

Review

Bench-to-bedside review: elastanza della parete toracica nei pazienti con ALI/ARDS

Luciano Gattinoni, Davide Chiumello, Eleonora Carlesso e Franco Valenza

Istituto di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi di Milano, IRCCS Ospedale Policlinico, Milano, Italia

Riassunto

Il ruolo dell'elastanza della parete toracica nella caratterizzazione dei pazienti con ALI/ARDS e nell'impostazione della ventilazione meccanica è sempre più riconosciuto. Quasi il 30% dei pazienti ricoverati in una terapia intensiva generale presentano una pressione intra-addominale più elevata della norma (dovuta ad ascite, edema intestinale, ileo), che determina un aumento dell'elastanza della parete toracica. Ad una data pressione applicata alle vie aeree, la pressione pleurica aumenta secondo la seguente equazione (in condizioni statiche): $\text{pressione pleurica} = \text{pressione vie aeree} \times (\text{elastanza della parete toracica} / \text{elastanza totale del sistema respiratorio})$. Di conseguenza, per una data pressione applicata, l'aumento della pressione pleurica implica una riduzione della pressione transpolmonare ($\text{pressione vie aeree} - \text{pressione pleurica}$), che rappresenta la forza di distensione del polmone, una riduzione dello strain e del VILI, la necessità di usare una pressione delle vie aeree più elevata durante le manovre di reclutamento per raggiungere una sufficiente pressione transpolmonare di apertura, un rischio emodinamico legato alla riduzione del ritorno venoso e delle dimensioni del cuore e, infine, un possibile aumento dell'edema polmonare, parzialmente dovuto ad una riduzione del processo di eliminazione dell'edema. Nei pazienti più critici è sempre importante valutare la pressione intra-addominale e l'elastanza della parete toracica.

Parole chiave: sindrome da distress respiratorio acuto, elastanza della parete toracica, pressione intra-addominale, pressione pleurica, danno polmonare indotto dal ventilatore

ALI (*acute lung injury*) = danno polmonare acuto; **ARDS** (*acute respiratory distress syndrome*)= sindrome da distress respiratorio acuto; **E_{cw}** = elastanza della parete toracica; **E_l** = elastanza del polmone; **E_{tot}** = elastanza totale del sistema respiratorio; **P_{aw}** = pressione delle vie aeree; **P_l** = pressione transpolmonare; **P_{pl}** = pressione pleurica; **VILI** (*ventilator-induced lung injury*) = danno polmonare indotto dal ventilatore.

Indirizzare la corrispondenza a: Luciano Gattinoni, gattinon@policlinico.mi.it

Publicato online il 7 maggio 2004

Critical Care 2004, **8**:350-355 (DOI 10.1186/cc2854)

Disponibile online <http://ccforum.com/content/8/5/350>

© 2004 BioMed Central Ltd

Introduzione

Il sistema respiratorio comprende il polmone e la parete toracica disposti in serie, e il suo comportamento meccanico complessivo dipende dalle caratteristiche meccaniche delle sue componenti e dalle loro interazioni [1]. L'aumento dell'elastanza (riduzione della compliance) dell'intero sistema respiratorio che spesso si osserva nel danno polmonare acuto (ALI) e nella sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) è stato tradizionalmente attribuito alla componente polmonare. Tuttavia, da tempo si è constatato che, in molti casi, anche l'elastanza della parete toracica risulta alterata [2–5]. Recentemente, nei pazienti critici, la meccanica della parete toracica è stata oggetto di una maggiore attenzione, principalmente per il crescente interesse verso la pressione addominale [6,7]. I problemi legati alla compromissione meccanica della parete toracica e le loro conseguenze sono oggi ampiamente riconosciuti. La presente review sarà focalizzata sulla dimensione di questi problemi e sulle loro conseguenze nel paziente critico.

Meccanica respiratoria: concetti generali

Quando la meccanica respiratoria viene ripartita nelle sue due componenti, il polmone e la parete toracica, è utile considerare l'elastanza piuttosto che la compliance. L'elastanza totale del sistema respiratorio è la pressione richiesta per espanderlo di 1 litro al di sopra della sua posizione di riposo. La pressione applicata alle vie aeree è utilizzata in parte per espandere il polmone e in parte per espandere la parete toracica. La parete toracica comprende le pareti anteriore e posteriore della gabbia toracica e il diaframma, che è la 'componente addominale'. Di fatto, in condizioni statiche, quando la resistenza delle vie aeree è nulla:

$$P_{aw} = P_l + P_{pl} \quad (1)$$

e

$$E_{tot} = E_l + E_{cw} \quad (2)$$

dove P_{aw} è la pressione delle vie aeree (statica), P_l è la pressione transpolmonare, P_{pl} è la pressione pleurica, E_{tot} è l'elastanza totale del sistema respiratorio, E_l è l'elastanza del polmone, ed E_{cw} è l'elastanza della parete toracica.

Partendo da queste equazioni classiche, è facile intuire l'interazione meccanica tra il polmone e la parete toracica. Prima, però, è importante ricordare che il concetto di 'trasmissione' della pressione alveolare alla cavità toracica è fuorviante [8]. Supponiamo di espandere un polmone isolato ad una pressione alveolare di 10, 15 o 20 cmH₂O. La pressione misurata alla superficie pleurica sarà sempre 0 cmH₂O (cioè, pressione atmosferica) perché la pressione alveolare non viene 'trasmessa'. Se, tuttavia, al momento dell'espansione, i polmoni sono circondati dalla gabbia toracica, la gabbia toracica deve modificare il suo volume. I polmoni 'spingono' la gabbia toracica, e la pressione generata dall'interazione tra il polmone e la parete toracica, che può avere diverse elasticità, rappresenta la pressione pleurica. Se considerassimo che la pressione applicata venisse 'trasmessa', la pressione pleurica dipenderebbe dalla pressione delle vie aeree e dall'elasticità polmonare (più rigido è il polmone, minore è la trasmissione). Questo approccio, tuttavia, non considera il contributo della parete toracica.

Se la gabbia toracica è 'morbida', la pressione pleurica generata per espanderla sarà bassa, ma se la gabbia toracica è 'rigida' sarà necessaria una pressione pleurica più elevata (Fig. 1). La forza di

distensione del polmone è data dalla differenza tra la pressione alveolare e la pressione pleurica (cioè la pressione transpolmonare), mentre la forza di distensione della gabbia toracica è rappresentata dalla pressione pleurica alla quale sono sottoposte tutte le strutture intratoraciche, come il cuore e i vasi intratoracici. In termini matematici, in base alle equazioni 1 e 2 riarrangiate, si può affermare che:

$$P_{pl} = P_{aw} \times E_{cw} / E_{tot} \quad (3)$$

e

$$P_l = P_{aw} \times E_l / E_{tot} \quad (4)$$

La pressione pleurica dipende dalla pressione applicata alle vie aeree, e dal rapporto tra l'elastanza della parete toracica e l'elastanza totale del sistema respiratorio, che è data dalla somma di elastanza toracica ed elastanza polmonare (vedi equazione 2). In condizioni normali, questo rapporto è di 0.5 circa alla capacità funzionale residua, dato che l'elastanza della parete toracica e l'elastanza del polmone sono simili. Nell'ARDS, tuttavia, il rapporto di elastanza può variare da 0.2 a 0.8 [6,8,9]. Pertanto, è chiaro che, per una data pressione applicata alle vie aeree (diciamo 30 cmH₂O), se il rapporto elastanza toracica/elastanza totale sistema respiratorio è di 0.5, la pressione transpolmonare sarà di 15 cmH₂O e la pressione pleurica sarà uguale. Tuttavia, se il rapporto è di 0.2, la pressione transpolmonare sarà di 24 cmH₂O e la pressione pleurica sarà di 6 cmH₂O, mentre se il rapporto è di 0.8 la pressione transpolmonare sarà di soli 6 cmH₂O e la pressione pleurica sarà di 24 cmH₂O.

Questi semplici calcoli mostrano l'importanza di conoscere le caratteristiche meccaniche sia del polmone che della parete toracica. La stessa pressione delle vie aeree può generare pressioni transpolmonari e pressioni pleuriche enormemente diverse, con conseguenze importanti sulla distensione polmonare (essenzialmente dipendente dalla pressione transpolmonare) e sull'emodinamica (parzialmente dipendente dalla pressione pleurica).

Prenderemo ora in esame gli strumenti disponibili per misurare la pressione pleurica, le cause di aumento della pressione pleurica e le conseguenze cliniche di una pressione pleurica elevata.

Misurazione della pressione pleurica e della pressione intra-addominale

Nella pratica clinica, l'unico metodo disponibile per misurare la pressione pleurica è rappresentato dalla misurazione delle variazioni della pressione esofagea, rilevata con un palloncino esofageo [10,11]. Purtroppo, la pressione misurata con il palloncino esofageo non riflette il valore assoluto della pressione pleurica. In esperimenti condotti su animali, in cui abbiamo misurato le pressioni pleuriche direttamente con *wafers* nelle zone polmonari non dipendenti, intermedie e dipendenti, in posizione supina, sia in polmoni sani che in polmoni edematosi, abbiamo riscontrato che la pressione esofagea rappresentava una buona stima della pressione pleurica reale nelle zone polmonari intermedie, mentre sovrastimava la pressione pleurica nelle zone non dipendenti e la sottostimava nelle zone dipendenti [12]. È importante sottolineare, tuttavia, che le differenze di pressione registrate con il palloncino esofageo avevano una stretta corrispondenza con le differenze di pressione pleurica [13]. Anche se bisogna sempre ricordare che la pressione esofagea rappresenta solo una stima della pressione pleurica reale, che varia nelle diverse zone polmonari, siamo fermamente convinti che la misura della pressione esofagea sia sufficientemente informativa nel contesto clinico (cioè, per stimare la variazione della pressione).

Possiamo anche chiederci quando questa misurazione sia indicata nei pazienti con ALI/ARDS. Poiché, in questi pazienti, la compromissione della parete toracica è generalmente dovuta ad un anomalo aumento della pressione intra-addominale [6,14], nella pratica clinica noi misuriamo la pressione esofagea quando la pressione intra-addominale è alterata. Infatti, abbiamo osservato che l'elastanza della parete toracica aumenta in modo lineare con la pressione intra-addominale, secondo l'equazione $E_{cw} = 0.47 \times \text{pressione intra-addominale (cmH}_2\text{O)} + 1.43$ [6].

Conseguentemente, la relazione tra pressione pleurica e pressione intra-addominale può essere stimata come:

$$P_{pl} = P_{aw} [(0.47 \times \text{pressione intra-addominale} + 1.43) / (0.47 \times \text{pressione intra-addominale} + 1.43 + \text{elastanza polmonare})]$$

A questo punto, è forse appropriato illustrare brevemente la relazione tra la pressione intra-addominale e la pressione pleurica. È importante capire qual è la variabile indipendente, perché la relazione cambia a seconda che la variabile indipendente sia la pressione intra-addominale o la pressione intratoracica (pressione pleurica). Inoltre, in questa relazione, gioca un ruolo chiave l'elastanza del diaframma.

Noi misuriamo di routine la pressione intra-addominale nei pazienti critici ricoverati in terapia intensiva per il fatto che, in questi pazienti, un aumento anomalo della pressione intra-addominale si osserva con un'incidenza del 24-30% [7,15]. Poiché non è possibile valutare clinicamente i livelli di pressione intra-addominale che iniziano a compromettere l'elastanza della parete toracica [16], noi stimiamo la pressione intra-addominale in base alla misura della pressione vescicale [7,17,18], utilizzando quello che è considerato l'approccio migliore nella pratica clinica.

La pressione intra-addominale 'normale' durante respirazione spontanea in soggetti sani è approssimativamente pari a 0 mmHg, mentre nei pazienti in ventilazione meccanica questa pressione è più elevata (range di 5–8 mmHg) [7,19].

Cause di compromissione della parete toracica

Molti fattori possono compromettere la meccanica della parete toracica. La configurazione anatomica della gabbia toracica, un peso corporeo eccessivamente elevato o un versamento pleurico sono tutti fattori che possono aumentare, a vari livelli, l'elastanza della parete toracica in pazienti sedati e paralizzati [19–23]. Tuttavia, le cause più comuni di aumento dell'elastanza della parete toracica nei pazienti con ALI/ARDS sono rappresentate dalle patologie addominali (come, per esempio, distensione intestinale, ascite, emoperitoneo).

Concordemente ad altri ricercatori [14], abbiamo riscontrato fortissime differenze nella meccanica della parete toracica tra i pazienti con ARDS polmonare, generalmente dovuta a polmonite diffusa, e quelli con ARDS extrapolmonare, comunemente dovuta a patologie addominali [6]. Sebbene l'elastanza totale del sistema respiratorio fosse simile nei due gruppi, la pressione pleurica era normale nei pazienti con ARDS polmonare mentre era più elevata della norma nei pazienti con ARDS extrapolmonare. La pressione pleurica ha mostrato una correlazione lineare con l'aumento della pressione intra-addominale [2]. La presenza di patologie addominali (così come di obesità) nei pazienti critici con ALI/ARDS deve essere considerata uno stimolo per un attento studio della meccanica respiratoria.

Inoltre, le differenze che abbiamo riscontrato tra pazienti con ARDS polmonare e pazienti con ARDS extrapolmonare per quanto riguarda l'elastanza della parete toracica, rappresentano una tendenza generale. Può succedere che un determinato paziente con ARDS polmonare presenti un aumento concomitante della pressione intra-addominale.

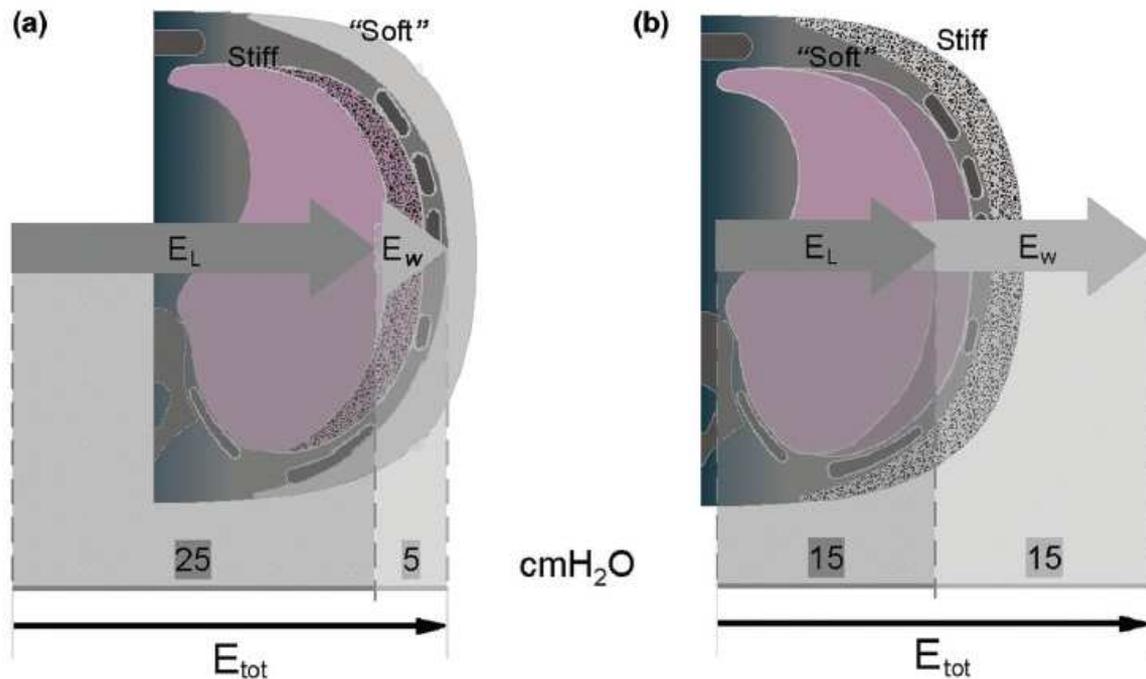


Figura 1. Effetto di diversi valori di elastanza polmonare (E_L) ed elastanza toracica (E_w) sull'elastanza totale (E_{tot}) del sistema respiratorio. Un'uguale elastanza totale del sistema respiratorio può derivare (a) da un'elevata elastanza polmonare e una bassa elastanza toracica oppure (b) da un'elastanza polmonare e un'elastanza toracica identiche.

Soft = morbido; *Stiff* = rigido

Conseguenze fisiopatologiche

Come abbiamo già detto, per una data pressione applicata alle vie aeree, la pressione pleurica risulta più alta del normale quando l'elastanza della parete toracica è elevata. Conseguentemente, la pressione transpolmonare (cioè la forza di distensione del polmone) si abbassa. Prenderemo ora in considerazione le conseguenze respiratorie ed emodinamiche di una pressione pleurica elevata.

Sistema respiratorio

Il punto fondamentale è che, per una data pressione applicata, la pressione transpolmonare si abbassa quando la pressione pleurica si alza (vedi equazione 1). Ciò può avere implicazioni importanti nella comprensione di alcune differenze di presentazione dell'ALI/ARDS e nell'impostazione della ventilazione in questi pazienti.

I pazienti con ARDS polmonare e i pazienti con ARDS extrapolmonare presentano differenze per quanto riguarda il comportamento meccanico, la morfologia polmonare e la risposta alla PEEP [6,14,2,24–26]. La maggior parte di questi diversi modelli di comportamento trovano spiegazione nelle differenze di elastanza toracica. I pazienti con ARDS extrapolmonare presentano un edema

polmonare diffuso dovuto a mediatori infiammatori che si originano in focolai infiammatori extrapolmonari [24]. L'aumento del peso del polmone causa atelettasie da compressione nelle zone polmonari dipendenti [27]. Al contrario, i pazienti con ARDS polmonare tendono ad avere un'alterazione polmonare meno omogenea. La caratteristica principale di questi pazienti non è il collasso polmonare ma la presenza di zone polmonari di consolidamento.

A titolo di esempio, una pressione di plateau delle vie aeree compresa tra 30 e 35 cmH₂O, considerata una pressione 'sicura', può dare luogo a pressioni transpolmonari ampiamente diverse [28–30] in pazienti con elastanza toracica normale o più elevata della norma. Nei pazienti con ARDS extrapolmonare, l'aumento della pressione pleurica dipendente dall'aumento dell'elastanza toracica determinerà una pressione transpolmonare molto più bassa rispetto a quella di pazienti con ARDS polmonare ed elastanza toracica normale.

Due fattori contribuiscono al collasso polmonare nei pazienti con ARDS extrapolmonare. Il primo è dovuto alla natura dell'alterazione patologica principale (edema interstiziale [31]), il secondo è legato all'elevata elastanza toracica, che è responsabile di una pressione transpolmonare più bassa della norma. Nei pazienti con ARDS extrapolmonare, questo collasso diffuso associato all'edema interstiziale e alla pressione transpolmonare bassa porta ad un pattern morfologico diverso (con prevalenza di opacità a vetro smerigliato) rispetto a quello osservato nei pazienti con ARDS polmonare, solitamente caratterizzati da una prevalenza di zone di consolidamento [25,26]. Anche il potenziale di reclutamento è maggiore nei pazienti con ARDS extrapolmonare che nei pazienti con ARDS polmonare [6,32,33].

L'aumento dell'elastanza toracica può avere un ruolo importante anche nella patogenesi del danno polmonare indotto dal ventilatore (VILI). Poiché il VILI è probabilmente dovuto ad uno strain eccessivo e non fisiologico sulle strutture polmonari, e poiché lo strain a sua volta dipende dalla pressione transpolmonare applicata [34], per una data pressione applicata ci si può aspettare un VILI più importante quando l'elastanza della parete toracica è normale. Infatti, il VILI è peggiore a torace aperto (elastanza della parete toracica pari a zero [35]) rispetto a situazioni caratterizzate da un'elastanza toracica elevata (come negli esperimenti in cui la gabbia toracica è stata artificialmente sottoposta a restrizione) [36]. È possibile, tuttavia, che in presenza di un'elevata pressione transpolmonare ci sia anche meno tessuto collassato. Di conseguenza, lo strain medio potrebbe essere uguale o inferiore.

Poiché la pressione transpolmonare è l'attivatore del VILI, se prendiamo in considerazione l'elastanza della parete toracica le differenze tra barotrauma e volutrauma spariscono. Il barotrauma, infatti, è stato attribuito alla pressione applicata alle vie aeree. In verità, ciò che è veramente importante non è questa pressione ma la pressione transpolmonare applicata alle strutture polmonari ($P_{aw} - P_l$), che a sua volta causa lo strain.

Se si prende in considerazione la pressione transpolmonare, si possono spiegare alcuni dati contraddittori che emergono da studi randomizzati che hanno impiegato volumi correnti diversi [29,37–39]. Lo stesso volume corrente, a seconda dell'elastanza totale del sistema respiratorio e del rapporto elastanza toracica/elastanza totale del sistema respiratorio, può dare luogo a pressioni transpolmonari completamente diverse [34] e, di conseguenza, a VILI di entità diverse.

L'elastanza della parete toracica deve essere presa in considerazione quando si eseguono manovre di reclutamento. Anche in questo caso, ciò che è importante per l'apertura del polmone è la pressione transpolmonare e non la pressione delle vie aeree. Se la pressione di apertura di alcune zone polmonari è nell'ordine di 25–30 cmH₂O di pressione transpolmonare (atelettasie *sticky* [25,33]), la pressione

applicata alle vie aeree per raggiungere questo target sarà completamente diversa a seconda che l'elastanza toracica sia normale o compromessa [8,32,33].

Le variazioni dell'elastanza toracica determinano anche la risposta al posizionamento prono in termini di ossigenazione. Pelosi e i suoi collaboratori [40], e Guerin e i suoi collaboratori [41] hanno mostrato che quanto maggiore è la riduzione della compliance toracica in posizione prona, tanto maggiore è l'aumento dell'ossigenazione. Inoltre, è stato evidenziato che i pazienti con ARDS extrapolmonare hanno un più elevato potenziale di miglioramento dell'ossigenazione in posizione prona, rispetto ai pazienti con ARDS polmonare [42]. Questi risultati sono plausibili alla luce delle variazioni dell'elastanza toracica: in posizione prona, nei pazienti con ARDS polmonare l'aumento dell'elastanza toracica presumibilmente porta ad una distribuzione più omogenea della ventilazione, mentre nei pazienti con ARDS extrapolmonare le variazioni della pressione transpolmonare regionale spiegano la redistribuzione delle densità polmonari e il miglioramento dell'ossigenazione [43].

Emodinamica ed edema polmonare

L'aumento della pressione pleurica, riducendo il ritorno venoso e il volume cardiaco, può comportare una diminuzione della gittata cardiaca [44]. Pertanto, nei casi che presentano una pressione intra-addominale elevata, la valutazione emodinamica richiede un'attenzione speciale [7,45]. Inoltre, sia la pressione venosa centrale che la pressione polmonare di incuneamento possono risultare falsamente elevate in presenza di una pressione pleurica più alta della norma [7].

In una recente serie di esperimenti su maiali, in cui è stato indotto un edema mediante acido oleico e la pressione pleurica è stata modificata mediante pneumoperitoneo, abbiamo riscontrato una riduzione del volume di gas dovuta ad un abbassamento della pressione transpolmonare [46]. Tuttavia, ciò si è associato ad un incremento di quasi il 100% dell'edema polmonare. Questo effetto può essere forse dovuto alla redistribuzione del sangue indotta dall'aumento della pressione addominale, redistribuzione che a sua volta può favorire la formazione di edema in un polmone danneggiato, con permeabilità alterata. Una riduzione del processo di eliminazione dell'edema, dovuta alla pressione pleurica elevata, rappresenta un'altra possibilità coesistente.

Conclusioni

A nostro parere, un approccio razionale al trattamento dell'ALI/ARDS richiede la conoscenza sia dell'elastanza polmonare sia dell'elastanza della parete toracica. Anche se non è eseguita di routine, noi siamo fermamente convinti che la misura della pressione intra-addominale sia necessaria, essendo questa pressione la principale causa di compromissione della parete toracica.

Conflitti di interesse

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Agostoni E, Hyatt RE: Static behaviour of the respiratory system. In *Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, Volume III, Part 1*. Edited by Geiger SR. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1986:113-130.
2. 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.
3. Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD: Effect of tidal volume and positive end-expiratory pressure on compliance during mechanical ventilation. *Chest* 1978, 73:158-162.
4. Katz JA, Zinn SE, Ozanne GM, Fairley HB: Pulmonary, chest wall, and lung-thorax elastances in acute respiratory failure. *Chest* 1981, 80:304-311.
5. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Bourdarias JP: Influence of lung and chest wall compliances on transmission of airway pressure to the pleural space in critically ill patients. *Chest* 1985, 88:653-658.
6. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A: Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158:3-11.
7. Malbrain M: Abdominal pressure in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2000, 6:1-21.
8. Gattinoni L, Vagginelli F, Chiumello D, Taccone P, Carlesso E: Physiologic rationale for ventilator setting in acute lung injury-acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 2003, 31:300s-304s.
9. 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* 2003, 47: 15s-25s.
10. Milic-Emili J, Mead J, Turner JM: Improved technique for estimating pressure from esophageal balloons. *J Appl Physiol* 1964, 19:207-211.
11. Maxted KJ, Shaw A, Macdonald TH: Choosing a catheter system for measuring intra-oesophageal pressure. *Med Biol Eng Comput* 1977, 15:398-401.
12. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Eccher 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.
13. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili L: A simple method for assessing the validity of the oesophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis* 1983, 126:788-791.
14. Ranieri VM, Brienza N, Santostasi S, Puntillo F, Mascia L, Vitale N, Giuliani R, Memeo V, Bruno F, Fiore T, Brienza A, Slutsky AS: Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:1082-1091.
15. Sugrue M, Hilman KM: Intra-abdominal hypertension and intensive care. In *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Edited by Vincent JL. Berlin: Springer-Verlag; 1998:667-676.
16. Sugrue M, Bauman A, Jones F, Bishop G, Flabouris A, Parr M, Stewart A, Hillman K, Deane SA: Clinical examination is an inaccurate predictor of intra-abdominal pressure. *World J Surg* 2002, 26:1428-1431.
17. Iberti TJ, Lieber CE, Benjamin E: Determination of intraabdominal pressure using a transurethral bladder catheter: clinical validation of the technique. *Anesthesiology* 1989, 70:47-50.
18. Kron JL, Harman PK, Nolan SP: The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for abdominal reexploration. *Ann Surg* 1984, 199:28-30.
19. Pelosi P, Ravagnan I, Giurati G, Panigada M, Bottino N, Tredici S, Eccher G, Gattinoni L: Positive end expiratory pressure improves respiratory function in obese patients but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. *Anesthesiology* 1999, 91:1221-1231.
20. Krell WS, Rodarte JR: Effects of acute pleural effusion on respiratory system mechanics in dog. *J Appl Physiol* 1985, 59: 1458-1463.
21. Sousa AS, Moll RJ, Pontes CF, Saldiva PH, Zin WA: Mechanical and morphometrical changes in progressive bilateral pneumothorax and pleural effusion in normal rats. *Eur Respir J* 1995, 8:99-104.
22. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Tredici S, Pedoto A, Lissoni A, Gattinoni L: The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. *Anesth Analg* 1998, 87:654-660.
23. Ladosky W, Botelho MA, Albuquerque JP, Jr: Chest mechanics in morbidly obese non-hypoventilated patients. *Respir Med* 2001, 95:281-286.
24. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, Barbas CSV, Chiaranda M, Gattinoni L: Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J* 2003, 22:48s-56s.
25. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR: What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164: 1701-1711.
26. Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue M, Ferrario M, Gattinoni L, Pesenti A: Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical and functional correlations. *Radiology* 1999, 213:545-552.
27. Brismar B, Hedenstierna G, Lundquist H, Strandberg A, Svesson L, Tockics L: Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation. *Anesthesiology* 1985, 62:422-428.

28. Slutsky AS: Consensus conference on mechanical ventilation — January 28–30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. Part 2. *Intensive Care Med* 1994, 20:150-162.
29. 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.
30. Tobin MJ: Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000, 342:1360- 1361.
31. Bone RC: The ARDS lung. New insights from computed tomography. *JAMA* 1993, 269:2122-2127.
32. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, Slutsky AS, Ranieri VM: Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology* 2002, 96:795-802.
33. Pelosi P, Cadringher P, Bottino N, Panigada M, Carrieri F, Riva E, Lissoni A, Gattinoni L: Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159:872-880.
34. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringher P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D: Physical and biological triggers of ventilator induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J* 2003, 47: 15s-25s.
35. Woo SW, Hedley-Whyte J: Macrophage accumulation and pulmonary edema due to thoracotomy and lung over inflation. *J Appl Physiol* 1972, 33:14-21.
36. 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.
37. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998, 338:347-354.
38. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E, Clementi E, Mancebo J, Factor P, Matamis D, Ranieri M, Blanch L, Rodi G, Mentec H, Dreyfuss D, Ferrer M, Brun-Buisson C, Tobin M, Lemaire F: 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 Respir Crit Care Med* 1998, 158:1831-1838.
39. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Jr, Wiener CM, Teeter JG, Dodd Almog Y, Piantadosi S: Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999, 27:1492- 1498.
40. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi L, Crotti S, Valenza F, Gattinoni L: Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157:387-393.
41. Guerin C, Baudet M, Rosselli S, Heyer L, Sab JM, Langevin B, Philit F, Fournier G, Robert D: Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute lung injury. *Intensive Care Med* 1999, 25:1222-1230.
42. Lim CM, Kim EK, Lee JS, Shim TS, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim DS, Kim WD: Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2001, 27:477-485.
43. Gattinoni L, Pelosi P, Valenza F, Mascheroni D: Patient positioning in acute respiratory failure. In *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. Edited by Tobin M. New York: McGraw Hill; 1994:1067-1077
44. Pinsky M, Desmet JM, Vincent JL: Effect of positive end expiratory pressure on right ventricular function in humans. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143:25-31
45. Malbrain MLNG. Intra-abdominal pressure in the intensive care unit: clinical tool or toy? In *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Edited by Vincent JL. Berlin: Springer- Verlag; 2001:547-585.
46. Quintel M, Pelosi P, Caironi P, Meinhardt JP, Luecke T, Herrmann P, Taccone P, Rylander C, Valenza F, Carlesso E, Gattinoni L: An increase of abdominal pressure increases pulmonary edema in oleic-acid induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 (epub ahead of print), in stampa.