸器がセーフティフレームの中で、 V_T や f を自動的に調整し、患者の実測値 (+マーク) を Otis の式で導かれる目標値 (○マーク) に近づける。セーフティフレームは最大一回換気量 (A) と最小一回換気量 (B)、最大呼吸回数 (C) と最小呼吸回数 (D) で規定される。

ドとして動作し、自発呼吸の有無にかかわらず導入できる。患者の自発呼吸によって吸気トリガーされるすべての呼吸は、プレッシャーサポート (PS) と吸気サイクルで補助される。吸気サイクルは、呼気への転換が吸気流速に基づいて行われる。吸気トリガー (自発呼吸) がない場合、強制換気があらかじめ設定された吸気圧とタイムサイクルで行われる。

G5では、操作者が患者の身長と性別を入力することで理想体重 (ideal body weight : IBW) が自動計算される。この IBW は HAMILTON 社の最新マニュアルでは下記の式で計算される。

- 成人男性 IBW (kg) =
 $0.9079 \times \text{身長 (cm)} - 88.022 (\text{cm}) \times \text{kg/cm}$
- 成人女性 IBW (kg) =
 $0.9049 \times \text{身長 (cm)} - 92.006 (\text{cm}) \times \text{kg/cm}$
- 小児 IBW (kg) =
 $0.0033 \times \text{身長}^2 (\text{cm}) + 0.3237 \times \text{身長 (cm)} + 14.386 (\text{cm}) \times \text{kg/cm}$

ASV では IBW を基準に目標とする分時換気量を決定し、これを達成するよう換気が行われる。この目標分時換気量は %分時換気量 (% minute volume、以下 %MV) により増減が可能となる。すなわち %MV を 100% に設定した場合に、「通常の分時換気量」が保証される。「通常の分時換気量」は、成人では IBW 1 kg あたり 100mL。小児では IBW 1 kg あたり 200mL とする (例えば、70kg の成人では 7L/分)。この目標値は、呼吸回数 (f) と一回換気量 (V_T) の多様な組み合わせで達成され、縦軸を V_T 、横軸を f とした ASV グラフィック画面では曲線上に表される (図4)。目標とする %MV

を設定し、次いで高圧アラーム、PEEP、酸素濃度、吸気立ち上がり時間、ETS (呼気トリガー感度のことで通常は初期設定値=25%で使用)、吸気トリガーの様式 (圧ないしフロー) と感度の設定を行う。

G5 は始業時の設定に基づいて 3 回のテスト換気を行い、ASV が開始される。テスト換気中の f と V_T が測定され、ASV グラフィック画面上に +マークで表示される。この実測値 (+マーク) が目標値 (○マーク) と比較され、実測値 (+マーク) が目標値 (○マーク) に近づくように、 V_T を調節するために吸気圧が、 f を調節するために強制換気回数がそれぞれ自動的に設定変更される (図4)。

適切な %MV の調整

「通常の分時換気量」とされる 100%MV は患者の状態によって妥当性が変化し、必ずしも適切な分時換気量と一致しない。それゆえ ASV 開始後、設定した目標に達した時点 (つまり ASV グラフィック画面で、+マークと○マークが重なった時点) で終末呼気二酸化炭素濃度 (end tidal CO_2 : ETCO_2) や動脈血ガスを評価し、必要に応じて %MV の設定を変更する。原則として、 ETCO_2 や動脈血二酸化炭素分圧 (arterial carbon dioxide partial pressure : PaCO_2) が高ければ %MV の引き上げを検討し、 ETCO_2 や PaCO_2 が低ければ %MV の引き下げを検討する。

我々は、開心術後の患者に原則的に 100%MV で ASV を開始しているが、患者の体格や麻酔からの覚醒状態や体温によっては、相対的に低換気となる症例をしばしば経験する。体温や肥満度などのパラメータを考慮

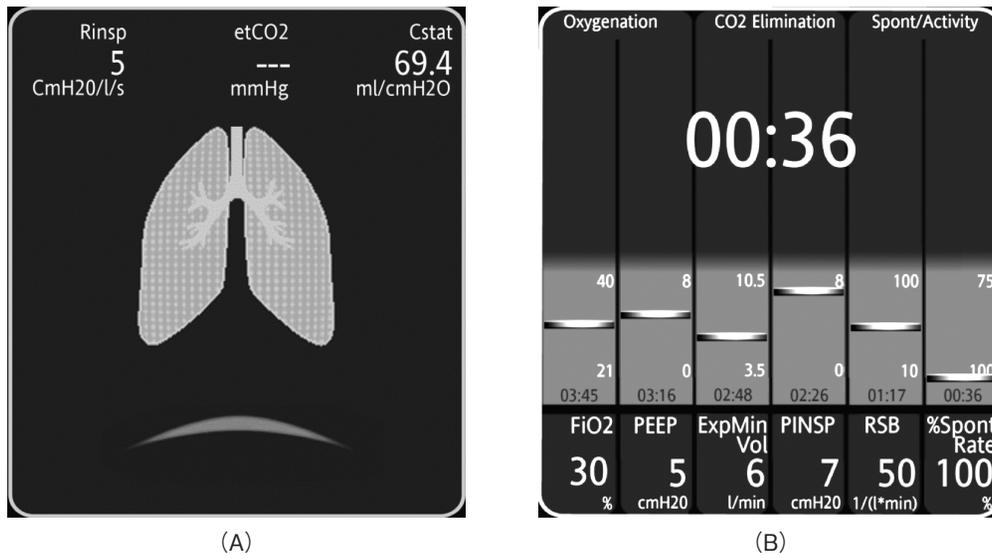


図5 HAMILTON-G5™ の Dynamic Lung 画面 (A) と Vent Status 画面 (B)
「00:36」は患者の呼吸状態が抜管可能な条件内に入って36分経過したことを示す。

して個々の患者に最適な %MV を予想することも難しい。ASV 開始時は、カプノグラムや動脈血ガス分析などを用いて速やかに %MV の「滴定」を行う必要がある。

ASV による自動ウィーニング

ASV では常に自発呼吸が可能で、直前は完全な強制換気の状態だった場合でも自発呼吸が出現すると直ちに適応して適切な PS による補助換気を行い、同一の呼吸モードのままウィーニングが進行する。そのため ASV 施行中は患者の自発呼吸状態や人工呼吸器の動作状況を把握することが重要となる。具体的には吸気圧、総呼吸回数、自発呼吸回数を表示する ASV モニタリング画面や各パラメータをシリンダ状に表示した Vent Status 画面 (図 5-B) でウィーニングの状況を確認する。強制換気回数が 0 で、吸気圧が 8 hPa 以下、吸入酸素濃度や自発呼吸回数や分時換気量が抜管可能とされる範囲内に入ると、Vent Status 画面では抜管可能となった時刻からの経過時間が表示され ASV でのウィーニングは終了する。この時点で著者らは、念のために Spont (CPAP+PS) モードに変更し、最終的には自発呼吸トライアル (SBT) を行った上で気管チューブを抜去している。

ASV では人工呼吸器が常に呼吸状態を評価し %MV を維持することから、ある時点でウィーニングが終了していても何らかの原因により自発呼吸が減弱あるい

は消失した場合には、速やかに PS 圧を増加させ強制換気を再開するなどして換気を維持する。

ASV の肺保護機構

ASV では %MV が保証されるが、これをみただけの V_T と f の組み合わせが安全というわけではない。過剰な V_T は肺を過膨張させ、逆に少なすぎる V_T では有効な肺胞換気が行われないリスクが生じる。 f が過剰の場合は動的な肺の過膨張をもたらす、Auto-PEEP の原因となる。少なすぎる f は、低換気や無呼吸の原因となる。このような不適切な V_T と f の組み合わせを制限するため、ASV では人工呼吸器の測定値に基づいた内部計算によって自動的に V_T と f の「許容範囲」を定め、さらに医師による「許容範囲」の調整も行うことができる。

前述した ASV グラフィック画面では、肺保護戦略によって自動設定された 4 つの安全域、すなわち最大一回換気量 (A) と最小一回換気量 (B)、最大呼吸回数 (C) と最小呼吸回数 (D) を、セーフティーフレーム (=「許容範囲」として表す (図 4)。この (A) ~ (D) の 4 つの安全域は、ASV のアルゴリズムの中で以下のように決定される。

a) 最大一回換気量

ASV では、最大一回換気量を設定することで、圧損傷や容量損傷を回避する。この上限値は 2 つの原則か

ら決定される。すなわち、高圧アラームの設定値による第1の原則か、IBWから導く第2の原則に従う。

第1の原則では、最大一回換気量は、最大吸気圧と肺コンプライアンスの積となる。この最大吸気圧は、高圧アラーム設定より10hPa低い値に自動設定される。プラトー圧35hPa以下を推奨する場合、高圧アラームは45hPaを目安に設定する。体重70kg、肺コンプライアンス50mL/hPaの患者で高圧アラームを45hPaに設定すると、最大吸気圧は35hPaに自動設定される。PEEPを5hPaにすると、気道内圧は30hPaの範囲で換気され、得られる一回換気量は $30(\text{hPa}) \times 50(\text{mL/hPa}) = 1,500\text{mL}$ 以下と計算される。

一方、第2の原則では一回換気量はIBW 1kgあたり22mLとなる。これは高圧アラームを非常に高く設定した場合に用いられる。例えば、IBW 70kg、肺コンプライアンス50mL/hPaの患者で、高圧アラームを60hPa（つまり最大吸気圧は50hPa）、PEEPを5hPaに設定した場合、第1の原則では最大一回換気量は $50(\text{mL/hPa}) \times 45(\text{hPa}) = 2,250(\text{mL})$ となるが、第2の原則で導かれる $22 \times 70(\text{kg}) = 1,540\text{mL}$ が優先される。

b) 最小一回換気量

ASVでは、一回換気量の最小値を設定することで、死腔による無効換気を回避する。この値は、死腔量により決定される。死腔量は $2.2 \times \text{IBW}$ で計算され、ASVでは死腔量の2倍を最小一回換気量とする。よって最小一回換気量は、 $4.4 \times \text{IBW}$ となる。例えば、IBW 70kgでは、目標換気量の下限は308mLとなる。

c) 最大呼吸数

ASVは、頻呼吸によるAuto-PEEPの発生を回避するため、呼吸回数に上限を設けている。この最大呼吸数は、第1の原則では目標分時換気量÷最低一回換気量の式で算出され、%MVとIBWから得られる。IBW 70kgで、%MVが100%では、 $(7,000\text{mL} \div 308\text{mL}) = 22$ 回となる。ところが、これではより大きな%MVを設定する場合、呼吸回数が無制限に増加することになる。ASVでは、呼吸能力を考慮した第2の原則を用いて、頻呼吸のリスクを回避する。

第2の原則では、呼吸能力は呼吸時定数によって測定される。ほぼ完全な呼吸状態を達成するためには、少なくとも「 $2 \times \text{呼吸時定数}$ 」の呼吸時間が必要で、「 $1 \times \text{呼吸時定数}$ 」に等しい最小吸気時間と「 $2 \times \text{呼吸時定数}$ 」に等しい最小呼気時間を与えるという原則に基づき最

大呼吸回数を算出する。これは、以下の式となる。

$$\text{最大呼吸数} = 60 \div (3 \times \text{呼吸時定数}) = 20 \div \text{呼吸時定数}$$

この結果が、第1の原則で算出した値より大きくなった場合は、第1の原則を有効とする。

d) 最小呼吸数

ASVは、最小呼吸数を設定して、少なすぎる呼吸回数を制限するが、この値は5回/分で一定である。この最少呼吸数は、最大一回換気量を制限する。

上記(A)～(D)で規定された許容範囲内では、多様な一回換気量と呼吸回数の組み合わせが可能だが、ASVでは更に具体的な一回換気量と呼吸回数の目標を定める。すなわち%MVとIBWおよび測定された呼吸時定数からOtisの式⁵⁾を用いて、最小の呼吸仕事量となるように最適な呼吸回数を算出し目標一回換気量を設定する。導かれた値は、画面上に目標値として1点(○マーク)で表される(図4)。

このような肺保護機構によって、ASVは拘束性あるいは閉塞性換気障害患者の呼吸不全にも使用できる^{6,7)}。

G5のモニタ画面の特徴

ASVでは単一の換気モードの中で、従来では異なった複数の換気モードと同様な動作を行うが、ASVが選択した換気補助の妥当性や患者の気道や肺の問題を速やかに評価し対応することは重要である。G5では肺コンプライアンスや気道抵抗などのパラメータをdynamic lungと呼ばれる動的な肺の概念図として表示する(図5-A)。Dynamic lungでは、肺の面積は換気量を表し、肺の形状によって肺コンプライアンスや気道抵抗を表現している(なめらかな形状なら良好な状態、不均一で角張っていれば不良な状態)。Graphic user interface (GUI)と言われるこのような試みは、自動車や航空機など他の領域と同様に人工呼吸の安全性の向上に寄与することが期待される⁸⁾。

前述したVent Status画面(図5-B)では、吸入酸素濃度やPEEPといった操作者による設定値を自発呼吸の頻度や分時換気量などの患者の測定値と同一の画面に統合して患者の呼吸状態を表現している。この画面に統合されたパラメータの値は間接的に患者の状態を把握するものとして重要である。従来は設定項目、測定項目として別途表示されていた数値を1つの画面に集めたVent Status画面の構成は多忙な臨床の場で効

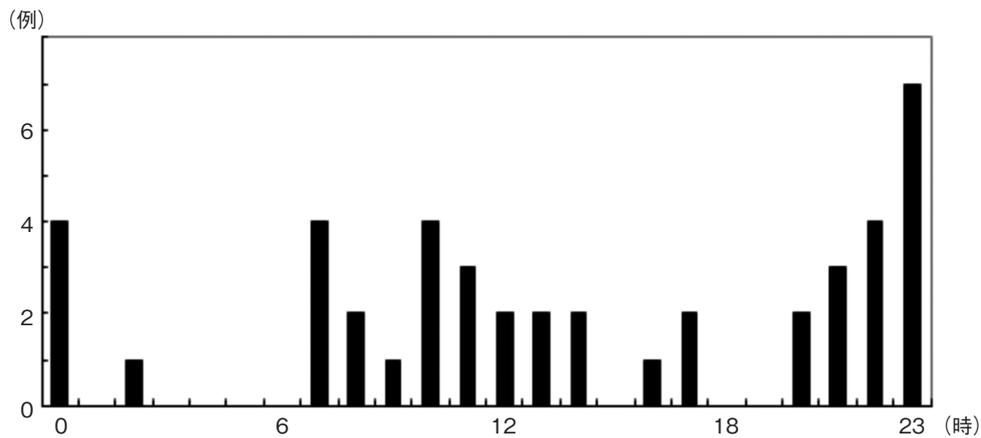


図6 当院ICUでの心臓手術後患者の人工呼吸で抜管した時刻別の症例数の分布
午後に入室し術当日でなければ、翌朝以降に抜管する傾向が示唆された。

率的に医療者の認知性を向上させる。

心臓手術後人工呼吸での有用性

当ICUでは、人工呼吸器の設定変更は麻酔科出身の集中治療専従スタッフと麻酔科の当直医師が行っている。我々は2004年にG5の「先発機種」となるガリレオを、2009年からはG5を集中治療室に導入し、主に心臓血管外科手術を中心に術後人工呼吸管理を目的に予定入室となった症例に使用してきた。従来の人工呼吸器では、医師の観察の頻度によって呼吸モードや換気回数、PS圧の設定変更が適切に行われずウィーニングと抜管が遅れることがあったが、現在はASVを用いて均一な術後人工呼吸ウィーニングを行っている。心臓手術後の人工呼吸ではG5が第一選択の人工呼吸器となっており、およそ90%の症例でASVのみで管理できている。

自動ウィーニングが期待される換気モードとしては、ASVの他にスマートケア™やPAV+™などがあるが、これらはPSVのPS圧設定について自動的な変更を行うもので、自発呼吸の回復が前提となる⁹⁾。一方ASVは無呼吸の患者にも適応できるので、全身麻酔からの覚醒過程にある患者のウィーニングの自動化という点でより優れている。

これまでに心臓手術後患者のASVを用いた人工呼吸管理に関する臨床研究では、SIMVおよびPSVを用いた従来の管理に比べて早期抜管が可能とする報告¹⁰⁾や圧規定従量換気 (pressure regulated volume control: PRVC) を用いた対照群に比べて早期抜管が可能だっ

たとする報告¹¹⁾がある一方で、PCVとPSVを用いた対照群と比べて挿管時間に差がなかったとする報告¹²⁾もあり評価は定まっていない。早期抜管できたとする2つの報告では、ASV群のプロトコルで%MVの積極的な調整が図られていた。挿管時間を短縮できなかった報告ではASV群で強制換気の V_T が対照群より大きい傾向があった。一方でASV群で強制換気とPSVの間の自動的なモード変更が頻回に行われていたことからASVの安全性も指摘された¹²⁾。

自動ウィーニング機構の評価としては、挿管時間の短縮に加えて操作の省力化 (操作者の介入頻度) や熟練した臨床医との結果の同一性など様々な因子が考えられる。臨床現場では、ICUといえども24時間常に一定の条件とは言い難い。我々の施設で心臓術後の入室患者44例の挿管時間を後ろ向きに検討したところ6～8時間と15～16時間に2峰性の分布が認められ、その理由として午前0～6時の深夜勤務帯で抜管を避ける傾向にあったことが示唆された (図6)。このように挿管時間を「均一に分布するデータ」として検討する臨床研究も現実的には難しい。ASVなど自動ウィーニング機構を評価する臨床研究は慎重に進める必要がある。

注意すべき点と対処法

G5によるASVはウィーニングの省力化が期待できるが、人工呼吸器の動作を規定する因子は従来医師や看護師が行っている患者観察を網羅しているわけではない。胸の動きや呼吸音など従来通りの患者観察が重要である点は、G5を用いていても変わらない。Dynamic

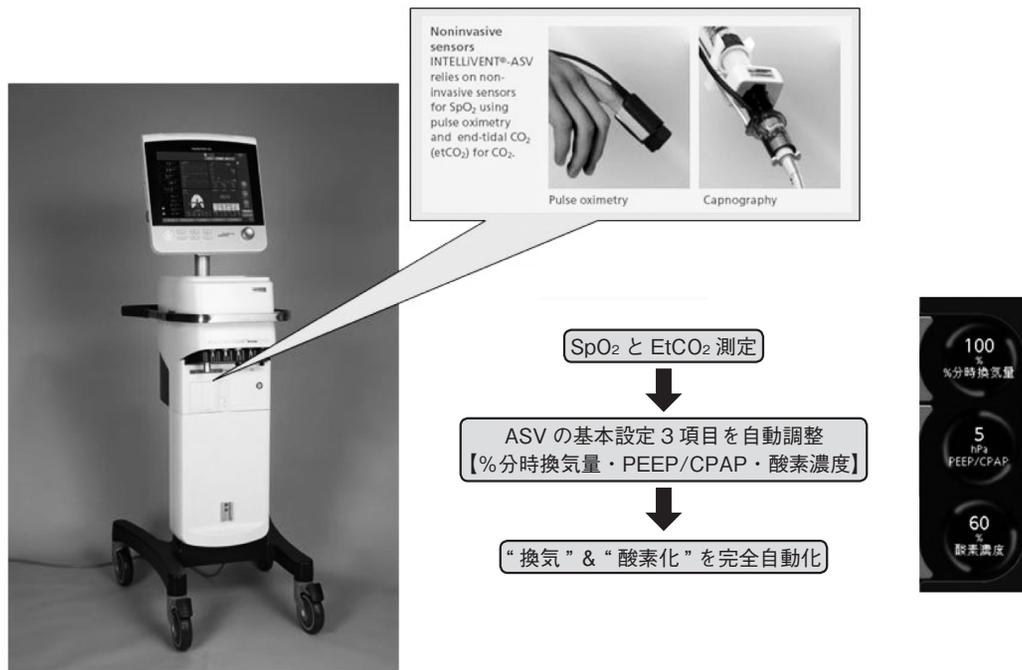


図7 HAMILTON-G5 SW2

新たに換気と酸素化の制御を完全自動化した Intellivent- ASV™ モードを搭載した最新モデル。

lung で表示する概念図も気管チューブを通して人工呼吸器が得た情報を表示しているに過ぎず、例えば片肺換気によって生じた肺コンプライアンスや換気量の異常も両肺で換気する概念図の形状変化として表されるなど、構造の限界も理解する必要がある。

ASV のアルゴリズムでは V_T よりも f の増加で分時換気量を増加させる傾向にあり、BMI が高い患者での低換気の場合、時に %MV の調整では最大呼吸数に到達するものの妥当な %MV が達成できない症例に遭遇する。このような場合は IBW の設定値を、実体重を目安により大きく設定して V_T 増加を誘導し対応することがある。

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) 患者では、肺の過膨張に十分注意する必要があることがモデル肺を用いた研究や臨床研究で指摘されている^{13, 14)}。高圧アラーム設定によって最大吸気圧を調整することにより一回換気量を厳密に制限する¹¹⁾。それでも換気量の調整が困難な場合は、換気モードの変更も考慮する。

優れた適応性から自発呼吸を「さぼる」患者も認められる。鎮痛・鎮静状態を評価するとともに、代償されない呼吸性アシドーシスでなければ、%MV を減じ

たり自発呼吸モード (Spont) へ変更するなどして、自発呼吸を促すように対処する。

我々は ASV を使用可能な人工呼吸器としてガリレオと G5 を有しているが、呼気弁の機能に若干の差異がありガリレオでは「呼気閉塞」が問題となることがあった。G5 や G5 以外の廉価な後発機種では呼気弁の制御機構が改善されており、ガリレオで見られた「呼気閉塞」は生じにくい。

進化する ASV

従来の G5 にパルスオキシメータやカプノグラムを付加し、 SpO_2 や $ETCO_2$ の値をフィードバックして自動的に FiO_2 や PEEP、%MV を調節する「完全」クローズドループ機構を採用した Intellivent- ASV™ が本邦でも使用可能となった (図7)。この最新の換気モードは、特に ARDS での人工呼吸で従来の ASV より低い気道内圧と一回換気量で同等の酸素化を得ることが報告されている^{15, 16)}。Intellivent- ASV™ を搭載した人工呼吸器 (HAMILTON-G5 SW2) では、自動的に SBT を行う Quick Wean 機能も使用可能である。GUI も視認性を向上させており、さらに安全で速やかな自動ウィーニング機構として注目される。

Intellivent- ASV™では脈拍の呼吸性変動から循環動態の安定を評価しウィーニングに反映するなど安全性への配慮もなされているが、末梢循環不全や体動等でSpO₂モニタリングが不安定な症例やETCO₂とPaCO₂の解離が大きい症例では適応を慎重に検討すべきであろう。

ま と め

G5でのASVについて、自動ウィーニング機構としての可能性、安全性について概説した。ASVに酸素化や換気に関するモニタリング機能を付加し、「完全」なクローズドループ機構を構築したIntellivent- ASV™についても、今後注目していきたい。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

参 考 文 献

- 1) Laubscher TP, Frutiger A, Fanconi S, et al : Automatic selection of tidal volume, respiratory frequency, and minute ventilation in intubated ICU patients as start up procedure for closed-loop controlled ventilation. *Int J Clin Monit Comput.* 1994 ; 11 : 19-30.
- 2) Laubscher TP, Heinrichs W, Weiler N, et al : An adaptive lung ventilation controller. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1994 ; 41 : 51-9.
- 3) Hewlett AM, Platt AS, Terry VG : Mandatory minute volume. A new concept in weaning from mechanical ventilation. *Anaesthesia.* 1977 ; 32 : 163-9.
- 4) 橋本恵二 : IMV, MMV の功罪. *麻酔.* 1986 ; 35 : 662-6.
- 5) Otis AB, Fenn WO, Rahn H. Mechanics of breathing in man. *J Appl Physiol.* 1950 ; 2 : 592-607.
- 6) Sulemanji D, Marchese A, Garbarini P, et al : Adaptive support ventilation : An appropriate mechanical ventilation strategy for acute respiratory distress syndrome? *Anesthesiology.* 2009 ; 111 : 863-70.
- 7) Iotti GA, Polito A, Belliato M, et al : Adaptive support ventilation versus conventional ventilation for total ventilatory support in acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2010 ; 36 : 1371-9.
- 8) Wachter SB, Johnson K, Albert R, et al : The evaluation of a pulmonary display to detect adverse respiratory events using high resolution human simulator. *J Am Med Inform Assoc.* 2006 ; 13 : 635-42.
- 9) Wysocki M, Brunner JX : Closed-loop ventilation : An emerging standard of care? *Crit Care Clin.* 2007 ; 23 : 223-40.
- 10) Sulzer CF, Chioléro R, Chassot PG, et al : Adaptive support ventilation for fast tracheal extubation after cardiac surgery : a randomized controlled study. *Anesthesiology.* 2001 ; 95 : 1339-45.
- 11) Gruber PC, Gomersall CD, Leung P, et al : Randomized controlled trial comparing adaptive-support ventilation with pressure-regulated volume-controlled ventilation with automode in weaning patients after cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008 ; 109 : 81-7.
- 12) Dongelmans DA, Veelo DP, Paulus F, et al : Weaning automation with adaptive support ventilation : a randomized controlled trial in cardiothoracic surgery patients. *Anesth Analg.* 2009 ; 108 : 565-71.
- 13) Veelo DP, Dongelmans DA, Binnekade JM, et al : Adaptive support ventilation : a translational study evaluating the size of delivered tidal volumes. *Int J Artif Organs.* 2010 ; 33 : 302-9.
- 14) Arnal JM, Nafati C, Donati S, et al : Automatic selection of breathing pattern using adaptive support ventilation. *Intensive Care Med.* 2008 ; 34 : 75-81.
- 15) Arnal JM, Wysocki M, Novotni D, et al : Safety and efficacy of a fully closed-loop control ventilation (IntelliVent-ASV®) in sedated ICU patients with acute respiratory failure : a prospective randomized crossover study. *Intensive Care Med.* 2012 ; 38 : 781-7.
- 16) Sulemanji DS, Marchese A, Wysocki M, et al : Adaptive support ventilation with and without end-tidal CO₂ closed loop control versus conventional ventilation. *Intensive Care Med.* 2013 ; 39 : 703-10.