

Stress e strain polmonare durante ventilazione meccanica per sindrome da distress respiratorio acuto

Davide Chiumello¹, Eleonora Carlesso², Paolo Cadringer², Pietro Caironi^{1,2}, Franco Valenza^{1,2}, Federico Polli², Federica Tallarini², Paola Cozzi², Massimo Cressoni², Angelo Colombo¹, John J. Marini³, e Luciano Gattinoni^{1,2}

Razionale: Il danno polmonare indotto dal ventilatore risulta da uno stress (pressione transpolmonare) e uno strain (rapporto volume insufflato/capacità funzionale residua) polmonari non fisiologici.

Obiettivi: Determinare se la pressione di plateau e il volume corrente sono surrogati adeguati dello stress e strain polmonare, e quantificare il rapporto stress/strain su pazienti e su soggetti di controllo.

Metodi: Diciannove pazienti postchirurgici sani (gruppo 1), 11 pazienti con patologie di tipo medico (gruppo 2), 26 pazienti con danno polmonare acuto (gruppo 3), e 24 pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto (gruppo 4) sono stati sottoposti ad uno studio sperimentale con applicazione di una pressione positiva di fine espirazione (PEEP) di 5 e 15 cmH₂O, abbinata ad un volume corrente di 6, 8, 10, e 12 ml/kg.

Misure e risultati principali: La pressione di plateau delle vie aeree, l'elastanza del polmone e della parete toracica, e lo stress e lo strain polmonare hanno mostrato un aumento significativo sia dal gruppo 1 al gruppo 4, sia in dipendenza dell'aumento della PEEP e del volume corrente. All'interno di ogni gruppo, una determinata pressione applicata alle vie aeree ha prodotto uno stress ampiamente variabile a causa della variabilità del rapporto elastanza polmonare/elastanza del sistema respiratorio (range, 0.33 - 0.95). Analogamente, lo stesso volume corrente si è associato ad uno strain fortemente variabile all'interno dei sottogruppi, per la variabilità della capacità funzionale residua. Pertanto, un volume corrente basso o alto, come 6 e 12 ml/kg rispettivamente, può produrre uno stress e uno strain simili in una percentuale consistente di pazienti di ogni sottogruppo. Al contrario, il rapporto stress/strain, cioè l'elastanza specifica polmonare, è risultato simile nei sottogruppi (13.4 ± 3.4 , 12.6 ± 3.0 , 14.4 ± 3.6 , e 13.5 ± 4.1 cmH₂O rispettivamente nei gruppi da 1 a 4; $P = 0.58$) e non si è modificato con la PEEP e il volume corrente.

Conclusioni: La pressione di plateau e il volume corrente sono surrogati inadeguati dello stress e dello strain polmonari.

Studio clinico registrato con www.clinicaltrials.gov (NCT 00143468).

Parole chiave: *sindrome da distress respiratorio acuto; danno polmonare acuto; stress, meccanico; strain; danno polmonare indotto dal ventilatore*

¹Dipartimento di Anestesia, Rianimazione (Intensiva e Subintensiva) e Terapia del Dolore, Fondazione IRCCS "Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli Regina Elena" di Milano, Italia; ²Istituto di Anestesiologia e Rianimazione, Università degli Studi di Milano, Italia; e ³Pulmonary and Critical Care, University of Minnesota and Regions Hospital, St. Paul, Minnesota (USA)

(Versione originale ricevuta il 29 Ottobre 2007; versione finale accettata il 21 Aprile 2008).

Finanziato esclusivamente con fondi di dipartimento.

Indirizzare la corrispondenza e la richiesta di estratti a: Prof. Luciano Gattinoni, M.D., F.R.C.P., Istituto di Anestesiologia e Rianimazione, Fondazione IRCCS "Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena" di Milano, Via Francesco Sforza 35, 20122 Milano, Italia. E-mail: gattinon@policlinico.mi.it

Questo articolo ha un supplemento online, accessibile all'indirizzo www.atsjournals.org

Am J Respir Crit Care Med Vol 178. pp 346–355, 2008

Stampa originale DOI: 10.1164/rccm.200710-1589OC, 1 Maggio 2008
Indirizzo internet: www.atsjournals.org

COMMENTO SINTETICO

Conoscenze scientifiche sull'argomento

Lo stress e lo strain polmonari sono le principali determinanti del danno polmonare indotto dal ventilatore. I rispettivi surrogati clinici sono la pressione delle vie aeree e il volume corrente normalizzato sul peso corporeo ideale (V_T IBW). La prevenzione del danno polmonare indotto dal ventilatore si basa principalmente sull'identificazione della soglia "pericolosa" riferita a questi surrogati (30 cmH₂O per la pressione di plateau delle vie aeree e 6 ml/kg per V_T IBW).

Che cosa aggiunge questo studio

In questo studio, dimostriamo che il V_T IBW e la pressione di plateau delle vie aeree sono surrogati inadeguati dello stress e dello strain polmonari.

Il danno legato alla ventilazione meccanica è stato attribuito ad un eccesso di pressione (barotrauma [1, 2]) o di volume (volutrauma [3]) applicati al parenchima polmonare, allo "shear stress" che si produce a livello dell'interfaccia tra zone polmonari aperte e chiuse (atelectrauma [4, 5]), e alla risposta infiammatoria a livello cellulare (biotrauma [6]). Nel polmone, la struttura che sopporta le forze applicate è costituita da uno scheletro fibroso (fibre di elastina e di collagene), incorporato in una matrice extracellulare. Un sistema di fibre si origina dall'ilo, un altro dalla periferia polmonare (pleura viscerale), e i due sistemi sono collegati a livello alveolare [7]. Le fibre di elastina sono gli elementi che determinano il ritorno elastico, mentre le fibre di collagene sono inestensibili: quando il polmone è in posizione di riposo sono ripiegate, mentre in corrispondenza della capacità polmonare totale sono completamente distese ed agiscono come un sistema di "fine corsa" [8, 9]. Le cellule polmonari, ancorate alla matrice extracellulare, non sopportano direttamente la forza, ma possono attivare la cascata infiammatoria se subiscono eccessive alterazioni della loro forma. Quando viene applicata una forza a questo sistema di fibre, il limite massimo di espansione è dato dalla capacità polmonare totale (fibre di collagene completamente distese); oltre questo limite la tensione può indurre una rottura. Prima del raggiungimento di questo limite, tuttavia, la distensione non fisiologica delle cellule polmonari può causare un'inflammazione polmonare generalizzata [10–12].

In termini bioingegneristici, stress e strain sono fenomeni meccanici propriamente riferiti a microstrutture o a limitate aree di un corpo. Si definisce "stress" la distribuzione interna della controforza per unità di area, come reazione e bilanciamento di un carico esterno. La deformazione della struttura associata a questo fenomeno è indicata come "strain", inteso come la variazione di dimensione o di forma rispetto allo stato iniziale. Stress e strain sono legati dalla seguente formula [13]:

$$\text{Stress} = k \times \text{strain} \quad (1)$$

Abbiamo ipotizzato che l'equivalente clinico dello stress sia la pressione transpolmonare (data dalla pressione delle vie aeree meno la pressione pleurica) e che l'equivalente clinico dello strain sia il rapporto tra la variazione del volume (ΔV) e la capacità funzionale residua (FRC), che è il volume polmonare a riposo [14]. Abbiamo utilizzato la FRC come punto di riferimento, poiché a questo volume le fibre dello scheletro polmonare sono nella loro naturale posizione di riposo, la pressione delle vie aeree equivale alla pressione atmosferica e i muscoli respiratori, che sono il "motore" dello strain, sono inattivi e rilasciati. Di conseguenza, nel range dei valori di pressione e volume per i quali il rapporto stress/strain è lineare, vale la formula che segue:

$$\Delta P_L(\text{stress}) = E_{L,\text{spec}}(\text{elastanza specifica polmonare}) \times \Delta V/\text{FRC} (\text{strain}) \quad (2)$$

La FRC non deve essere confusa con il volume polmonare di fine espirazione misurato con pressione positiva di fine espirazione (PEEP); in questo caso, il volume dovuto alla PEEP è parte di ΔV e quindi deve essere aggiunto al numeratore e non al denominatore. L'equazione sopra riportata mostra che la costante di proporzionalità tra stress e strain, definita *elastanza specifica polmonare*, è la pressione transpolmonare alla quale la FRC raddoppia. Questo parametro riflette l'elasticità intrinseca del parenchima polmonare aperto ai gas.

Poiché le determinanti del danno polmonare indotto dal ventilatore (VILI), cioè lo stress e lo strain, non vengono misurati nella pratica clinica, abbiamo cercato di verificare fino a che punto tali parametri possano essere descritti partendo dai corrispondenti surrogati clinici, la pressione di plateau delle vie aeree e il volume corrente riferito al peso corporeo ideale (V_T IBW). Pertanto, in questo articolo abbiamo misurato l'end-tidal stress medio globale e abbiamo definito il rapporto stress/strain (elastanza specifica polmonare) in pazienti con danno polmonare acuto/sindrome da distress respiratorio acuto (ALI/ARDS) e in soggetti di controllo. Se lo stress e lo strain polmonari fossero prevedibili in base alla pressione di plateau delle vie aeree e al V_T IBW, la misura di questi parametri permetterebbe idealmente ai medici di adattare la ventilazione meccanica alle caratteristiche individuali di ogni paziente, rendendola in tal modo più sicura.

METODI

Per maggiori informazioni sui metodi usati, si rimanda al supplemento online. Lo studio (da marzo 2005 a maggio 2007) è stato approvato dal comitato di revisione istituzionale della Fondazione IRCCS "Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli Regina Elena" di Milano. In ottemperanza alle disposizioni di legge vigenti in Italia, il consenso informato scritto è stato ottenuto prima dell'intervento chirurgico nei pazienti coscienti, ed è stato differito al recupero dalla sedazione nei pazienti incapaci. La popolazione studiata (Tabella 1) era composta da soggetti di controllo e pazienti con ALI/ARDS, suddivisi in quattro sottogruppi: i soggetti di controllo erano costituiti da 19 pazienti studiati dopo chirurgia elettiva (esclusa chirurgia toracica ed addominale; gruppo 1) e da 11 pazienti di terapia intensiva con patologie di tipo medico (gruppo 2); i pazienti con ALI/ARDS erano composti da 26 pazienti con ALI (gruppo 3) e 24 con ARDS (gruppo 4) [15].

Disegno dello studio

I pazienti e i soggetti di controllo sono stati studiati in posizione supina, anestetizzati e paralizzati. La sequenza del protocollo guidata da computer (Figura 1) iniziava con la misura della FRC e del volume polmonare di fine espirazione con una PEEP di 5 cmH₂O. Successivamente, alla FRC, con una supersiringa piena d'aria veniva insufflato nei polmoni un volume pari alla FRC, per la misura diretta dell'elastanza specifica polmonare. Dopo questa manovra, si iniziava lo studio della ventilazione che consisteva in 40 respiri consecutivi con V_T IBW di 6, 8, 10, e 12 ml/kg applicati in sequenza a due diversi livelli di PEEP (5 e 15 cmH₂O) impostati in modo randomizzato. Dopo ogni combinazione V_T IBW/PEEP, si permetteva la deflazione dei polmoni dal volume di fine inspirazione fino a pressione atmosferica (volume rilasciato, ΔV).

Tabella 1. Popolazione studiata: diagnosi all'ammissione

| Soggetti di controllo chirurgici (n=19) | Soggetti di controllo medici (n=11) | Pazienti con ALI (n=26) | Pazienti con ARDS (n=24) |
|--|--|----------------------------|----------------------------|
| Chirurgia endocrina (non addominale) 4 pazienti | Trauma cranico 2 pazienti | Polmonite 4 pazienti | Polmonite 9 pazienti |
| Tumore intracranico 14 pazienti | Porpora trombotica trombocitopenica in LES 1 paziente | Sepsi 13 pazienti | Sepsi 9 pazienti |
| Trapianto di rene 1 paziente | Sindrome emolitica 1 paziente | Aspirazione 3 pazienti | Aspirazione 2 pazienti |
| | Coma tossico-metabolico 1 paziente | Trauma Nessun paziente | Trauma 1 paziente |
| | Infarto miocardico progressivo 1 paziente | Altre cause* 6 pazienti | Altre cause* 3 pazienti |
| | Intossicazione da farmaci 2 pazienti | | |
| | Coma post-anossico 3 pazienti | | |

Abbreviazioni: ALI = Danno polmonare acuto; ARDS = Sindrome da distress respiratorio acuto; LES = Lupus eritematoso sistemico
*Altre cause di ALI comprendevano tetano, trapianto di fegato, trasfusioni multiple, e chirurgia recente

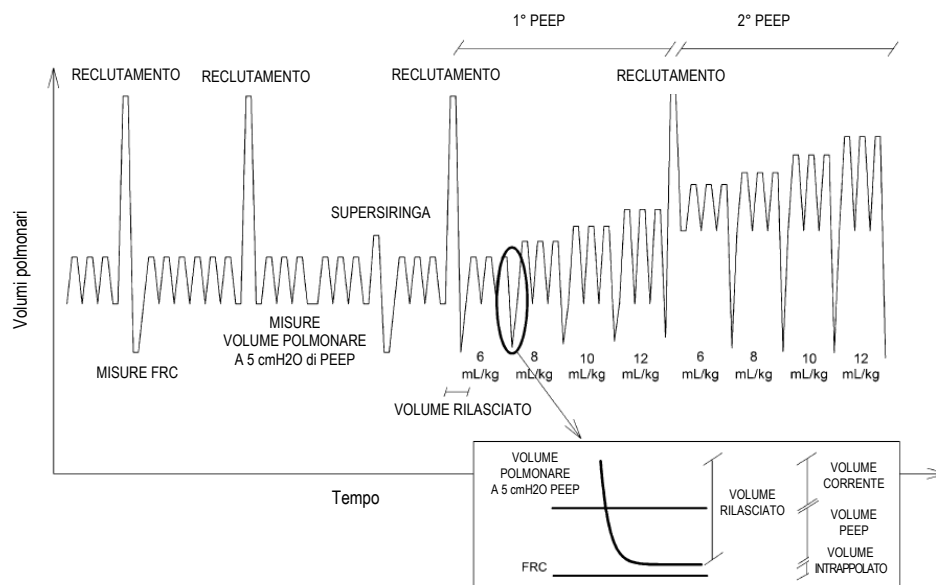


Figura 1. Rappresentazione schematica delle variazioni del volume polmonare osservate durante i diversi passaggi del protocollo sperimentale. È indicato anche il timing delle manovre di reclutamento, delle misure del volume polmonare (sia a FRC che a 5 cmH₂O di PEEP), delle misure dell'elastanza specifica polmonare con supersiringa, e delle manovre di rilascio. Il riquadro aggiuntivo mostra i volumi necessari a calcolare il volume di gas intrappolato. Come si può vedere nella figura, il volume di gas insufflato (al di sopra della FRC) equivale alla somma del volume di gas intrappolato, del volume legato alla PEEP e del volume corrente. In base a ciò, il volume di gas intrappolato è stato calcolato sottraendo dal volume polmonare di fine espirazione la FRC e il volume legato alla PEEP, dove il volume legato alla PEEP equivale al volume rilasciato meno il volume corrente. La PEEP è la pressione positiva di fine espirazione, gli mL/kg di V_T si riferiscono a V_T IBW; 1^a e 2^a PEEP si riferiscono ad una PEEP di 5 o 15 cmH₂O, a seconda della sequenza random applicata ad ogni soggetto.

Misure

Il flusso, la pressione delle vie aeree (Paw) e la pressione esofagea (Pes) sono stati registrati con le tecniche descritte in precedenza [16] e processati su un sistema di acquisizione dati dedicato (Colligo; Elekton, Milano, Italia). Il corretto posizionamento del catetere esofageo è stato verificato con un'occlusione inspiratoria, ed abbiamo postulato che le variazioni della pressione esofagea misurino le variazioni della pressione pleurica. Partendo dai tracciati, mediante ricampionamento e un processo di interpolazione [17], abbiamo ottenuto un singolo respiro "medio" per ogni paziente e per ogni impostazione della ventilazione (Figura 2). I volumi polmonari sono stati misurati con la tecnica della diluizione dell'elio [18].

Calcoli

La variazione di pressione transpolmonare (ΔP_L) è stata calcolata come segue: $\Delta P_L = (Paw \text{ plateau} - Pes \text{ plateau}) - (\text{pressione atmosferica } [0 \text{ cmH}_2\text{O}] - Pes \text{ a pressione atmosferica})$.

Lo strain globale medio è stato calcolato come segue: $\text{strain} = \Delta V / FRC$.

Le curve volume/pressione e le curve $\Delta \text{volume} / \Delta \text{pressione}$ transpolmonare sono state derivate dal test con la PEEP. È stato effettuato il fitting dei punti sperimentali con l'equazione esponenziale $y = y_0 + a \cdot x^b$, e il parametro adimensionale b è stato utilizzato per descrivere la forma delle curve [19], concava verso l'alto ($b > 1.1$), concava verso il basso ($b < 0.9$), e lineare ($0.9 \leq b \leq 1.1$). L'effetto del reclutamento inspiratorio sul calcolo dello strain è descritto nel supplemento online. L'elastanza specifica polmonare (Equazione 2) è stata misurata sia come ΔP_L registrata dopo aver insufflato nei polmoni (con una supersiringa) un volume pari alla FRC, sia come pendenza della relazione stress/strain di ogni paziente misurata durante il test con la PEEP.

Analisi statistica

Se non diversamente specificato, i dati sono riportati come medie \pm DS o come range, a seconda dei casi. La significatività statistica è stata definita come $P < 0.05$. La comparazione delle variabili di base e fisiologiche è stata effettuata mediante analisi della varianza (ANOVA) one-way per le variabili normalmente distribuite, mediante ANOVA one-way non parametrica per le variabili che non apparivano normalmente distribuite su valutazione grafica, e mediante test del chi quadro per le variabili qualitative. Per descrivere la forma delle curve volume/pressione è stato utilizzato un power least squares fitting. Per confrontare le percentuali dei due gruppi è stato utilizzato uno Z-test. Un'analisi ANOVA a tre vie a disegno misto è stata utilizzata per testare gli effetti della patologia, del livello di PEEP, e del V_T IBW. Per i dati non normalmente distribuiti è stata utilizzata una trasformazione logaritmica (\log_{10}). Il t-test di Bonferroni è stato impiegato come correttivo per le comparazioni multiple. L'analisi statistica è stata eseguita con il software SAS, versione 8.2 (SAS Institute, Cary, NC).

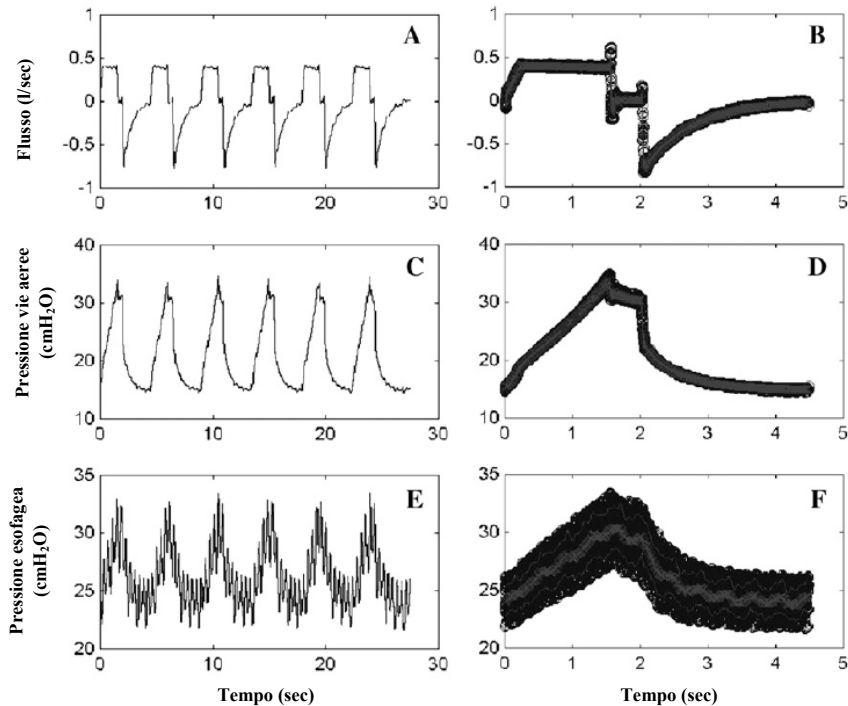


Figura 2. Tracciati sperimentali. I tracciati di sei respiri ottenuti in un unico paziente con un V_T IBW di 6 ml/kg e una PEEP di 15 cmH₂O (A, C, E). I riquadri sulla destra (B, D, F) mostrano il respiro medio (vedi il testo per i dettagli); i *punti di colore nero* rappresentano i punti campionati sovrapposti, mentre le *linee di colore grigio* rappresentano la media \pm DS del respiro medio.

RISULTATI

Maggiori dettagli sui risultati sono disponibili nel supplemento online.

Popolazione studiata

Le caratteristiche di base della popolazione studiata sono presentate alla Tabella 2. Le caratteristiche antropometriche erano simili nei quattro sottogruppi. I pazienti con ARDS avevano scambi gassosi peggiori rispetto ai pazienti degli altri sottogruppi, e le differenze nelle impostazioni del ventilatore erano dovute alla diversa gravità della compromissione polmonare, che aumentava progressivamente dal gruppo 1 al gruppo 4. Alla Tabella 3 sono presentate sinteticamente le più importanti variabili della meccanica respiratoria (dati basali): dai soggetti di controllo più sani (il sottogruppo chirurgico) ai pazienti con ARDS conclamata, si osserva una progressiva compromissione dell'elastanza del sistema respiratorio (E_{TOT}), della FRC, e della FRC normalizzata sulla FRC attesa e sulla capacità polmonare totale attesa.

Tabella 2. Caratteristiche di base

| Caratteristica | Soggetti di controllo chirurgici (n = 19) | Soggetti di controllo medici (n = 11) | Pazienti con ALI (n = 26) | Pazienti con ARDS (n = 24) | Valore P* |
|--|---|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------|
| Età, anni | 56±14 | 51±18 | 64±15 | 57±16 | 0.11 |
| Femmine, n. pazienti (%) | 12 (63.16) | 5 (45.45) | 12 (46.15) | 6 (25.00) | 0.09 |
| Indice massa corporea, kg/m ² | 24±2 | 23±2 | 23±3 | 25±5 | 0.58 |
| Altezza, cm | 168±7 | 169±8 | 172±10 | 172±9 | 0.35 |
| V _T IBW, ml/kg | 9.9±2.0 | 8.7 ±1.7 | 9.0±2.2 | 8.8±2.3 | 0.29 |
| Ventilazione minuto, l/min | 6.3±1.0 | 7.5±1.5 | 7.3±1.5 | 9.1±2.5 ^{†‡} | <0.0001 |
| Frequenza respiratoria, respiri/min | 10.7±2.6 | 13.0±4.9 | 12±4 | 16±4 [‡] | 0.0002 |
| PEEP, cmH ₂ O | 5.6±2.1 | 4.0±1.7 | 8.0±3.0 [§] | 9.5±2.6 [§] | <0.0001 |
| Pressione plateau vie aeree, cmH ₂ O | 17±2 | 16±4 | 22±5 [§] | 24±5 [§] | <0.0001 |
| PaO ₂ /FiO ₂ | 443±101 | 314±77 [†] | 249±30 [§] | 126±43 ^{†‡§} | <0.0001 |
| FiO ₂ | 43±6 | 38±6 | 44±6 [§] | 49±12 ^{†‡§} | 0.002 |
| PaCO ₂ , mmHg | 34±5 | 34±5 | 38±5 | 38±7 [†] | 0.006 |
| pH arterioso | 7.46±0.04 | 7.43±0.04 | 7.41±0.06 | 7.4±0.0 [†] | 0.02 |
| Giorni di ventilazione prima dello studio [¶] | 0±0 | 2±1 [†] | 3±3 [†] | 3±3 [†] | <0.0001 |

Abbreviazioni: ALI = danno polmonare acuto; ARDS = sindrome da distress respiratorio acuto; IBW = peso corporeo ideale; PEEP = pressione positiva di fine espirazione.

I valori sono espressi come medie ± DS o come numero di soggetti (%).

* I valori P sono ottenuti mediante analisi della varianza (ANOVA) one-way, analisi ANOVA one-way non parametrica o test del chi quadro, a seconda dei casi.

† P < 0.05 per la comparazione con il gruppo di controllo chirurgico.

‡ P < 0.05 per la comparazione con i pazienti ALI.

§ P < 0.05 per la comparazione con il gruppo di controllo medico.

¶ I giorni di ventilazione meccanica prima dell'inizio dello studio sono stati conteggiati dal giorno dell'intubazione (giorno 0) al giorno di inizio dello studio.

Tabella 3. Caratteristiche basali di meccanica respiratoria

| Caratteristica | Soggetti di controllo chirurgici (n = 19) | Soggetti di controllo medici (n = 11) | Pazienti con ALI (n = 26) | Pazienti con ARDS (n = 24) | Valore P* |
|---|---|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------|
| Compliance sistema respiratorio, ml/cmH ₂ O [†] | 56±16 | 45±11 | 47±18 [‡] | 42±14 [‡] | 0.02 |
| Elastanza sistema respiratorio cmH ₂ O/l [†] | 19±6 | 24±6 | 24±9 [‡] | 26±8 [‡] | 0.02 |
| FRC, ml | 1715±734 | 1166±392 [‡] | 1088±391 [‡] | 1013±593 [‡] | 0.002 |
| FRC/FRC attesa [§] | 0.83±0.37 | 0.55±0.23 [‡] | 0.48±0.15 [‡] | 0.42±0.21 [‡] | <0.0001 |
| FRC/TLC attesa [¶] | 0.31±0.13 | 0.21 ±0.08 [‡] | 0.19±0.06 [‡] | 0.17±0.09 [‡] | <0.0001 |

Abbreviazioni: ALI = danno polmonare acuto; ARDS = sindrome da distress respiratorio acuto; TLC = capacità polmonare totale

I valori sono espressi come medie ± DS.

* I valori P sono ottenuti mediante analisi della varianza (ANOVA) one-way o analisi ANOVA one-way non parametrica, a seconda dei casi.

† La compliance del sistema respiratorio è stata calcolata come rapporto tra il volume corrente e la differenza tra pressione di plateau inspiratoria delle vie aeree e pressione positiva di fine espirazione.

‡ P < 0.05 per il confronto con il gruppo di controllo chirurgico.

§ La FRC attesa è stata calcolata secondo Ibanez e collaboratori [46].

¶ La TLC attesa è stata calcolata secondo Stocks e collaboratori [34].

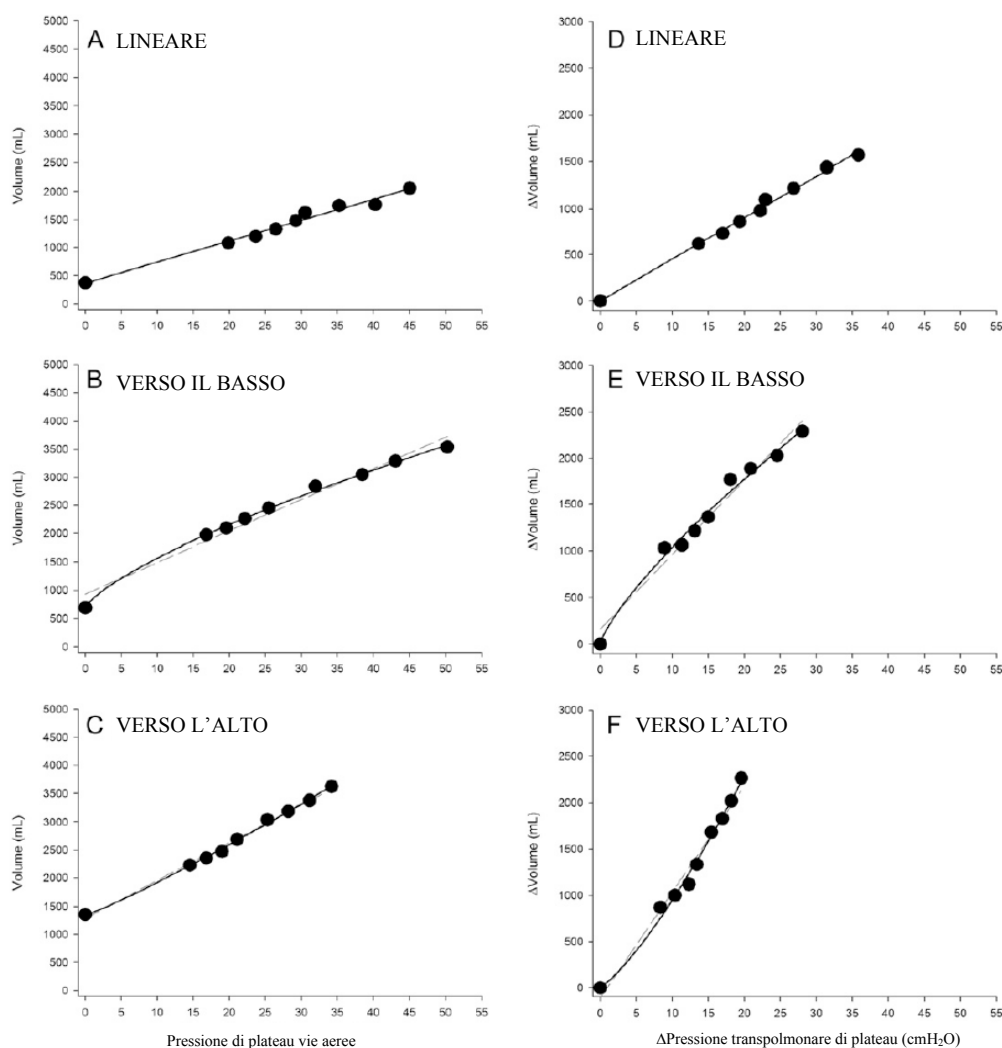


Figura 3. Curve volume/pressione. Curve rappresentative volume/pressione e Δ volume/ Δ pressione transpolmonare. A, B, e C mostrano curve volume/pressione dell'intero sistema respiratorio. D, E, e F mostrano curve Δ volume/ Δ pressione transpolmonare, riferite quindi al solo polmone. Le linee nere continue rappresentano i fitting esponenziali; le linee grigie tratteggiate rappresentano i fitting lineari.

Test con PEEP

La Figura 3 mostra curve rappresentative volume/pressione e Δ volume/ Δ pressione transpolmonare. Il fitting esponenziale delle curve volume/pressione sia riferite al sistema respiratorio totale che al polmone ha evidenziato una concavità verso il basso nel 21% dei pazienti con ALI/ARDS e nel 13.3% dei soggetti di controllo ($P = 0.31$), un andamento lineare nel 30% e nel 20% ($P = 0.23$), e una lieve concavità verso l'alto nel 49% e nel 67% ($P = 0.04$) dei pazienti con ALI/ARDS e dei soggetti di controllo, rispettivamente. Anche il fitting lineare è risultato adeguato; il 75% dei pazienti con ALI/ARDS e il 78% dei soggetti di controllo hanno mostrato un R^2 maggiore di 0.95 (vedi i dettagli sul supplemento online).

I dati di meccanica respiratoria registrati durante il test con PEEP sono presentati sinteticamente alla Tabella 4. Come si può notare, la pressione di plateau delle vie aeree mostra un aumento significativo, sia con il peggioramento delle condizioni polmonari dal gruppo 1 al gruppo 4, sia con l'aumento della PEEP, sia con l'aumento del V_T IBW. L'elastanza del sistema respiratorio mostra un incremento

significativo sia dal gruppo 1 al gruppo 4, sia con l'aumento della PEEP, mentre si riduce leggermente ma in misura significativa con l'aumento del V_T IBW. L'elastanza polmonare (E_L) e l'elastanza della parete toracica (E_{CW}) manifestano un aumento significativo sia dal gruppo 1 al gruppo 4, sia con l'aumento della PEEP, mentre sia E_L che E_{CW} non mostrano variazioni significative ai diversi livelli di V_T IBW.

Generazione dello stress

Il rapporto tra la pressione di plateau delle vie aeree e la corrispondente Δ pressione transpolmonare (quantitativamente equivalente allo stress) è descritto dall'equazione che segue:

$$\Delta P_L(\text{stress}) = \Delta P_{aw} \times E_L / (E_L + E_{CW}) \quad (3)$$

Come si può dedurre, il rapporto $\Delta P_L / \Delta P_{aw}$ equivale al rapporto elastanza polmonare/elastanza totale del sistema respiratorio ($E_L + E_{CW}$) e rappresenta la relazione tra la pressione esercitata per distendere il polmone (ΔP_L) e la pressione esercitata per distendere l'intero sistema respiratorio (ΔP_{aw}). Alla Figura 4, è rappresentata la ΔP_L in funzione della ΔP_{aw} registrata durante il test con PEEP nei singoli pazienti dei quattro sottogruppi, con una PEEP di 5 e 15 cmH₂O e un V_T IBW di 6, 8, 10, e 12 ml/kg. I sottogruppi di pazienti con ALI/ARDS hanno raggiunto una ΔP_{aw} e una ΔP_L più elevate rispetto ai due sottogruppi di controllo (vedi anche Tabelle 4 e 5). Tuttavia le pendenze, cioè i rapporti $\Delta P_L / \Delta P_{aw}$ delle regressioni individuali [e quindi i rapporti $E_L / (E_L + E_{CW})$ individuali], non sono risultate diverse nei quattro sottogruppi, ed hanno presentato i seguenti valori: 0.69 ± 0.15 (range, 0.36 – 0.92) nei soggetti di controllo chirurgici, 0.74 ± 0.16 (range, 0.37 – 0.95) nei pazienti di controllo medici, 0.64 ± 0.15 (range, 0.39 – 0.88) nei pazienti del sottogruppo ALI e 0.71 ± 0.16 (range, 0.33 – 0.92) nei pazienti del sottogruppo ARDS ($P = 0.26$). Diversamente, il rapporto $E_L / (E_L + E_{CW})$ è risultato significativamente superiore nei soggetti con ARDS polmonare rispetto a quelli con ARDS extrapolmonare ($P = 0.01$) per la presenza di differenze significative nell'elastanza sia polmonare che toracica (vedi supplemento online).

Generazione dello strain

Lo strain globale medio è aumentato in misura significativa dal gruppo 1 al gruppo 4, con l'aumento del V_T IBW e con l'aumento della PEEP (Tabella 5), ed è risultato significativamente superiore nei pazienti con ALI/ARDS rispetto ai soggetti di controllo. Di fatto, la FRC si è ridotta progressivamente dai pazienti più sani del gruppo di controllo chirurgico ai pazienti ARDS (Tabella 3). Si noti tuttavia che, all'interno dello stesso sottogruppo, per ogni livello applicato di V_T IBW e di PEEP, e come già osservato per lo stress polmonare (Figura 5), la variabilità dello strain polmonare era notevole (Figura 6), a causa della variabilità della FRC. Non abbiamo riscontrato alcun rapporto tra FRC, età, altezza e peso corporeo, né nei pazienti con ALI/ARDS né nei soggetti di controllo, che durante le misurazioni erano anestetizzati e paralizzati.

Rapporto stress/strain

Come si può vedere alla Tabella 5, durante il test con PEEP lo stress polmonare mostra un incremento significativo sia dal gruppo 1 al gruppo 4, sia con l'aumento della PEEP, sia con l'aumento del V_T IBW. Al contrario, il rapporto stress/strain – cioè, l'elastanza specifica polmonare – è simile nei quattro sottogruppi e non si modifica nei vari passaggi del test con PEEP. Ciò indica una pendenza simile del rapporto stress/strain, come rappresentato alla Figura 7. Nei quattro sottogruppi, abbiamo

ottenuto i valori di pendenza di seguito elencati, che sono simili ai valori di elastanza specifica polmonare ottenuti con la supersiringa: 13.3 ± 4.9 contro 13.4 ± 3.4 cmH₂O nei soggetti di controllo chirurgici ($P = 0.91$), 12.8 ± 5.4 contro 12.6 ± 3.0 cmH₂O nei soggetti di controllo medici ($P = 0.83$), 13.8 ± 4.5 contro 14.4 ± 3.6 cmH₂O nei pazienti con ALI ($P = 0.26$), e 13.7 ± 7.0 contro 13.5 ± 4.1 cmH₂O nei pazienti con ARDS ($P = 0.83$). Non è stata riscontrata alcuna associazione tra elastanza specifica polmonare e patogenesi dell'ALI/ARDS, o durata della ventilazione meccanica prima dello studio.

Strain polmonare e reclutamento polmonare

Il calcolo dello strain come $\Delta V/FRC$ è corretto solo se le unità polmonari aperte a fine inspirazione sono aperte anche a fine espirazione. Se, invece, nuove unità polmonari sono reclutate a fine inspirazione, lo strain reale sarà più basso, poiché il volume di straining sarà distribuito su un numero maggiore di unità polmonari (vedi modello nel supplemento online, Figura E2). Questo modello postula che le unità polmonari reclutate si comportino come le unità già aperte. Secondo questo modello (vedi il supplemento online per il calcolo), abbiamo stimato il potenziale effetto del reclutamento polmonare (da 0 al 50% di FRC) sulla riduzione dello strain polmonare nei pazienti con ALI/ARDS. I risultati sono presentati alla Figura 8. Come si può notare, gli effetti del reclutamento polmonare sono notevoli a valori elevati di ΔP_L , e si riducono progressivamente con la riduzione di ΔP_L .

Tabella 4. Meccanica respiratoria

| | | PEEP (cmH ₂ O) | | | | | | | | | | |
|--|-----------|----------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|---------|-----------|---------|----------------|
| | | 5 | | | | 15 | | | | | | |
| | | V _T IBW (ml/kg) | | | | | | | | Valore P | | |
| | | 6 | 8 | 10 | 12 | 6 | 8 | 10 | 12 | Patologia | PEEP | V _T |
| Pressione plateau vie aeree, cmH₂O | | | | | | | | | | | | |
| Contr. chirurgici | 13.6±1.9 | 15.4±2.3 | 16.9±2.8 | 18.6±3.0 | 23.8±1.9 | 25.9±2.7 | 28.0±3.3 | 30.5±4.2 | | | | |
| Contr. medici | 14.4±2.0 | 16.7±2.5 | 18.8±2.9 | 20.7±3.3 | 25.0±2.3 | 27.7±2.9 | 30.1±3.6 | 32.7±4.1 | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 | |
| Pazienti ALI | 15.9±2.2 | 18.3±2.8 | 20.6±3.4* | 23.0±4.1* | 26.7±3.2 | 30.1±4.6* | 33.3±5.8* | 36.9±7.2*† | | | | |
| Pazienti ARDS | 16.9±2.4* | 19.6±2.7* | 21.9±3.1* | 24.4±3.5* | 27.2±2.7* | 31.1±3.7* | 34.2±4.6*† | 37.7±6.0*† | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| Elastanza sistema respiratorio‡, cmH₂O/l | | | | | | | | | | | | |
| Contr. chirurgici | 16.4±4.8 | 15.7±4.6 | 15.2±4.4 | 14.7±4.1 | 18.9±5.7 | 18.9±5.5 | 18.2±5.5 | 17.8±5.7 | <0.0001 | <0.0001 | 0.04 | |
| Contr. medici | 21.7±5.7 | 20.5±5.4 | 19.7±5.0 | 18.8±4.8 | 24.0±4.8 | 23.4±5.0 | 22.9±4.8 | 22.2±4.7 | | | | |
| Pazienti ALI | 24.6±7.8* | 23.2±6.9* | 22.3±6.6* | 21.4±6.6* | 28.7±10.5* | 28.4±10.7* | 29.2±13.0* | 27.5±10.7* | | | | |
| Pazienti ARDS | 25.9±8.0* | 24.6±7.5* | 23.3±7.0* | 21.1±6.4* | 28.1±8.0* | 29.0±7.9* | 27.4±8.0* | 26.6±8.0* | | | | |
| Elastanza polmonare§, cmH₂O/l | | | | | | | | | | | | |
| Contr. chirurgici | 10.5±4.4 | 9.7±4.2 | 9.8±3.9 | 9.6±3.4 | 11.2±4.5 | 11.5±4.1 | 11.1±4.0 | 10.7±4.0 | <0.0001 | <0.0001 | 0.08 | |
| Contr. medici | 15.4±5.0* | 13.8±4.6 | 13.7±4.9 | 13.2±4.7 | 16.5±4.5 | 16.1±4.2 | 15.7±4.1 | 15.4±4.2 | | | | |
| Pazienti ALI | 16.2±7.2* | 15.2±5.9* | 14.1±6.0* | 13.5±5.9* | 18.3±8.3* | 18.1±8.1* | 18.4±10.4* | 17.0±8.0* | | | | |
| Pazienti ARDS | 17.9±7.1* | 16.8±6.1* | 16.2±5.3* | 15.3±4.8* | 19.2±6.7* | 19.0±5.9* | 18.1±6.0* | 17.3±5.9* | | | | |
| Elastanza parete toracica , cmH₂O/l | | | | | | | | | | | | |
| Contr. chirurgici | 5.9±2.8 | 6.0±2.7 | 5.3±2.3 | 5.1±2.1 | 7.7±2.8 | 7.5±2.8 | 7.0±3.0 | 7.1±3.3 | 0.003 | <0.0001 | 0.52 | |
| Contr. medici | 6.4±2.4 | 6.7±2.5 | 6.0±1.9 | 5.6±1.7 | 7.5±2.6 | 7.4±3.3 | 7.2±3.2 | 6.8±3.4 | | | | |
| Pazienti ALI | 8.4±4.2 | 8.0±3.9 | 8.2±3.9* | 7.9±3.6* | 10.4±5.6 | 10.3±5.4 | 10.8±5.4 | 10.5±5.5 | | | | |
| Pazienti ARDS | 8.0±5.0 | 7.8±4.1 | 7.1±3.9 | 6.8±3.9 | 8.9±5.2 | 9.5±5.4 | 9.3±5.5 | 9.3±6.0 | | | | |

Abbreviazioni: ALI = danno polmonare acuto; ARDS = sindrome da distress respiratorio acuto; PEEP = pressione positiva di fine espirazione; V_T IBW = volume corrente per kg di peso corporeo ideale

I valori sono espressi come medie ± DS. Sono riportate due analisi statistiche: un'analisi della varianza a tre vie a disegno misto per testare gli effetti della patologia, del livello di PEEP e del livello di V_T IBW, e un'analisi post-hoc mediante t-test di Bonferroni per la comparazione tra i sottogruppi.

* P < 0.05 per la comparazione con i soggetti di controllo chirurgici

† P < 0.05 per la comparazione con i soggetti di controllo medici

‡ L'elastanza del sistema respiratorio è stata calcolata come rapporto tra la differenza di pressione delle vie aeree da fine inspirazione a fine espirazione e il volume corrente. È stata utilizzata una trasformazione logaritmica (log₁₀), poiché i dati non erano distribuiti normalmente.

§ L'elastanza polmonare è stata calcolata come rapporto tra la differenza di pressione transpolmonare da fine inspirazione e fine espirazione e il volume corrente. È stata utilizzata una trasformazione logaritmica (log₁₀), poiché i dati non erano distribuiti normalmente.

|| L'elastanza della parete toracica è stata calcolata come rapporto tra la differenza di pressione esofagea da fine inspirazione a fine espirazione e il volume corrente. È stata utilizzata una trasformazione logaritmica (log₁₀), poiché i dati non erano distribuiti normalmente.

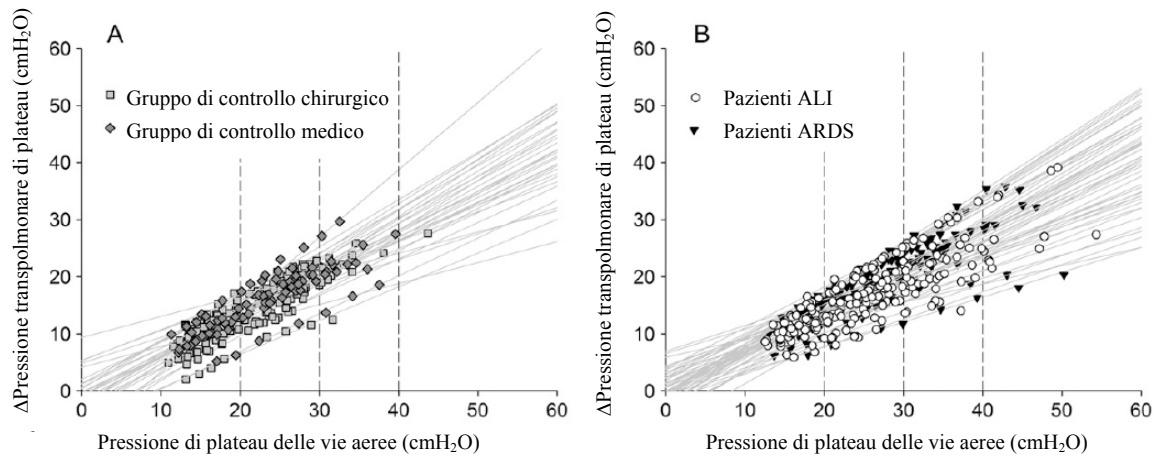


Figura 4. Rapporto Δ pressione transpolmonare/pressione delle vie aeree in soggetti di controllo chirurgici, soggetti di controllo medici, pazienti con danno polmonare acuto (ALI) e pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). (A) Rapporto Δ pressione transpolmonare/pressione delle vie aeree in 30 soggetti di controllo, (B) rapporto Δ pressione transpolmonare/pressione delle vie aeree in 50 pazienti con ALI/ARDS. In entrambi i riquadri, le *linee grigie piene* rappresentano il rapporto individuale di ogni soggetto studiato nelle otto condizioni sperimentali [quattro diversi livelli di V_T (6, 8, 10, 12 ml/kg di peso corporeo ideale)], a due diversi livelli di PEEP (5 e 15 cm H₂O). È stata utilizzata una funzione lineare ($y = ax + y_0$). Le *linee verticali tratteggiate* a 20, 30 e 40 cmH₂O di pressione delle vie aeree sono state tracciate per evidenziare l'ampia variabilità della Δ pressione transpolmonare sia nei pazienti che nei soggetti di controllo.

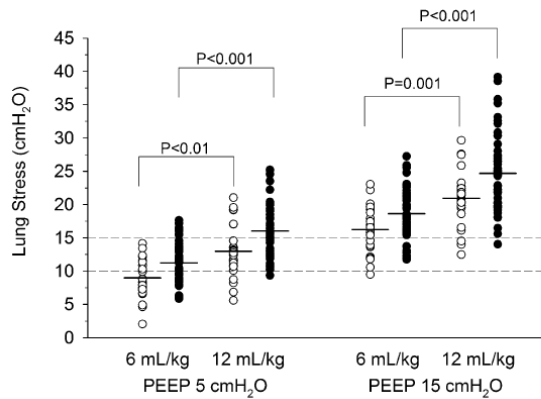


Figura 5. Stress polmonare a 6 e 12 ml/kg di V_T IBW in pazienti con danno polmonare acuto (ALI) o sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e in soggetti di controllo. Per chiarezza, i soggetti di controllo chirurgici e medici sono stati riuniti in un unico gruppo, e lo stesso è stato fatto con i pazienti con ALI e ARDS (per maggiori dettagli vedi supplemento online). Sono riportati i valori individuali di stress polmonare rilevati nei pazienti con ALI/ARDS (*pallini pieni*) e nei soggetti di controllo (*pallini vuoti*), a 6 e 12 ml/kg di V_T IBW con due diversi livelli di PEEP (5 e 15 cmH₂O). I *tratti neri continui* rappresentano i valori medi di ogni gruppo. Le *linee tratteggiate* in corrispondenza di uno stress polmonare di 10 e 15 cmH₂O sono state tracciate per evidenziare la sovrapposizione dei valori di stress polmonare a diversi livelli di V_T IBW e PEEP.

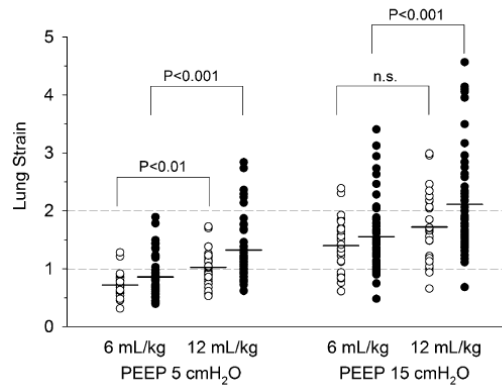


Figura 6. Strain polmonare a 6 e 12 ml/kg di V_T IBW in pazienti con danno polmonare acuto (ALI) o sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e in soggetti di controllo. Per chiarezza, i soggetti di controllo chirurgici e medici sono stati riuniti in un unico gruppo, e lo stesso è stato fatto con i pazienti con ALI e ARDS (per maggiori dettagli vedi supplemento online). Sono riportati i valori individuali di strain polmonare rilevati nei pazienti con ALI/ARDS (*pallini pieni*) e nei soggetti di controllo (*pallini vuoti*), a 6 e 12 ml/kg di V_T IBW con due diversi livelli di PEEP (5 e 15 cmH₂O). I *tratti neri continui* rappresentano i valori medi di ogni gruppo. Le *linee tratteggiate* in corrispondenza di uno strain polmonare di 1 e 2 sono state tracciate per evidenziare la sovrapposizione dei valori di strain polmonare a diversi livelli di V_T IBW e PEEP.

Tabella 5. Stress, strain ed elastanza specifica polmonari durante il test con PEEP

| | PEEP (cmH ₂ O) | | | | | | | | Patologia | PEEP | V _T |
|---|----------------------------|------------|------------|-------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|---------|----------------|
| | 5 | | | | 15 | | | | | | |
| | V _T IBW (ml/kg) | | | | | | | | Valore P | | |
| | 6 | 8 | 10 | 12 | 6 | 8 | 10 | 12 | | | |
| Stress polmonare (Apressione transpolmonare), cmH₂O | | | | | | | | | | | |
| Contr. chirurgici | 8.4±2.9 | 9.8±3.2 | 11.0±3.5 | 12.4±3.6 | 15.7±3.4 | 17.3±3.6 | 18.5±3.6 | 20.1±3.9 | 0.0002 | <0.0001 | <0.0001 |
| Contr. medici | 9.9±2.3 | 10.9±3.3 | 12.5±3.5 | 14.0±3.7 | 17.3±3.1 | 19.2±3.2 | 21.0±3.3 | 22.6±3.4 | | | |
| Pazienti ALI | 10.7±2.9 | 12.2±3.3 | 13.3±3.7 | 15.0±4.2 | 18.0±3.8 | 20.1±4.6 | 21.8±5.4* | 23.8±6.3* | | | |
| Pazienti ARDS | 11.8±3.0 | 13.7±3.1* | 15.5±3.6* | 17.1±3.9* | 19.3±3.7* | 21.8±4.3* | 23.8±4.8* | 25.7±5.1* | | | |
| Strain polmonare[†] | | | | | | | | | | | |
| Contr. chirurgici | 0.69±0.17 | 0.77±0.20 | 0.86±0.23 | 0.96±0.25 | 1.31±0.41 | 1.37±0.48 | 1.49±0.48 | 1.59±0.54 | 0.001 | <0.0001 | <0.0001 |
| Contr. medici | 0.77±0.26 | 0.87±0.27 | 1.00±0.30 | 1.13±0.33 | 1.51±0.49 | 1.64±0.53 | 1.79±0.57 | 1.96±0.65 | | | |
| Pazienti ALI | 0.73±0.20 | 0.86±0.23 | 0.99±0.26 | 1.10±0.26 | 1.38±0.45 | 1.54±0.56 | 1.67±0.62 | 1.90±0.66 | | | |
| Pazienti ARDS | 1.00±0.41 [§] | 1.18±0.47* | 1.36±0.54* | 1.55±0.64*‡ | 1.74±0.82 | 1.92±0.88 | 2.10±0.94 | 2.38±1.10* | | | |
| Elastanza specifica polmonare[§], cmH₂O | | | | | | | | | | | |
| Contr. chirurgici | 13.1±5.5 | 13.4±5.3 | 13.5±4.8 | 13.44.3 | 13.0±4.7 | 14.1±5.8 | 13.6±5.4 | 14.2±6.1 | 0.89 | 0.77 | 0.42 |
| Contr. medici | 15.9±10.6 | 14.4±9.4 | 14.2±8.7 | 14.0±8.1 | 12.9±5.6 | 13.1±5.7 | 13.1±5.6 | 13.2±5.4 | | | |
| Pazienti ALI | 15.6±5.2 | 14.8±4.5 | 14.1±4.3 | 14.2±4.1 | 14.0±4.3 | 14.3±5.0 | 14.6±6.6 | 13.7±5.1 | | | |
| Pazienti ARDS | 13.7±7.8 | 13.5±7.0 | 13.6±6.6 | 13.1±6.6 | 13.9±7.4 | 13.8±7.6 | 13.7±7.4 | 13.6±7.4 | | | |

Per la definizione delle abbreviazioni vedi Tabella 4.

I valori sono espressi come medie ± DS. Sono riportate due analisi statistiche: un'analisi della varianza a tre vie a disegno misto per testare gli effetti della patologia, del livello di PEEP e del livello di V_T IBW, e un'analisi post-hoc mediante t-test di Bonferroni per la comparazione tra i sottogruppi.

* P < 0.05 per la comparazione con i soggetti di controllo chirurgici

† Lo strain polmonare è stato calcolato come rapporto tra volume insufflato a fine inspirazione e FRC (per maggiori dettagli, vedi supplemento online). È stata utilizzata una trasformazione logaritmica (log₁₀), poiché i dati non erano distribuiti normalmente.

‡ P < 0.05 per la comparazione con i pazienti ALI

§ L'elastanza specifica polmonare è stata calcolata come rapporto tra Δpressione transpolmonare e strain polmonare

DISCUSSIONE

La popolazione del nostro studio comprende un'ampia varietà di pazienti in ventilazione meccanica, da pazienti chirurgici sani fino a pazienti con le forme più gravi di ARDS, oltre ad una serie di soggetti in condizioni intermedie, come pazienti ventilati per patologie mediche sistemiche senza ALI/ARDS e pazienti con ALI. Nell'intera popolazione studiata, abbiamo riscontrato che la pressione di plateau delle vie aeree e il volume corrente non sono surrogati adeguati dello stress e strain polmonare. Inoltre, abbiamo osservato che il rapporto stress/strain è lo stesso in tutti i sottogruppi studiati, che tale rapporto è lineare o quasi lineare nei range di pressione e volume che abbiamo esplorato, e che l'elastanza specifica polmonare è simile nei diversi sottogruppi ed è indipendente dall'impostazione del ventilatore.

Poiché la maggior parte dei nostri risultati e delle nostre deduzioni è basata sull'accuratezza della misura della pressione esofagea, e poiché l'impiego di questo parametro nei pazienti critici è oggetto di accese controversie [20, 21], riteniamo opportuno affrontare una breve discussione sul suo valore. Molti fattori possono alterare il rapporto pressione esofagea/pressione pleurica, per esempio l'elastanza del palloncino esofageo, il tono della parete esofagea, il peso di cuore e polmoni e la posizione del paziente [21]. Inoltre, la pressione pleurica varia lungo l'asse verticale del polmone, come risulta dalle misure di pressione esofagea e può essere dedotto dall'esame TC [22]. In uno studio sperimentale, abbiamo valutato il rapporto pressione esofagea/pressione pleurica in cani con danno

polmonare indotto da acido oleico, in posizione supina [23]. Abbiamo riscontrato che la pressione esofagea era quasi uguale alla pressione pleurica di superficie (misurata direttamente mediante wafer) nel polmone medio, era più elevata della pressione pleurica nel polmone superiore, ed era più bassa della pressione pleurica nel polmone inferiore. Le variazioni della pressione pleurica, tuttavia, erano simili alle variazioni della pressione esofagea ad ogni livello polmonare, come già precedentemente osservato da altri ricercatori [24–27]. In verità, la maggior parte dei dati suggerisce che le variazioni della pressione esofagea, che noi abbiamo utilizzato in questo studio, rappresentano il migliore surrogato disponibile delle variazioni della pressione pleurica. Naturalmente, se le variazioni della pressione esofagea non coincidono con le variazioni della pressione pleurica, l'errore introdotto nella nostra stima dello stress sarà uguale al rapporto $\Delta(\text{pressione esofagea})/\Delta(\text{pressione pleurica vera media})$.

Test con PEEP e generazione di stress e strain

Nella maggior parte dei pazienti, durante il test con PEEP, abbiamo ottenuto curve volume/pressione lineari o quasi lineari. Di fatto, le nostre variabili derivate, come l'elastanza polmonare e l'elastanza della parete toracica, il rapporto $E_L/(E_L+E_{CW})$, e l'elastanza specifica polmonare, possono essere adeguatamente descritte da un singolo valore. I nostri risultati confermano che ΔP_L non può essere stimata in base alla pressione delle vie aeree, come già precedentemente dimostrato [28], a causa della forte variabilità del rapporto elastanza polmonare/elastanza totale del sistema respiratorio [14, 29, 30] (vedi Equazione 3). Infatti, il rapporto $E_L/(E_L+E_{CW})$ varia da 0.33 a 0.92 nei sottogruppi ALI/ARDS e, inaspettatamente, da 0.36 a 0.95 nei sottogruppi di pazienti chirurgici e medici. Ciò implica che, per una data pressione delle vie aeree applicata all'intero sistema respiratorio (es. 30 cmH₂O), la Δ pressione transpolmonare risultante può variare da un minimo di 10 cmH₂O circa ad un massimo di 28 cmH₂O circa (vedi Figura 4). Questo range di rapporti $E_L/(E_L+E_{CW})$ può apparire non realistico, soprattutto nei soggetti di controllo, nei quali sono attesi valori normali di elastanza polmonare ed elastanza toracica. Tuttavia, bisogna considerare che $E_L/(E_L+E_{CW})$ è un rapporto e che ogni "valore normale" ha una deviazione standard e un range. Per esempio, in un paziente normale, in cui l'elastanza della parete toracica è al limite inferiore della normalità (~2 cmH₂O/l) e in cui, durante anestesia e paralisi, l'elastanza polmonare sale a 20 cmH₂O/l per il collasso dei polmoni, il rapporto $E_L/(E_L+E_{CW})$ sarà $20/22 = 0.91$, che è un valore solo apparentemente irrealistico. Infatti, un sistema meccanico come questo produrrà una pressione di plateau di 11 cmH₂O con un volume corrente di 500 ml, condizione che si osserva molto comunemente durante una normale anestesia. D'altra parte, un rapporto $E_L/(E_L+E_{CW})$ notevolmente basso, come 0.33, può essere riscontrato in un paziente con ALI da patologia addominale, con un'elastanza del sistema respiratorio di 24 cmH₂O/l e una pressione intra-addominale di 30 cmH₂O. In questo caso, l'elastanza della parete toracica può salire fino a 16 cmH₂O/l [31] configurando un sistema meccanico che darà luogo ad un rapporto $E_L/(E_L+E_{CW})$ di $8/(8+16) = 0.33$. È interessante notare che, nella presente casistica di pazienti, abbiamo confermato che il rapporto $E_L/(E_L+E_{CW})$ è significativamente più basso e l'elastanza della parete toracica è significativamente più elevata nella ARDS extrapolmonare rispetto alla ARDS polmonare [31]. Di fatto, la variabilità del rapporto $E_L/(E_L+E_{CW})$ giustifica l'inadeguatezza della pressione di plateau delle vie aeree come surrogato dello stress polmonare e spiega come mai, in una certa percentuale di pazienti, un volume corrente alto o basso produce uno stress polmonare simile, come si può vedere dalla marcata sovrapposizione dei dati individuali rappresentati alla Figura 5.

In questo studio, abbiamo riscontrato che il volume corrente normalizzato sul peso corporeo ideale è un surrogato inadeguato dello strain polmonare. Ciò è dovuto all'elevata variabilità della FRC, cosa ben nota nell'ALI/ARDS [32, 33], condizione in cui il rapporto FRC/peso corporeo si perde a causa

della patologia polmonare. Di conseguenza, un soggetto di 70 kg può avere valori di FRC completamente diversi (e quindi diversi livelli di strain per lo stesso volume corrente applicato), a seconda del tipo e dell'estensione della sua patologia polmonare. I soggetti di controllo hanno evidenziato uno strain medio più basso dei pazienti con ALI/ARDS, ma la variabilità dello strain polmonare è risultata simile nel gruppo di controllo e nel gruppo ALI/ARDS. Questo può apparire sorprendente, poiché in soggetti normali, svegli e in respirazione spontanea, la FRC, l'altezza e il peso corporeo ideale sono correlati [34], e ciò dovrebbe ridurre la variabilità dello strain polmonare. In realtà, nei nostri soggetti di controllo non abbiamo trovato alcuna correlazione tra FRC e peso corporeo/altezza. Bisogna considerare, tuttavia, che tutti i nostri soggetti di controllo sono stati studiati mentre erano anestetizzati e paralizzati, e tali condizioni di per sé alterano il rapporto FRC/peso corporeo a causa del collasso delle regioni polmonari dipendenti [35]. Nel nostro sottogruppo di soggetti più sani, i pazienti postchirurgici, la riduzione della FRC rispetto ai valori attesi [46] (vedi Tabella 3) è nell'ordine del 17%; in questo caso, l'anestesia e la paralisi giustificano pienamente tale riduzione [36, 37]. Nei soggetti di controllo medici, invece, la riduzione del 45% della FRC supera i comuni effetti dell'anestesia. Si consideri, tuttavia, che questi pazienti erano in ventilazione meccanica per una malattia sistemica (Tabella 1), e quindi i loro polmoni potevano non essere altrettanto sani di quelli del sottogruppo chirurgico. In sintesi, sia nel confronto tra i sottogruppi, sia all'interno dei vari sottogruppi, abbiamo riscontrato che V_T IBW è un surrogato inadeguato dello strain polmonare. Pertanto non sorprende constatare che, sebbene un V_T IBW più elevato abbia prodotto, in media, uno strain polmonare maggiore rispetto ad un V_T IBW più basso, nei singoli pazienti un valore alto o basso di V_T IBW possa produrre lo stesso strain polmonare, come si evince dalla marcata sovrapposizione dei dati (vedi Figura 6).

Rapporto stress/strain nei polmoni sani e nei polmoni con ALI/ARDS

In questo studio, abbiamo osservato che il rapporto stress/strain era simile nell'intera popolazione studiata, come indicato dall'elastanza specifica polmonare, che è rimasta costante ad un valore di circa 13.5 cmH₂O in tutti i sottogruppi e non è cambiata con la modifica delle impostazioni del ventilatore. Un'elastanza specifica polmonare simile implica che una Δ pressione transpolmonare simile produce modifiche frazionali simili della FRC tanto nel polmone sano quanto nel polmone con danno acuto. Pertanto, una ΔP_L di circa 13.5 cmH₂O può fare sì che una FRC di 3 litri aumenti fino a 6 litri nel soggetto normale, e che una FRC di 0.5 litri aumenti fino a 1 litro nel paziente con ARDS. Questi risultati supportano fortemente il concetto di "baby lung" [38, 39]: la maggiore rigidità dei polmoni con ALI/ARDS, indicata dalla marcata riduzione della compliance polmonare, è dovuta alla forte riduzione della FRC (baby lung) piuttosto che al deterioramento meccanico della porzione polmonare aerata. Il polmone con ALI/ARDS più che "rigido" è "piccolo". Queste osservazioni implicano che, nei polmoni con ALI/ARDS, almeno nella fase iniziale, l'edema polmonare interstiziale, l'infiltrazione cellulare, la fibrosi precoce e il deficit di surfattante non sono così estesi da alterare la meccanica polmonare intrinseca delle regioni polmonari aperte alla ventilazione [40], essendo l'elastanza specifica polmonare dei pazienti con ALI/ARDS simile a quella dei soggetti di controllo.

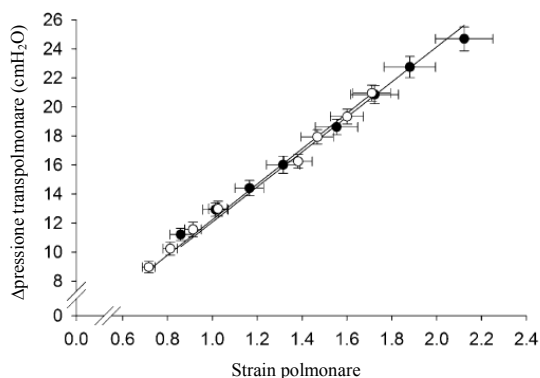


Figura 7. Relazione tra stress e strain polmonare in pazienti con danno polmonare acuto (ALI) o sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e in soggetti di controllo. Per chiarezza, i soggetti di controllo chirurgici e medici sono stati riuniti in un unico gruppo, e lo stesso è stato fatto con i pazienti con ALI e ARDS (per maggiori dettagli vedi supplemento online). Sono rappresentate le relazioni tra i valori medi di Δ pressione transpolmonare (stress polmonare) e i valori medi di strain polmonare, nei pazienti con ALI/ARDS (*pallini pieni*) e nei soggetti di controllo (*pallini vuoti*). Per chiarezza, i dati sono presentati come medie ed errore standard. L'allineamento dei punti corrispondenti ai dati medi dei pazienti con ALI/ARDS e dei soggetti sani evidenzia quanto sono simili i rapporti stress/strain delle due popolazioni.

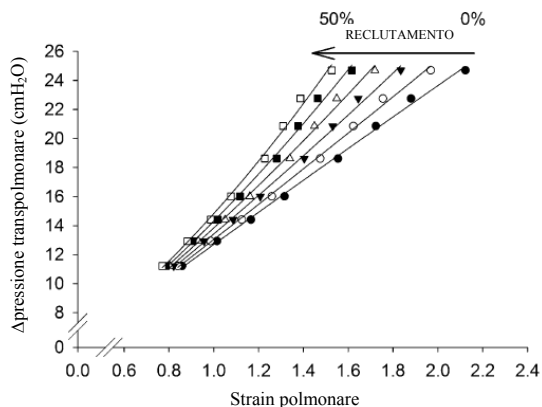


Figura 8. Relazione tra stress e strain polmonare corretta in base al reclutamento polmonare in pazienti con danno polmonare acuto (ALI) o sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). La relazione tra stress polmonare (cioè Δ pressione transpolmonare) e strain polmonare è riportata dopo correzione dello strain polmonare per differenti percentuali di reclutamento polmonare. La correzione dello strain polmonare in base al reclutamento è stata calcolata come segue. Innanzitutto il reclutamento polmonare massimale (cioè il reclutamento alla pressione più elevata) è stato arbitrariamente stabilito come frazione della FRC (da 0 al 50%). In secondo luogo, poiché il reclutamento frazionale è una funzione della pressione delle vie aeree applicata, il reclutamento polmonare frazionale ad ogni pressione inspiratoria delle vie aeree è stato calcolato secondo una funzione sigmoide derivata da Crotti e collaboratori [45] (dati basati su scansione TC). Infine è stato calcolato il volume di gas reclutato. Lo strain corretto è stato calcolato come rapporto tra la variazione di volume e la somma della FRC e del volume di gas reclutato. I *pallini pieni* corrispondono a un reclutamento polmonare dello 0% della FRC, i *pallini vuoti* corrispondono a un reclutamento polmonare del 10% della FRC, i *triangoli pieni capovolti* corrispondono a un reclutamento polmonare del 20% della FRC, i *triangoli vuoti* corrispondono a un reclutamento polmonare del 30% della FRC, i *quadrati pieni* corrispondono a un reclutamento polmonare del 40% della FRC, e i *quadrati vuoti* corrispondono a un reclutamento polmonare del 50% della FRC.

Effetto del reclutamento

La nostra quantificazione dello strain deve essere considerata un'approssimazione. In teoria, lo strain massimale applicato naturalmente al polmone (alla capacità polmonare totale) deve essere intorno a 2-2.5. Infatti, la rete inestensibile di fibre collagene agisce come un sistema di “fine corsa”: alla FRC le fibre sono ripiegate, mentre in corrispondenza della capacità polmonare totale sono completamente distese [8] ed impediscono l'ulteriore espansione del polmone. Quando abbiamo calcolato lo strain senza tenere conto del reclutamento polmonare, abbiamo osservato, in alcuni pazienti, valori grezzi non “corretti” di 3 o 4, che rappresentano chiaramente delle sovrastime (Figura 6). È probabile che in questi pazienti la reclutabilità polmonare fosse notevole, e che lo strain reale fosse più basso di quello valutato in base ai dati grezzi.

Implicazioni cliniche

Ad oggi, non siamo in grado di definire una soglia “pericolosa” di stress e strain. Tuttavia, considerando la similarità del rapporto stress/strain nei polmoni con danno acuto e nei polmoni sani, si può pensare di utilizzare i dati derivati da animali sani sottoposti a ventilazione meccanica “letale” per incominciare a fare congetture su una possibile soglia pericolosa. In uno studio condotto su pecore sane, in cui è stata misurata la FRC, una ventilazione meccanica “letale” applicata per circa 12 [41] e 24 [42] ore, si è associata ad uno strain medio di 2.8 e 2.5 rispettivamente, e quindi al livello di strain che ci si aspetta con un polmone espanso fino alla capacità polmonare totale. In accordo con questi dati, riteniamo che uno strain superiore a 2 (cioè, corrispondente ad un volume polmonare di fine inspirazione dell'ordine della capacità polmonare totale) possa essere letale per il polmone. Poiché stress e strain sono legati da un fattore di proporzionalità fortemente costante, l'elastanza specifica polmonare (cioè all'incirca, $\text{stress} = 13.5 \text{ cmH}_2\text{O} \times \text{strain}$), nella pratica clinica misurare lo stress come ΔP_L equivale a misurare lo strain come $\Delta V/FRC$. Se sappiamo, per esempio, che la soglia pericolosa di strain è intorno a 2, ne consegue che la soglia pericolosa di stress sarà pari a circa $2 \times 13.5 \text{ cmH}_2\text{O}$ (cioè, circa $27 \text{ cmH}_2\text{O}$ di ΔP_L). Pertanto, la pressione di plateau delle vie aeree raccomandata, inferiore a $30 \text{ cmH}_2\text{O}$ [43], sembra ragionevole per la maggior parte dei pazienti con ALI/ARDS, in quanto solo pochi di questi pazienti arrivano, a quel livello di pressione di plateau delle vie aeree, a una ΔP_L di circa $27 \text{ cmH}_2\text{O}$. Nella nostra pratica clinica, da quasi 2 anni misuriamo lo stress e lo strain in tutti i pazienti con ALI/ARDS. Solo in una percentuale di pazienti molto bassa, che mostrava un “baby lung” estremamente ridotto, abbiamo registrato valori di strain superiori a 2 anche con un V_T IBW inferiore a 6 ml/kg . È probabile che, per questi pazienti, non esista una ventilazione meccanica “sicura”, e in questi casi noi consideriamo il supporto extracorporeo [44]. All'opposto, la misura dello stress e strain polmonare può salvare alcuni pazienti che sarebbero condannati ad un V_T IBW o a una PEEP molto bassi, se i medici si limitassero a considerare la pressione di plateau delle vie aeree. Siamo convinti che l'introduzione della misura dello stress e strain polmonare nella pratica clinica permetterà di chiarire meglio i limiti di sicurezza della ventilazione meccanica.

Dichiarazione di conflitto di interessi: D.C. non ha rapporti economici con soggetti commerciali che abbiano un interesse nell'argomento di questo manoscritto. E.C. non ha rapporti economici con soggetti commerciali che abbiano un interesse nell'argomento di questo manoscritto. P. Cadringer ha ricevuto compensi da GE Medical Systems Information Technologies, Inc., per attività di consulenza come ingegnere biomedico ospedaliero per lo studio intitolato “Assessment of the Engstrom Carestation's FRC Measurement against Current Practices and Determination of Lung Thresholds” (dal 2007). P. Caironi non ha rapporti economici con soggetti commerciali che abbiano un interesse nell'argomento di questo manoscritto. F.V. non ha rapporti economici con soggetti commerciali che abbiano un interesse nell'argomento di questo manoscritto. F.P. non ha rapporti economici con soggetti commerciali che abbiano un interesse nell'argomento di questo manoscritto. F.T. non ha rapporti economici con soggetti commerciali che abbiano un interesse nell'argomento di questo manoscritto. P. Cozzi non ha rapporti economici con soggetti commerciali che abbiano un interesse nell'argomento di questo manoscritto. M.C. non ha rapporti economici con soggetti commerciali che abbiano un interesse nell'argomento di questo manoscritto. A.C. non ha rapporti economici con soggetti commerciali che abbiano un interesse nell'argomento di questo manoscritto. J.J.M. non ha rapporti economici con soggetti commerciali che abbiano un interesse nell'argomento di questo manoscritto. L.G. dichiara di ricevere compensi da GE Medical Systems Information Technologies, Inc., in qualità di *Principal Investigator* per lo studio intitolato “Assessment of the Engstrom Carestation's FRC Measurement against Current Practices and Determination of Lung Thresholds” (dal 2007).

Ringraziamenti: Gli Autori ringraziano il Prof. Rolf D. Hubmayr, Direttore della Sezione di Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic College of Medicine (Rochester, MN), per le sue critiche costruttive nella revisione del manoscritto. Ringraziano inoltre tutti i medici e lo staff infermieristico del Dipartimento di Anestesia, Rianimazione (Intensiva e Subintensiva) e Terapia del Dolore, Fondazione IRCCS “Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli Regina Elena” di Milano per la loro preziosa collaborazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Kumar A, Falke KJ, Geffin B, Aldredge CF, Laver MB, Lowenstein E, Pontoppidan H. Continuous positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1970;283:1430–1436.
2. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:556–565.
3. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1159–1164.
4. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970;28:596–608.
5. Haitsma JJ, Lachmann B. Lung protective ventilation in ARDS: the open lung maneuver. *Minerva Anestesiol* 2006;72:117–132.
6. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;99:944–952.
7. Weibel ER. The pathway for oxygen: structure and function in the mammalian respiratory system. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1984.
8. Maksym GN, Bates JH. A distributed nonlinear model of lung tissue elasticity. *J Appl Physiol* 1997;82:32–41.
9. Maksym GN, Fredberg JJ, Bates JH. Force heterogeneity in a twodimensional network model of lung tissue elasticity. *J Appl Physiol* 1998;85:1223–1229.
10. Liu M, Tanswell AK, Post M. Mechanical force-induced signal transduction in lung cells. *Am J Physiol* 1999;277:L667–L683.
11. Vlahakis NE, Schroeder MA, Pagano RE, Hubmayr RD. Deformation-induced lipid trafficking in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;280:L938–L946.
12. Pugin J. Molecular mechanisms of lung cell activation induced by cyclic stretch. *Crit Care Med* 2003;31:S200–S206.
13. Wilson TA. Solid mechanics. In: American Physiological Society, editor. *Handbook of physiology: a critical, comprehensive presentation of physiological knowledge and concepts*. Baltimore, MD: Waverly Press; 1986. pp. 35–39.
14. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl* 2003;47:15s–25s.
15. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818–824.
16. Chiumello D, Cressoni M, Racagni M, Landi L, Li BG, Polli F, Carlesso E, Gattinoni L. Effects of thoraco-pelvic supports during prone position in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a physiological study. *Crit Care* 2006;10:R87.
17. Aliverti A, Carlesso E, Dellaca R, Pelosi P, Chiumello D, Pedotti A, Gattinoni L. Chest wall mechanics during pressure support ventilation. *Crit Care* 2006;10:R54.
18. Damia G, Mascheroni D, Croci M, Tarenzi L. Perioperative changes in functional residual capacity in morbidly obese patients. *Br J Anaesth* 1988;60:574–578.
19. Ranieri VM, Zhang H, Mascia L, Aubin M, Lin CY, Mullen JB, Grasso S, Binnie M, Volgyesi GA, Eng P, et al. Pressure-time curve predicts minimally injurious ventilatory strategy in an isolated rat lung model. *Anesthesiology* 2000;93:1320–1328.
20. Brander L, Ranieri VM, Slutsky AS. Esophageal and transpulmonary pressure help optimize mechanical ventilation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34:1556–1558.
21. Hager DN, Brower RG. Customizing lung-protective mechanical ventilation strategies. *Crit Care Med* 2006;34:1554–1555.
22. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:8–13.
23. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Echer G, Caironi P, Losappio S, Gattinoni L, Marini JJ. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:122–130.
24. Cherniack RM, Farhi LE, Armstrong BW, Proctor DF. A comparison of esophageal and intrapleural pressure in man. *J Appl Physiol* 1955;8: 203–211.
25. Higgs BD, Behrakis PK, Bevan DR, Milic-Emili J. Measurement of pleural pressure with esophageal balloon in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1983;59:340–343.
26. Gillespie DJ, Lai YL, Hyatt RE. Comparison of esophageal and pleural pressures in the anesthetized dog. *J Appl Physiol* 1973;35:709–713.
27. Polese G, Rossi A, Appendini L, Brandi G, Bates JH, Brandolese R. Partitioning of respiratory mechanics in mechanically ventilated patients. *J Appl Physiol* 1991;71:2425–2433.
28. Talmor D, Sarge T, O'Donnell CR, Ritz R, Malhotra A, Lisbon A, Loring SH. Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2006;34:1389–1394.
29. Pelosi P, Cereda M, Foti G, Giacomini M, Pesenti A. Alterations of lung and chest wall mechanics in patients with acute lung injury: effects of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:531–537.

30. Chiumello D, Carlesso E, Aliverti A, Dellaca RL, Pedotti A, Pelosi PP, Gattinoni L. Effects of volume shift on the pressure-volume curve of the respiratory system in ALI/ARDS patients. *Minerva Anesthesiol* 2007;73:109–118.
31. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:3–11.
32. MacNaughton PD, Evans TW. Measurement of lung volume and DLCO in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:770–775.
33. Rylander C, Tuyen U, Rossi-Norrlund R, Herrmann P, Quintel M, Bake B. Uneven distribution of ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2005;9:R165–R171.
34. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity: ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1995;8:492–506.
35. Brismar B, Hedenstierna G, Lundquist H, Strandberg A, Svensson L, Tokics L. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation—a proposal of atelectasis. *Anesthesiology* 1985;62:422–428.
36. Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H, Svensson L, Tokics L. Functional residual capacity, thoracoabdominal dimensions, and central blood volume during general anesthesia with muscle paralysis and mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1985;62:247–254.
37. Nunn JF. Elastic forces and lung volumes. In: Nunn JF, editor. *Nunn's applied respiratory physiology*, 4th ed. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann; 1993. pp. 36–60.
38. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure: computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:730–736.
39. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung.” *Intensive Care Med* 2005;31:776–784.
40. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1993;269:2122–2127.
41. Mandava S, Kolobow T, Vitale G, Foti G, Aprigliano M, Jones M, Muller E. Lethal systemic capillary leak syndrome associated with severe ventilator-induced lung injury: an experimental study. *Crit Care Med* 2003;31:885–892.
42. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, Joris M. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation: an experimental study. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:312–315.
43. 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;342:1301–1308.
44. Kopp R, Dembinski R, Kuhlen R. Role of extracorporeal lung assist in the treatment of acute respiratory failure. *Minerva Anesthesiol* 2006;72: 587–595.
45. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, Marini JJ, Gattinoni L. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:131–140.
46. Ibanez J, Raurich JM. Normal values of functional residual capacity in the sitting and supine positions. *Intensive Care Med* 1982;8:173–177.