

## Ventilator Induced Lung Injury: an update

C. Mollica, V. M. Ranieri

### Definizione

ALI ("acute lung injury", ovvero danno polmonare acuto), è stato definito in svariati modi a seconda del grado di conoscenza dell'etiopatogenesi (Tab.1).

L'acronimo ARDS (originariamente "Adult Respiratory Distress Syndrome") è stato successivamente modificato in "Acute Respiratory Distress Syndrome"(Tab.1).

Tab. 1 Le diverse definizioni di ALI / ARDS

- Congestive atelectasis (Jenkins M. Ann Surg 1950 Sep; 132: 327-47).
- Adult hyaline membrane disease (Capers TH. Am J Med 1961 Nov; 31:701-10).
- Shock Lung Schmidt FH (J Trauma 1965 Sep; 5: 587-600).
- Adult Respiratory Distress Syndrome (Ashbaugh DG. Lancet 1967 Aug 12; 2 (7511): 319-23).
- Post-Perfusion lung (Tilney NL, Hester WJ. Ann Surg 1967 Nov; 166:759-66).
- Da Nang lung (McCaughey BG. Mil Med 1988 Apr;153: 181-5).
- Traumatic wet lung (McLaughlin JS. Am Surg 1969 Mar; 35:166-76).
- White lung syndrome (Brown HS. Ann Thorac Surg 1972 May; 13: 411-9).
- Capillary leak syndrome (Robin ED. Arch Intern Med 1972 Jul; 130: 66-71).
- Acute alveolar failure (Hassmann GC. J Bone Joint Surg Am 1975 Mar; 57: 188-95).
- Adult Respiratory Distress Syndrome (expanded definition)(Murray JF. Am Rev Respir Dis 1988 Sep; 138: 720-3).
- Acute Respiratory Distress Syndrome (Bernard GR. Am J Respir Crit Care Med 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-24).

La Classificazione di Murray<sup>1</sup> distingue ALI / ARDS a seconda del grado di ossigenazione espresso come rapporto tra PaO<sub>2</sub> e FiO<sub>2</sub>, come segue:

- a. ALI = PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300;
- b. ARDS = PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200 (indipendentemente dal valore di PEEP)

La Classificazione di Berlino<sup>2,3</sup> del 2012 assume come criteri di inclusione nella diagnosi di ARDS:

- a. *il timing di insorgenza* dall'evento scatenante (entro 1 settimana),
- b. *l'imaging RX/TC* rappresentato da *opacità polmonari bilaterali*,
- c. *l'origine non-cardiogenica dell'edema*,
- d. *il rapporto PAO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>* in presenza di valori di PEEP o CPAP ≥ 5 cmH<sub>2</sub>O, suddiviso come segue:

- PAO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> tra 300 e 200: ARDS "modesta"
- PAO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> tra 200 e 100: " "moderata"
- PAO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 100: " "severa"

## Dati epidemiologici

L'ARDS è una patologia di estrema gravità, peraltro alquanto comune (incidenza di circa 80 casi per 100,000 abitanti l'anno) e letale, poiché responsabile di una mortalità ospedaliera stimata tra il 33% ed il 50%. In una recente Survey internazionale<sup>4</sup> condotta su circa 29.000 paz. ammessi in ICU, circa 3.000 presentarono una diagnosi compatibile con ARDS. Di questi, 2.377 svilupparono ARDS nelle prime 48h e furono trattati con iMV previa intubazione.

Le forme lievi di ARDS costituivano il 30% dei casi, e presentarono una mortalità ospedaliera del 35%; ARDS moderata e severa erano presenti rispettivamente in ragione del 46.6% e 23.4%, presentando una mortalità del 40% e del 46%. Complessivamente i paz. con ARDS costituirono lo 0,42% di occupazione di un posto letto di Terapia Intensiva per più di 4 settimane, il 10% di tutti i ricoveri in ICU ed il 23,4% di tutti i paz. ventilati meccanicamente. Meno dei due terzi ricevettero un Vt pari ad 8 ml/Kg PBW (o meno); nell'82.6% dei casi venne impiegata una PEEP minore di 12 cmH<sub>2</sub>O. I paz. che presentarono segni clinici rilevanti di ARDS furono trattati con valori più elevati di PEEP, maggior impiego di bloccanti neuro-muscolari e maggior ricorso alla "posizione prona".

## Il "baby lung"

I paz. affetti da ARDS hanno le regioni polmonari declivi (cosiddette "dipendenti"), soggette come sono ad una maggiore pressione gravitazionale, poco o affatto areate. Il che è causa di una riduzione della superficie alveolare globale (300-500 g), rappresentata da aree indenni (cosiddette "non-dipendenti"), che rendono il polmone simile a quello di un bambino ("*baby lung*") di 5-6 anni<sup>5</sup>. L'entità del fenomeno dipende dalla gravità dell'ARDS (in termini di parenchima coinvolto dal processo patologico) e, conseguentemente, da quanto risulta ridotta la compliance del sistema respiratorio (polmone - gabbia toracica), correlata com'è in funzione diretta all'entità del "*baby lung*". La riduzione della compliance, quindi, non è la conseguenza di una rigidità ("*stiff*") dei polmoni - come avviene, ad esempio, nel polmone fibrotico - ma della riduzione dello stesso in termini di superficie alveolare indenne, con elasticità pressoché normale.

Il "*baby lung*" tuttavia si è rivelato un concetto squisitamente funzionale.

In posizione prona, infatti, con lo spostamento del "*baby lung*" dalle regioni ventrali a quelle dorsali, si è rilevato un incremento delle aree ventilabili, una più omogenea distribuzione delle forze di distensione sul polmone, con miglioramento dell'ossigenazione e, conseguentemente, della sopravvivenza. Ne deriva che, a determinare VILI, non sembra essere tanto l'impiego di un alto Vt in sé, quanto il suo rapporto con il "*baby lung*" (Vt/"*baby lung*"): nel senso che, minore è il "*baby lung*" (cioè le aree reclutabili), maggiore il rischio di impiegare una ventilazione potenzialmente dannosa. Il che ha fornito un

rationale ad un approccio ventilatorio "protettivo" ("*gentle lung treatment*")<sup>5</sup> e le basi teoriche all'interpretazione di concetti quali il baro- e il volu-trauma.

L'applicazione di una PEEP espande il *baby lung*, permettendo una maggiore distensione di unità alveolari già aperte e reclutandone di nuove<sup>6</sup>.

## Cos'è il V.I.L.I.?

La rilevanza clinica di ALI è strettamente correlata all'effetto iatrogeno della terapia ventilatoria di supporto, e prende il nome di "VENTILATOR INDUCED LUNG INJURY" (V.I.L.I.), ovvero di "VENTILATOR ASSOCIATE LUNG INJURY" (V.A.L.I.), cioè "danno polmonare indotto dal ventilatore".

E' noto peraltro<sup>7</sup> che la mortalità per insufficienza respiratoria irreversibile (cioè non trattabile con VAM) costituisce solo il 16% dei casi di ARDS, la sepsi essendo la causa principale - ad insorgenza dall'addome allorché si manifesti prima dei segni clinici di ARDS - o da qualche focolaio polmonare se insorge dopo di essi.

Anche il V.I.L.I. non è un concetto nuovo; fin dal 1956<sup>8</sup>, a seguito dell'impiego (protratto) di alti volumi correnti (12 ml/Kg PBW) ed alte Pressioni di Plateau (\*) (fino a 50 cmH<sub>2</sub>O) in paz. affetti da Poliomielite Spinale, si riscontrarono segni radiografici ascrivibili a danno alveolare diffuso, infiltrati alveolari, edema polmonare e membrane jaline, in un quadro definito come "*respirator lung*" (cioè "polmone da respiratore").

Il che veniva confermato anche in paz. con ARDS, nei quali una ventilazione ad alti Vt senza l'impiego di PEEP (ZEEP: PEEP=0), comportava l'insorgenza di "barotrauma", per sovradistensione ("*strain*")(\*\*) parenchimale, dovuta ad elevata pressione trans-polmonare ("*stress*")(\*\*\*), e perdita di aria ("*air leaks*")<sup>9</sup>.

Ulteriori studi sperimentali<sup>10,11</sup> hanno descritto la presenza di un edema polmonare da alterata permeabilità conseguente alla somministrazione di alti volumi correnti, associati o meno all'impiego contemporaneo di alti livelli di PEEP.

Tuttavia è stato dimostrato che l'insorgenza di V.I.L.I. non dipende unicamente dall'impiego di alti volumi correnti; si è infatti ipotizzato che la tensione ("*shear stress*")(\*\*\*\*) dovuta alla ripetuta apertura e chiusura di unità polmonari distali a bassi volumi polmonari possa indurre un danno ("*atelectrauma*") del parenchima polmonare.

Pertanto si ritiene attualmente che i fattori meccanici responsabili di V.I.L.I. siano correlati al reclutamento/dereclutamento durante VAM di alveoli precedentemente collassati (atelectrauma) e/o di sovradistensione (iper-inflazione) alveolare (volutrauma). Tale danno è molto accentuato in presenza di disomogeneità del parenchima, come nel caso dell'ARDS, ove sono presenti alterazione del surfactante, edema ed atelettasie. L'impiego della PEEP può minimizzare o abolire totalmente la disomogeneità indotta dalla VAM, come dimostrato da studi sperimentali in vivo su polmone di ratto<sup>11</sup>.

(\*) *Pplat*: pressione di fine inspirazione, mantenuta costante ("*plateau*") in VAM

(\*\*) "*strain*": rapporto tra Volume Corrente e Capacità Funzionale Residua (TV/CFR)

(\*\*\*) *Ptrans-polmonare*: definita dalla differenza tra Pressione alveolare e Pressione e Pressione pleurica (*Paw - Ppl*): definisce l'entità di "*stress*" cui è sottoposto il polmone in VAM

(\*\*\*\*) "*Shear stress*": stress meccanico che si genera quando il sangue o l'aria attraversano una superficie cellulare, generando conseguentemente una forza diretta parallelamente alla membrana plasmatica, che induce una distorsione in senso tangenziale alla cellula.

La sovradistensione può inoltre provocare necrosi della membrana plasmatica con conseguente liberazione di mediatori dell'infiammazione e di citochine pro-infiammatorie che agiscono stimolando cellule ancora sane a produrre mediatori.

Questi ultimi si ritiene siano responsabili del danno parenchimale conseguente al "reclutamento" dei neutrofili, fino ad insorgenza di fibrosi. A livello della barriera epiteliale ed endoteliale il danno da ventilazione causa un aumento della permeabilità capillare, per coinvolgimento dei lipidi di membrana; il che, oltre ad essere responsabile dell'insorgenza di edema polmonare, causa la perdita della "compartimentazione" cellulare e la conseguente "traslocazione" nel circolo sistemico dei mediatori stessi, liposaccaridi e di batteri, causa questa di MOF ("bio-trauma")<sup>12-16</sup>.

Strategie ventilatorie "protettive", tali da non essere causa di necrosi parenchimale, potrebbero comunque provocare il rilascio di mediatori della infiammazione, presumibilmente attraverso meccanismi di attivazione legati allo stiramento ("*stretch*") del parenchima ("*mechanotransduction*")<sup>17</sup>.

Pertanto la ventilazione, sia a bassi che ad alti volumi correnti, può avere effetti sistemici.

## **Strategie terapeutiche**

Al fine di minimizzare il danno polmonare sono state impiegate diverse strategie terapeutiche: un basso volume corrente, per limitare la sovradistensione; elevati valori di PEEP per prevenire l'atelectrauma, e manovre di reclutamento alveolare (come tali intendendosi le procedure terapeutiche atte a distendere alveoli collassati così da minimizzare la disomogeneità delle diverse zone polmonari), che assicurino stabilmente una PAW attorno a valori di 35 cmH<sub>2</sub>O. Bisogna tuttavia sottolineare che tali interventi rappresentano forme di sostegno alla insufficienza d'organo (alterazione dello scambio dei gas) che servono a guadagnare tempo, necessario all'intervento terapeutico vero e proprio che è la cura medica o chirurgica della patologia sottostante che ha determinato l'insorgenza di ARDS.

### *Ventilazione a bassi volumi correnti*

Il riscontro di una sensibile (22%) riduzione della mortalità in paz. con ARDS ventilati con bassi Vt ("*ventilazione protettiva*"), ne ha modificato le strategie ventilatorie<sup>18-20</sup>.

L'impiego di bassi Vt (6 ml/Kg PBW) e di Pplat tra i 25 - 26 cm H<sub>2</sub>O, è risultato infatti associato ad una riduzione della mortalità ospedaliera del 9%, rispetto a quella riscontrata in paz. ventilati con metodica tradizionale (Vt pari a 12 ml/Kg PBW e 28 - 30 cmH<sub>2</sub>O di Pplat)<sup>21</sup>.

Tuttavia il pur basso Vt applicato si distribuisce unicamente alle zone areate; ne consegue che maggiore è la percentuale di polmone non areato, maggiore l'iperdistensione ("*strain*") delle zone ventilate con conseguente maggior liberazione di citochine<sup>22</sup>, come da studi condotti in soggetti ventilati sottoposti a PET<sup>23</sup>.

L'impiego di bassi Vt, inoltre, potrebbe non essere in grado di "ri-aprire" dette aree. Infatti ogni qual volta la ventilazione alveolare si riduce (per riduzione del Vt o della frequenza respiratoria), la pressione media delle vie aeree si riduce ed il polmone tende a

collassare. Maggiore è la riduzione della ventilazione, maggiore risulta essere il collasso ed il peso del polmone ("atelettasia gravitazionale")<sup>24</sup>.

Ne consegue peggioramento dell'ipossiemia, oltre che insorgenza di ipercapnia ed acidosi respiratoria (per ipoventilazione alveolare)<sup>25</sup>. Si è cercato di ovviare a tale fenomeno tramite l'impiego di elevati valori di PEEP<sup>26</sup>, che siano in grado di "mantenere aperto" il polmone ("*open lung strategy*"), pur riducendo la *Driving Pressure* (\*\*\*\*\*)<sup>27</sup>. L'impiego di Vt ancora più bassi (4 ml/Kg BW), ("ventilazione ultra-protettiva") comporta, peraltro, ritenzione di CO<sub>2</sub> (con acidosi) ed ipossiemia, per correggere le quali vengono impiegate tecniche di ECCO<sub>2</sub>R<sup>24,28</sup>.

### *Ventilazione con alti valori di PEEP*

L'impiego di elevati valori di PEEP è controverso<sup>29</sup>; sebbene esso migliori l'ossigenazione e gli si riconosca la proprietà di ridurre lo stress da distensione alveolare<sup>30</sup>, tanto da essere considerato un importante predittore di mortalità in casi di non reclutabilità sotto PEEP<sup>31</sup>, gli viene imputato, peraltro, di provocare effetti collaterali, sia emodinamici, quali la riduzione del ritorno venoso (per incremento della pressione pleurica), che parenchimali, quali la sovradistensione alveolare ("barotrauma") e la rottura di unità alveolari. L'incremento della pressione nel circolo polmonare ad esso conseguente, con danno vascolare da distensione ("*shear stress*"), è un altro fattore di stimolo sulle cellule endoteliali, causa di edema polmonare<sup>26,32</sup>.

La possibile spiegazione di tale discrepanza è verosimilmente dovuta all'eterogeneità dei paz. studiati: infatti se una sottopopolazione di paz. "*non-responders*", cioè a "bassa reclutabilità", non si giovava dell'impiego di alti valori di PEEP ed era esposti ad un rischio maggiore di sovra-distensione<sup>33</sup>, paz. che invece presentavano ARDS severa con un maggiore grado di reclutabilità (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg), mostravano migliore risposta alla PEEP, in termini di ossigenazione e rischio di morte<sup>32,34</sup>. Così pure in paz. affetti da ARDS di grado moderato (PAO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> tra 200 e 100) - trattati con valori elevati di PEEP - la mortalità risultava ridotta del 5%<sup>27</sup>.

Una recente Cochrane review, effettuata su sette trials, concludeva peraltro non esserci relazione, ai fini dell'outcome, tra alti e bassi valori di PEEP<sup>35</sup>.

Attualmente, nell'era della identificazione dei paz. "PEEP responders" e/o ad alta reclutabilità, l'attenzione è volta, più che al miglioramento dell'ossigenazione, a mantenere il polmone aperto, dopo averlo disteso ("*open the lung and keep it open!*") prevenendone il collasso<sup>36</sup>.

D'altro canto un basso valore di PEEP potrebbe non essere sufficiente a stabilizzare gli alveoli, e a tenerli aperti, in tal modo esponendoli al rischio di danno polmonare conseguente ad atelettasia ("atelectrauma")<sup>26</sup>.

In considerazione dell'importanza che assume la pressione trans-polmonare nell'ALI/ARDS, valutata in funzione delle modificazioni della pressione esofagea - quest'ultima assunta peraltro come "surrogato" della pressione pleurica - essa potrebbe essere il metodo più idoneo a settare la PEEP<sup>37</sup>.

(\*\*\*\*\*)La "*Driving Pressure*": definita dalla differenza tra la Pressione di Plateau e la PEEP ( $P_{plat} - PEEP$ ) - è la pressione che si viene a generare a seguito dell'impiego di un determinato valore di Vt, responsabile dell'apertura di zone collassate alla fine dell'inspirazione.

Tuttavia la pressione esofagea risulta essere eccessivamente influenzata da molteplici fattori, quali gli artefatti conseguenti all'impegno cardiaco, la diversa distribuzione della pressione pleurica tra le zone "dipendenti" e le "non dipendenti" (influenzate come sono dalla forza di gravità che aumenta nelle regioni declivi, così che un singolo valore di pressione pleurica non descrive il valore della stessa per l'intero polmone); oltre che dalle variazioni conseguenti alla postura (supina o eretta)<sup>38</sup>. In tale ambito vengono proposti sistemi di misurazione dell'indice di stress a mezzo del rapporto esistente tra reclutamento alveolare e grado di iperinflazione<sup>39</sup>.

Infine, in studi sperimentali condotti su animali, il riscontro di un danno polmonare ("*lung inflammation*") indotto dal volutrauma di entità maggiore di quello indotto dall'atelectrauma - quest'ultimo ottenuto impiegando volumi polmonari e "*driving pressure*" di minore entità - ha portato a considerare la "*stress and strain*" statica quale migliore indice di VILI<sup>40</sup>.

Per quanto attiene alle manovre di reclutamento alveolare, esse dovrebbero essere utili a ridurre il danno polmonare, pur se sussistono controversie riguardo il valore di PEEP da applicare<sup>41</sup>, anche considerato che l'outcome di questi paz., non sembra dipendere dal valore di PEEP applicata<sup>42</sup>.

Le manovre di pronazione/supinazione, infine, che hanno un rationale di impiego nel concetto stesso di "*baby lung*", vengono effettuate per migliorare l'ossigenazione con diversi meccanismi, tra i quali, precipuamente, l'incremento del volume polmonare e la riduzione delle atelettasie.

Queste manovre, pur considerate di facile effettuazione e scevre da effetti collaterali, sono risultate efficaci, dopo una settimana di VAM, nel 70-80% di soggetti affetti da ARDS, purchè in fase precoce; vengono segnalate, inoltre: insorgenza di piaghe da decubito conseguenti al numero di pronazioni; un' efficacia variabile a seconda dell'etiologia dell'ARDS; la mancata standardizzazione del supporto ventilatorio impiegato durante pronazione, e in definitiva la sostanziale ininfluenza sui giorni di degenza e sulla mortalità<sup>43</sup>.

#### *Legenda:*

VILI: Ventilator Induced Lung Injury; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome;  
ALI: Acute Lung Injury; PaO<sub>2</sub>: Pressione arteriosa di ossigeno; ICU: Intensive Care Unit;  
FiO<sub>2</sub>: Frazione inspiratoria di ossigeno; V<sub>t</sub>: volume corrente; P<sub>plat</sub>: Pressioni di Plateau;  
PEEP: Pressione Positiva di Fine Espirazione; ZEEP: PEEP = 0;  
CPAP: Pressione Positiva Continua; CFR: Capacità Funzionale Residua;  
VAM: ventilazione artificiale meccanica, iMV: invasive mechanical ventilation;  
PAW: pressione alveolare; MOF: Multi Organ Failure; PBW: Predictive Body Weight;  
PET: Tomografia ad emissione di Positroni; ECCO<sub>2</sub>R: depurazione extra-corporea di CO<sub>2</sub>

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Murray JF, Matthay MA, Luce JM et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome". *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-3.

2. Ranieri Vm, Thompson Bt, Rubenfeld G et al. The ARDS Definition Task Force Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2012; 307: 2526-33.
3. Ferguson ND, Antonelli M, Anzueto A et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 1538-82.
4. Bellani G, Laffey JG, Pham T et al. The LUNG SAFE Investigators And The ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016; 315: 788-800.
5. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31: 776-845.
6. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Brochard L. The "baby lung" became an adult. *Intensive Care Med* 2016; 42: 238.
7. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 485-9.
8. D'Avignon P, Henterstrom G and Hedman C. Pulmonary complications in respiratory patients. *Acta Med Scand Suppl* 1956; 316: 86-90.
9. Kolobow T. Volutrauma, barotrauma and ventilator-induced lung injury: lessons learned from animal research laboratory. *Crit Care Med* 2004; 32: 1961-2.
10. Pingleton SK. Complications of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1463-93.
11. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-323.
12. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 1721-5.
13. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 54-61.
14. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2000; 284: 43-4.
15. Tremblay LN, Slutsky AS. Pathogenesis of ventilator-induced lung injury: trials and tribulations. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L596-L598.
16. Parsons PE, Matthay MA, Ware LB, Eisner MD. Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 288: L426-L431.

17. Uhlig, S. Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: stretching it too far? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L892–L896
18. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-54.
19. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume Reduction in ARDS. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158: 1831-8.
20. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 355-61.
21. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8.
22. Terragni PP, Slutsky AS, Gattinoni L et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 175:160-6.
23. Bellani G, Foti G, et al. Lungs of patients with acute respiratory distress syndrome show diffuse inflammation in normally aerated regions: a [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2216-22.
24. Gattinoni L. Ultra-protective ventilation and hypoxemia. *Crit Care* 2016; 20: 130.
25. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit care Med* 1994; 22:1530-9.
26. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med* 2013; 369: 2126-36
27. Briel M, Slutsky AS, Brochard L, et al. Higher vs lower Positive End Expiratory Pressure in patients with Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jama* 2010; 303: 865-73.
28. Fanelli V, Ranieri M V, Mancebo J, et al. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2015; 20: 36.
29. Slutsky AS, Hudson LD. PEEP or No PEEP — Lung Recruitment May Be the Solution. *N Engl J Med* 2006; 354:1839-41.

30. Borges JB, Kacmarek RM, Carvalho CR, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med*. 2006; 174: 268-78.
31. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M et al. Lung recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1775-86.
32. Dasenbrook EC, Needham DM, Brower RG, et al. Higher PEEP in patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *Resp Care* 2011;56: 568-75.
33. Grasso S, Fanelli V, Cafarelli A, et al. Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;171:1002-8.
34. Goligher EC, Villar J, Slutsky AS. Positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: when should we turn up the pressure? *Crit Care Med* 2014; 42: 448-50
35. Santa Cruz R, Rojas JI, Nervi R, Heredia R, Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 6:CD009098.
36. Lachman B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992; 18: 319- 21.
37. Terragni P, Ranieri MV , Brazzi L. Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury. *Current Opin Crit Care* 2015; 21: 20-5.
38. Zin WA, Milic Emili J. Esophageal pressure measurement. In Hamid Q, et al, eds *Physiologic basis of respiratory disease*. Hamilton ON, Canada: BC Decker, 2005: 639-47
39. Grasso S, Terragni P, Mascia L et al. Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury. *Crit Care Med* 2004; 32: 1018-27.
40. Güldner A, Ball L, Insorsi A et al. Comparative effects of volutrauma and atelectrauma on lung inflammation in experimental Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med* 2016, 44: 854-65.
41. Cressoni M, Chiumello D, Carlesso E et al. Compressive Forces and Computed Tomography–derived Positive End-expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anaesthesiology* 2014; 121: 572-81.
42. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH et al. Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 637–45.

43. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Eur resp J 2002; 20: 1017-28.

Prof. Corrado Mollica, già Dirigente Pneumologo, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Prof. Marco Vito Ranieri, Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, medicina critica e terapia del dolore, Policlinico Umberto I, Roma.

Per la corrispondenza: [c.mollica@libero.it](mailto:c.mollica@libero.it)