

Trigger fisici e biologici del danno polmonare indotto dal ventilatore (VILI) e sua prevenzione

L. Gattinoni, E. Carlesso, P. Cadringer, F. Valenza, F. Vagginelli, D. Chiumello

Riassunto

Il danno polmonare indotto dal ventilatore rappresenta un effetto collaterale della ventilazione meccanica. La sua prevenzione o attenuazione implica la conoscenza della sequenza di eventi che portano dallo stress meccanico all'inflammation polmonare e alla tensione di rottura.

Abbiamo condotto una review della letteratura focalizzata sul collegamento tra le forze meccaniche che agiscono nel polmone patologico e la risultante inflammation/rottura.

La forza di distensione polmonare è rappresentata dalla pressione transpolmonare. In un polmone omogeneo, questa forza applicata è equamente sopportata da ogni fibra dello scheletro fibroso del polmone. In un polmone non omogeneo, le zone collassate o consolidate non sviluppano alcuna deformazione (strain), mentre le fibre adiacenti subiscono uno strain eccessivo. Di fatto, se la forza globale applicata è eccessiva, o se le fibre in prossimità delle aree patologiche subiscono uno stress/strain eccessivo, si osservano un'attivazione biologica e/o una rottura meccanica. Uno strain eccessivo attiva i macrofagi e le cellule epiteliali a produrre interleuchina-8. Questa citochina recluta i neutrofili, con conseguente sviluppo di un'inflammation conclamata.

Per prevenire l'insorgenza di un danno polmonare indotto dal ventilatore, la pressione transpolmonare deve essere mantenuta entro un range fisiologico. Il posizionamento prono può attenuare il danno polmonare indotto dal ventilatore in quanto consente una più omogenea distribuzione della pressione transpolmonare. La pressione positiva di fine espirazione (PEEP) può prevenire il danno polmonare indotto dal ventilatore mantenendo aperto il polmone e riducendo, di conseguenza, la disomogenea distribuzione regionale di stress e strain. Se si prende in considerazione la pressione transpolmonare, anziché il volume corrente per chilo di peso corporeo, si possono comprendere meglio i risultati contraddittori di studi clinici randomizzati su differenti strategie di ventilazione meccanica.

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

Indirizzare la corrispondenza a: L. Gattinoni
Istituto di Anestesia e Rianimazione
Ospedale Maggiore Policlinico-IRCCS
Via Francesco Sforza, 35
20122 Milano
Italia
Fax: 39 0255033230
E-mail: gattinon@policlinico.mi.it

Parole chiave: Sindrome da distress respiratorio acuto, elastanza, meccanica respiratoria, stress/strain, danno polmonare indotto dal ventilatore

Ricevuto il 25 febbraio 2003 - Accettato dopo revisione il 14 luglio 2003

Eur Respir J 2003; 22: Suppl. 47, 15s-25s.

Negli anni 70, il setting tipicamente utilizzato per la ventilazione meccanica nella sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) era costituito da un volume corrente (V_T) di 12–15 ml·kg peso corporeo⁻¹ con una pressione positiva di fine espirazione (PEEP) di 5–10 cmH₂O.

"Abbiamo ventilato migliaia di pazienti in questo modo e l'unico effetto collaterale è stata l'ipercapnia" dichiaravano Pontoppidan e collaboratori [1] su *The New England Journal of Medicine* nel 1972. Tuttavia, già a partire dalla metà degli anni 70, si è avuto il progressivo riconoscimento del danno potenziale della ventilazione meccanica. Aver riconosciuto che nell'ARDS il polmone ventilabile è piccolo, e non rigido (il concetto di "baby lung" [2]), ha reso ovvia la possibilità di un danno meccanico legato all'uso di un V_T elevato in un polmone di piccole dimensioni, e ha portato allo sviluppo di concetti come l'ipercapnia permissiva [3], e quindi ad un trattamento più "gentile" del polmone. Parallelamente, è stato riconosciuto *ex vivo* [4] e *in vivo* [5] che, indipendentemente dalla rottura meccanica, la ventilazione meccanica può indurre una risposta biologica complessa, con rilascio di mediatori infiammatori ed antinfiammatori. Ciò ha portato al concetto di biotrauma, che è largamente, sebbene non universalmente [6], accettato. In questo articolo, gli Autori espongono quelli che, secondo la loro interpretazione, costituiscono gli eventi fisici e biologici iniziali che attivano il danno polmonare indotto dal ventilatore (VILI) e le conseguenze cliniche di tale danno, senza avere alcun intento di fornire una review esaustiva sul VILI conclamato, né di precludere o invalidare altre interpretazioni.

Forza di distensione polmonare e sua distribuzione nel parenchima polmonare sano e patologico

La forza di distensione polmonare per unità di area, cioè la pressione, è quella applicata alla pleura viscerale. Essa corrisponde alla pressione transpolmonare (P_L), che rappresenta la differenza tra la pressione interna agli alveoli e la pressione pleurica (P_{pl}). Purtroppo, nella normale pratica clinica, si è soliti considerare la pressione di plateau o la pressione delle vie aeree (P_{aw}) come la forza di distensione polmonare. In condizioni statiche, la P_{aw} riflette molto da vicino la pressione intralveolare, che, in parte, è utilizzata per espandere il polmone e, in parte, per espandere la parete toracica. In un modello semplice che non tiene conto degli shift del sangue, l'espansione polmonare è considerata equivalente all'espansione della parete toracica. La relazione tra la P_{aw} e la P_{pl} , che determina la P_L , dipende dalle caratteristiche meccaniche relative di polmone e parete toracica, che si possono esprimere utilmente come elastanza (pressione/volume).

L'elastanza del sistema respiratorio (E_{rs}) è la P_{aw} richiesta per espandere il sistema respiratorio in misura di 1 litro sopra la posizione di riposo in condizioni statiche. In realtà, la P_{aw} equivale alla somma della pressione utilizzata per espandere il polmone (P_L) e di quella utilizzata per espandere la parete toracica (P_{pl}):

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

e

$$E_{rs} = E_L + E_w \quad (2)$$

dove E_L ed E_w rappresentano rispettivamente l'elastanza del polmone e della parete toracica. Concordemente,

$$P_L = P_{aw} \cdot E_L / E_{rs} \quad (3)$$

In condizioni statiche normali, poiché E_L equivale approssimativamente ad E_w , qualunque pressione applicata agli alveoli dà luogo ad una variazione di PL pari a $\sim 50\%$ ($E_L/E_{rs}=0.5$).

Per molti anni, purtroppo, qualunque variazione di E_{rs} è stata attribuita ad E_L . Oggi, tuttavia, vi sono evidenze concordi che dimostrano che nei pazienti con ARDS la E_w può risultare alterata [7–10] o per le caratteristiche anatomiche individuali dei pazienti (dimensioni e peso corporeo) o per la natura della patologia che ha portato allo sviluppo dell'ARDS. È stato dimostrato che la pressione addominale, che incrementa direttamente la E_w , è frequentemente alterata nelle patologie addominali associate all'ARDS, come la peritonite o l'ischemia intestinale [11, 12]. Di fatto, il rapporto E_L/E_{rs} , che determina la relazione tra la P_{aw} e la PL risultante (Equazione 3), nell'ALI/ARDS può variare da 0.3 a 0.8 e oltre, scostandosi fortemente dal valore normale di 0.5. Poiché il VILI si sviluppa in conseguenza della distensione polmonare, che dipende dalla PL , ne consegue che la misurazione o la stima di tale parametro rappresenta un punto chiave se si considera che, per una stessa P_{aw} applicata, la PL e il potenziale danno polmonare ad essa correlato possono variare fortemente da un paziente all'altro.

Trasmissione della pressione attraverso il polmone

La PL è applicata alla pleura viscerale e deve essere trasmessa attraverso tutte le regioni del polmone. Il sistema di trasmissione della forza è rappresentato dallo scheletro fibroso del polmone, che è costituito da due componenti, le fibre assiali ancorate all'ilo, che corrono lungo le ramificazioni delle vie aeree fino ai dotti alveolari, e il sistema delle fibre periferiche, ancorate alla pleura viscerale, che penetrano nel polmone estendendosi in direzione centripeta fino agli acini. I due sistemi sono collegati a livello alveolare dalle fibre dei setti interalveolari [13]. Lo scheletro fibroso del polmone è costituito principalmente da fibre di elastina e di collagene, che sono intimamente connesse le une alle altre. Altri elementi sottoposti a carico, collegati all'interstizio polmonare, sono rappresentati dai microfilamenti di actina e miosina originati dai miofibroblasti.

Pressione, stress (tensione) e strain

La definizione esatta di stress e strain non rientra nelle finalità del presente articolo e può essere reperita in altre fonti [14]. Tuttavia, nella definizione più semplice, in una struttura monodimensionale (come una coppia stringa/molla), si può definire “stress” (o tensione) la forza, per unità di area, che si sviluppa in una struttura come reazione ad una forza esterna applicata della stessa entità ma di direzione opposta; quindi, $\sigma_n = \Delta F/\Delta S$, dove σ_n è lo stress, ΔF la variazione della forza e ΔS è la superficie di riferimento sulla quale la forza è applicata. Questa forza interna, se si considera un taglio della struttura secondo una superficie ideale, può essere suddivisa in tre componenti, delle quali una è perpendicolare al piano (*normal stress*) e le altre due sono tangenziali (*shear stress*). La deformazione della struttura (se presente) dovuta alla forza applicata è definita “strain”. Nella più semplice struttura monodimensionale sottoposta a trazione, si definisce strain il rapporto tra la variazione di lunghezza della struttura (ΔL) e la sua lunghezza in posizione di riposo (L_0), cioè $\epsilon = \Delta L/L_0$, dove ϵ è lo strain. Di fatto, stress e strain rappresentano la risposta naturale di una struttura ad una forza applicata. Nel polmone, durante la ventilazione meccanica, lo stress e lo strain costituiscono delle variabili soggette a variazione periodica, caratterizzate da valori massimi e minimi (PL tele-inspiratoria e tele-espiratoria per lo stress, volume polmonare tele-inspiratorio e tele-espiratorio (EELV) per lo strain) ad una data frequenza ed ampiezza (differenza tra valore massimo e minimo).

Quando la *PL* è applicata alla superficie della pleura viscerale dai muscoli inspiratori o dal ventilatore, questa forza applicata, in condizioni statiche, equivale alla somma delle forze che si sviluppano all'interno del parenchima polmonare. Parte di queste forze sono generate dall'interfaccia aria-liquido alveolare: in presenza di surfattante, sono molto basse, fino all'80% della capacità polmonare totale [15]. Le forze rimanenti sono dovute al sistema di fibre dello scheletro fibroso del polmone. In difetto di surfattante, l'interfaccia liquido-aria comporta una forza maggiore e concettualmente agisce come un "sistema addizionale di fibre sottoposte a carico". Di fatto, ogni singola fibra è sottoposta ad uno stress (tensione) che dipende dalla forza che deve sopportare. In un polmone omogeneo, ogni fibra sopporta un'uguale percentuale della forza totale applicata e sviluppa un'uguale tensione ed un uguale strain. Se parte delle fibre sono distrutte (come in caso di enfisema), la forza applicata dovrà essere sopportata da un minor numero di fibre, che di conseguenza saranno sottoposte ad uno stress e uno strain più elevati. Tuttavia, se parte del parenchima resta collassato durante l'insufflazione o non riesce ad espandersi, come in una zona di consolidamento polmonitico, le fibre intessute nella zona colpita dalla malattia sopportano la forza applicata e sono sottoposte a tensione ma non si deformano. Per contro, le fibre collegate alla zona non espandibile devono sopportare un carico di forza superiore, con una tensione e una distorsione più elevate (Fig. 1). Questi concetti sono stati sviluppati, su base teorica, da Mead e collaboratori [16]. In un modello semplificato in cui il volume della zona collassata era pari ad un decimo del volume che la stessa zona avrebbe occupato se non fosse stata collassata, questi Autori hanno calcolato che, per una pressione applicata di 30 cmH₂O, la tensione risultante nelle zone immediatamente adiacenti sarebbe stata pari a 140 cmH₂O. Indipendentemente dalla precisione di questo calcolo, appare chiaro che, quando stress e strain non sono omogeneamente distribuiti, in alcune zone si sviluppano una maggiore tensione e una maggiore distorsione, e che l'ordine di grandezza della tensione cui le fibre sono sottoposte può essere tale da raggiungere la tensione di rottura meccanica.

Elementi bersaglio del danno

Da quanto sopra discusso, appare chiaro che gli attivatori del VILI sono rappresentati dalle forze meccaniche che globalmente (*PL* applicata eccessiva) o localmente (ineguale distribuzione di stress/strain dovuta alla disomogeneità del polmone) causano alterazioni meccaniche del parenchima polmonare, partendo da uno strain eccessivo e non fisiologico fino alla tensione di rottura. I tre principali bersagli del danno sono i sistemi di fibre nella matrice extracellulare, le cellule alveolari e i capillari polmonari. Possono essere coinvolte anche le piccole vie aeree [17, 18], ma queste sono state scarsamente studiate e pertanto non saranno ulteriormente discusse.

Sistema di fibre

Poiché lo scheletro fibroso del polmone è principalmente costituito da fibre di collagene e di elastina, è opportuno ricordare brevemente le loro caratteristiche meccaniche (Fig. 2, tabella 1). L'approccio più semplice all'interazione elastina/collagene si ottiene considerando l'elastina come una molla disposta in parallelo rispetto ad una stringa ripiegata di collagene. Il comportamento elastico dell'unità semplice è rappresentato alla Figura 2a. Quando viene applicata una forza esterna, la molla (elastina) rappresenta l'elemento che sopporta la forza sviluppando uno stress e strain che dipende delle sue caratteristiche meccaniche. La stringa (collagene) sviluppa uno stress quando è completamente distesa. Essendo quasi anelastico, il collagene agisce come fibra di fine corsa, impedendo un'ulteriore deformazione dell'unità elastina/collagene. Tuttavia, diverse unità possono avere costanti elastiche diverse e lunghezze di fine corsa diverse. Quando unità diverse con caratteristiche diverse si collegano

in serie, il comportamento complessivo risulterà dal contributo delle varie unità semplici (Fig. 2b e c). La situazione è più complessa quando si considera la rete di unità molla/stringa collegate in serie e in parallelo. Assumendo una distribuzione statistica di densità delle caratteristiche meccaniche di elastina/collagene, sono stati sviluppati dei modelli che descrivono il comportamento meccanico del sistema come testato *ex vivo* (Fig. 2d) [19, 20]. Considerando il comportamento meccanico dell'intero sistema di fibre e il suo rapporto tessuto/aria, appare chiaro che l'ordine di grandezza della tensione di rottura è di $\sim 100 \text{ cmH}_2\text{O}$.

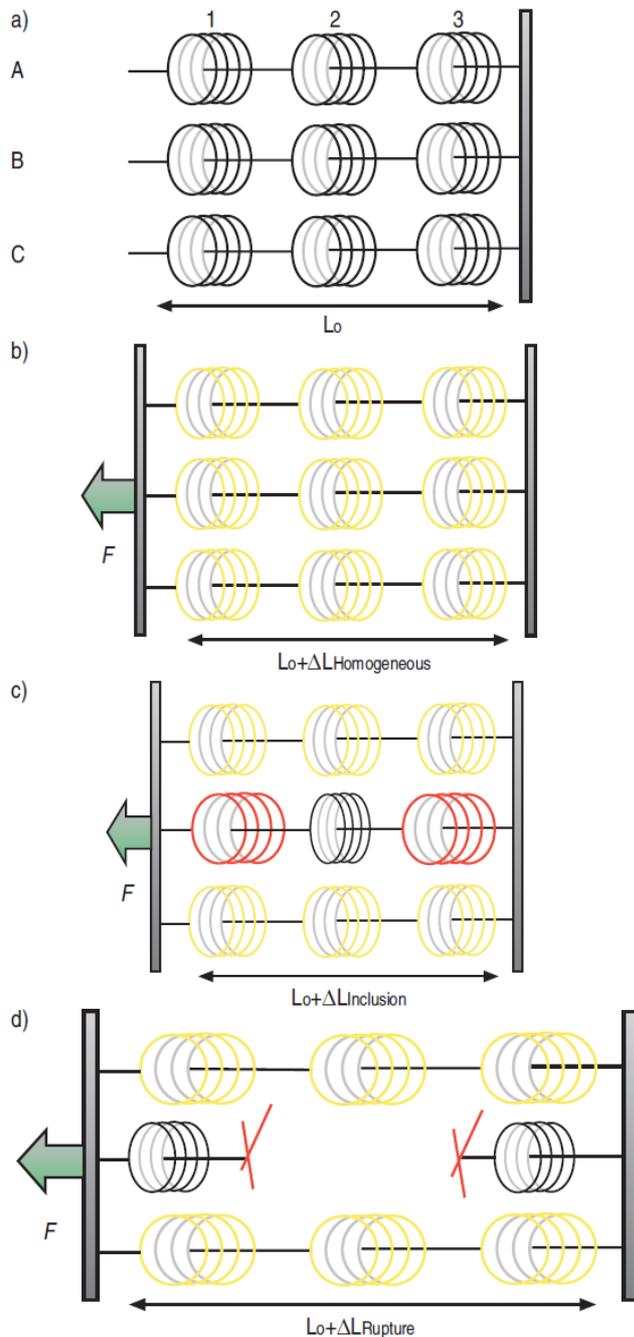


Fig. 1. – Modello di rete di fibre composto da tre linee di fibre in parallelo (A–C), di cui ciascuna contiene tre molle (1–3). a) Posizione di riposo. b) Quando viene applicata una forza (F) e il sistema è omogeneo, ogni linea sopporta un terzo della forza ($0.33F$) ed ogni molla è sottoposta alla stessa forza ($0.33F$). In tal modo, lo strain è equamente distribuito tra le linee e tra le molle. c) Se un singolo elemento è consolidato (inclusione), esso è sottoposto alla forza ma non sviluppa strain. Le molle ad esso collegate subiscono uno strain maggiore. d) In caso di rottura (della linea B), la linea interessata non è sottoposta ad alcuno stress/strain, mentre le linee in parallelo sono sottoposte ad uno stress/strain più elevato. In termini matematici, ogni molla ha una rigidità K , eccetto la molla B2, che ha una rigidità MK , e che determina i diversi comportamenti del modello.

All'applicazione della forza F , il modello si comporta secondo le seguenti equazioni:

$$\Delta L = F(6M+3)/(K(7M+2));$$

$$\Delta L_{A1} = \Delta L_{A2} = \Delta L_{A3} = \Delta L_{C1} = \Delta L_{C2} = \Delta L_{C3} = \Delta L/3;$$

$$\Delta L_{B1} = \Delta L_{B3} = M\Delta L/(2M+1);$$

$$\Delta L_{B2} = \Delta L/(2M+1);$$

$$F_A = F_C = F(6M+3)/(21M+6); \text{ e}$$

$$F_B = 3MF/(7M+2).$$

Se $M=1$ il sistema è omogeneo; se $M=0$, la linea B è rotta; e, infine, se $M \rightarrow \infty$, B2 si comporta come un'inclusione. ΔL : variazione di lunghezza della struttura; L_0 : lunghezza totale in posizione di riposo.

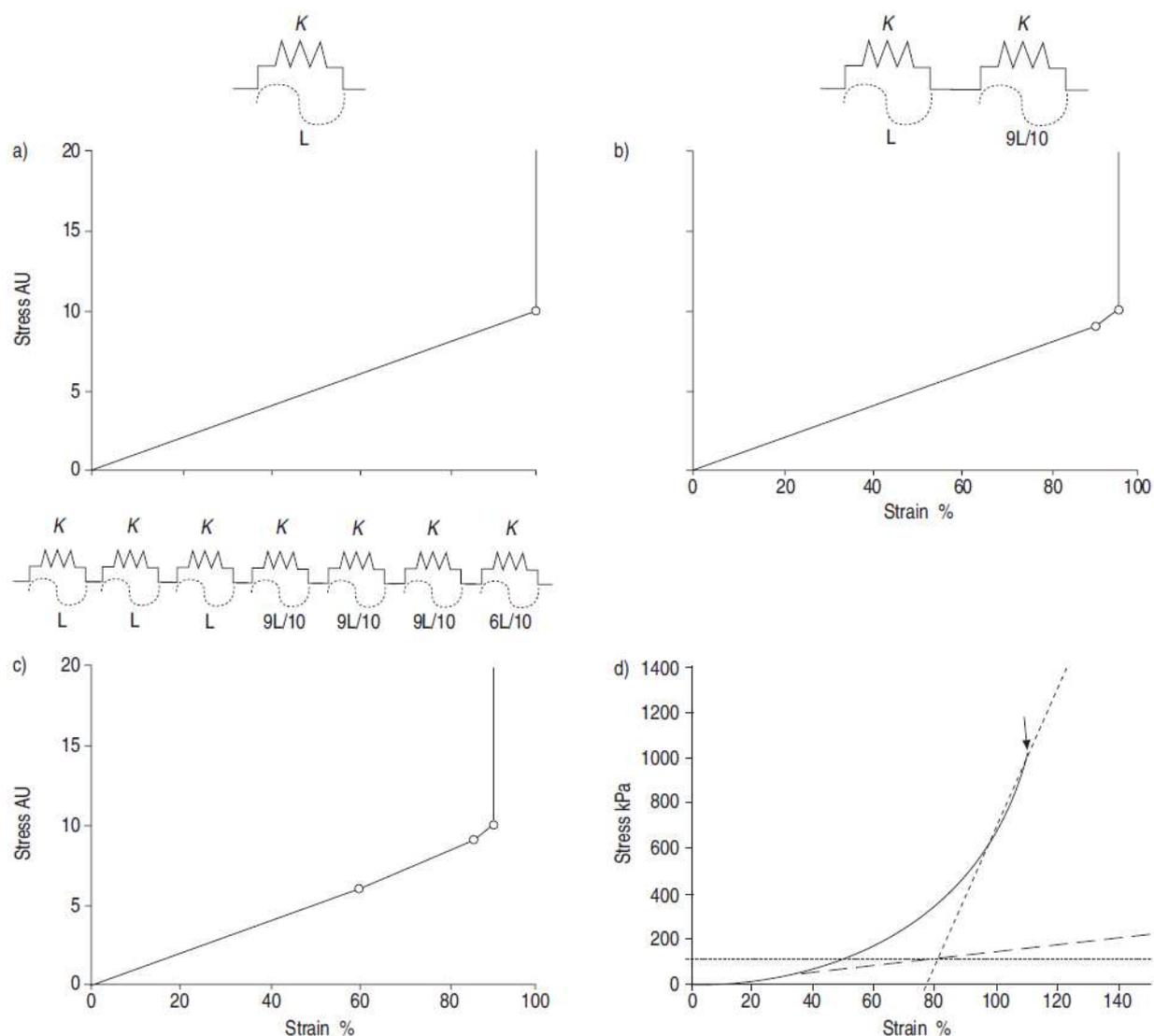


Fig. 2. – Caratteristiche meccaniche di elastina e collagene. Modulo Young (stress/strain) (vedi tabella 1). Rapporto stress/strain riferito a: a) una; b) due; e c) sette coppie elastina/collagene con elasticità K (—) e lunghezza massima L (.....). Le coppie elastina/collagene hanno la stessa elasticità K ma diverse lunghezze L , e sono collegate in serie (\circ : stress /strain in corrispondenza del quale le varie fibre di collagene risultano completamente distese e raggiungono la lunghezza di fine corsa). d) Rapporto stress/strain ottenuto in strisce di tessuto (— : comportamento dell'intero sistema; - - - : comportamento elastico delle fibre di elastina; : comportamento elastico delle fibre di collagene, : tensione al limite di rottura per l'elastina). La tensione di rottura, indicata dalla freccia verticale, è di 1000 kPa. Poiché il rapporto tra tessuto e aria è $\sim 1:100$, la tensione di rottura nel polmone dovrebbe essere $\sim 1000:100$ kPa, cioè 100 cmH₂O. AU: unità arbitrarie. (d) adattato da [19].

Tabella 1. – Proprietà meccaniche delle fibre di collagene e di elastina

	Modulo Young MPa	Tensione di rottura MPa	Strain di rottura %	Limite elastico %	Contenuto %
Collagene	1000	50-100	10	1-2	2
Elastina	0.6	1	100	60	10

Posizione di riposo

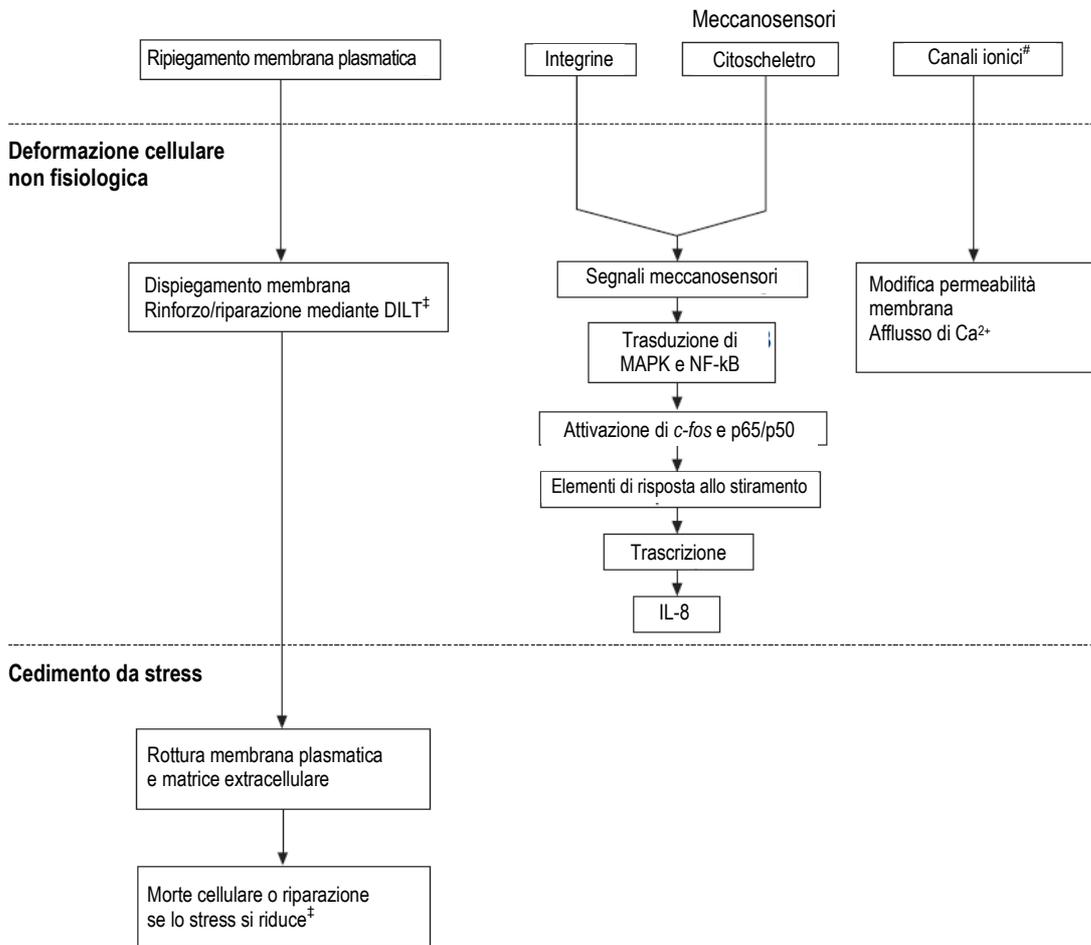


Fig. 3. – Schema semplificato della reazione cellulare allo stress meccanico (-----: separa i diversi stadi della reazione). DILT (*deformation-induced lipid trafficking*): trafficking lipidico indotto dalla deformazione; MAPK: protein chinasi mitogeno-attivata; NF-kB: fattore nucleare kB; IL: interleuchina. (Dati tratti da [25, 28[#], 30, 31[‡]]).

Cellule alveolari

Tre quarti di tutte le cellule polmonari (per volume) sono localizzate nelle regioni deputate agli scambi gassosi. Le cellule epiteliali di tipo II sono localizzate negli angoli degli alveoli, mentre le cellule epiteliali di tipo I (circa il 90% della superficie alveolare) sono piatte e larghe, e ciascuna cellula può inglobare, con uno schema a sandwich, più o meno quattro cellule endoteliali. È importante sottolineare che, nella gran parte della struttura alveolare, le cellule epiteliali di tipo I hanno una membrana basale in comune con le cellule endoteliali, il che suggerisce l'esistenza di un accoppiamento meccanico. Il sistema di fibre e i fibroblasti associati, così come i filamenti di actina e miosina, tutti elementi che contribuiscono al supporto meccanico [21], sono localizzati nella membrana basale (matrice extracellulare) alla quale sono ancorate, per mezzo delle integrine, sia le cellule epiteliali che le cellule endoteliali.

Quando una forza di distensione viene applicata al sistema di fibre, che è prioritariamente chiamato a sopportare il carico, tutte le cellule ancorate devono adattare la propria forma alla nuova superficie. Ovviamente, esiste un continuum dalla deformazione fisiologica fino alla rottura della membrana plasmatica della cellula (cedimento da stress). L'interazione tra la deformazione meccanica e la reazione biologica è stata estesamente studiata in colture cellulari (si vedano le eccellenti review in [22–28]). Tuttavia, è improbabile che il rapporto stress/strain osservato nella coltura cellulare sia equivalente a quello riscontrabile *in vivo*, in considerazione della complessa architettura della parete alveolare nonché di fenomeni come la distensione delle cellule alveolari a volumi elevati [29]. Pertanto, è molto difficile tradurre le variazioni del volume polmonare in variazioni dello strain cellulare. Tuttavia, nonostante questi limiti, gli Autori del presente studio ritengono che i dati disponibili, ottenuti in colture di differenti cellule alveolari, possano essere considerati come elementi di un unico quadro, dotato di una sua coerenza interna.

Come sintetizzato in Figura 3, le cellule reagiscono alla deformazione per prima cosa rinforzando la membrana plasmatica attraverso il reclutamento di lipidi intracellulari sulla superficie cellulare, fenomeno denominato trafficking lipidico indotto dalla deformazione (*deformation-induced lipid trafficking*) [30, 31]. Nel frattempo, i "meccanosensori", cioè le integrine, il citoscheletro e i canali ionici, convertono il segnale meccanico in eventi biochimici, attraverso una complicata rete di molecole segnalatrici [26–28]. Il risultato finale di uno strain non fisiologico di livello intermedio, cioè non tale da produrre la rottura fisica della parete alveolare, è rappresentato da un rafforzamento e da una sigillatura della membrana plasmatica [32] associato, attraverso i meccanosensori, all'*upregulation* di citochine infiammatorie e, forse, alla contrazione cellulare mediata da Ca^{2+} [33].

Di seguito sono esposti sinteticamente i risultati di vari esperimenti condotti su differenti colture cellulari. Con uno strain che induce un aumento di superficie del 12%, è stato dimostrato che i macrofagi umani, attraverso il fattore nucleare kB (NF-kB), producono interleuchina (IL)-8 [34], una citochina della famiglia delle chemochine CXC, che costituisce il più potente chemoattrattore per i neutrofili. Allo stesso livello di strain, i macrofagi producono metalloproteine, che rimodellano la matrice extracellulare. È interessante notare che le cellule alveolari testate a questo livello di strain non hanno prodotto alcuna altra citochina, compreso il *tumour necrosis factor- α* . Con uno strain tale da indurre una variazione lineare del 17–18% (che dovrebbe corrispondere ad una variazione di superficie del ~37%), è stato dimostrato che le cellule endoteliali umane producono metalloproteine [35]. Con uno strain del 30 e 40%, le cellule epiteliali A549 producono IL-8 [36, 37], mentre con uno strain di superficie del 50%, che dovrebbe corrispondere, in quel setup sperimentale con cellule epiteliali di ratto, ad una variazione di volume superiore alla capacità polmonare totale *in vivo*, è stata riportata una morte cellulare del 70% [38]. Questi dati si riferiscono all'entità dello strain (un equivalente approssimativo del volume polmonare tele-inspiratorio). Tuttavia, è stato dimostrato, sia *in vitro* che *in vivo*, che anche la durata dello strain, così come la sua ampiezza e la sua frequenza, può aumentare il danno [39–42]. È interessante notare che, mantenendo la stessa entità di strain, se si diminuisce l'ampiezza (attraverso un aumento dello strain basale) si riduce il danno delle cellule epiteliali [40]. Dalla maggior parte dei dati risulta che l'applicazione ciclica di uno strain non fisiologico alle cellule alveolari induce il rilascio di IL-8 e metalloproteine, e che uno strain superiore alla capacità polmonare totale si associa a morte cellulare. Ciò induce a pensare che il primo possibile trigger della reazione biologica sia l'IL-8, la più potente chemochina per l'attivazione dei neutrofili.

Il ruolo dell'IL-8 come prima citochina responsabile della sequenza di eventi che portano all'infiammazione, attraverso il reclutamento di neutrofili, è stato recentemente evidenziato in un modello murino. Belperio e i suoi collaboratori [43] hanno mostrato, in topi ventilati con un VT di 6 (gruppo *low-strain*) e 12 (gruppo *high-strain*) ml·kg peso corporeo⁻¹, che l'attivazione di neutrofili era

maggiore rispetto al gruppo di controllo in respiro spontaneo, e che l'attivazione di neutrofili era proporzionale allo strain. L'associazione strain/danno era legata ad un aumento dei livelli di chemochina CXC2 (un equivalente murino dell'IL-8) e dei suoi recettori. Se si bloccava la CXC2 o i suoi recettori con anticorpi specifici, o si utilizzavano topi knockout per i recettori CXC2, non si induceva l'attivazione di neutrofili, con conseguente attenuazione del VILI. La maggior parte dei dati suggerisce fortemente un rapporto causa/effetto tra strain, produzione di IL-8, attivazione di neutrofili e VILI.

Capillari polmonari

Il sistema di fibre fornisce un supporto meccanico ai vasi sanguigni polmonari. Nel setto interalveolare, dove i sistemi di fibre assiali e periferiche sono interconnessi, la rete capillare alveolare è intrecciata con il reticolo delle fibre settali. Da molto tempo è noto che uno strain eccessivo delle strutture polmonari, protratto per minuti o giorni, a seconda della specie animale considerata, causa un edema polmonare di grado variabile (applicando la stessa P_{aw} , l'approccio a torace chiuso si associa ad un edema più contenuto rispetto all'approccio a torace aperto), associato a compromissione degli scambi gassosi, formazione di membrane ialine e infiltrazione di neutrofili [44–49]. La questione fondamentale sta nel comprendere in che modo l'eccessivo strain meccanico causa l'edema. Quando la rete di fibre alveolari subisce uno strain eccessivo non fisiologico, il reticolo capillare del setto interalveolare si appiattisce, mentre i vasi localizzati negli angoli mantengono o aumentano la loro pervietà. Il risultato finale è un aumento della resistenza al flusso sanguigno, che porta ad un incremento della pressione polmonare. Ciò, a sua volta, causa un aumento della velocità di filtrazione capillare superiore all'aumento del flusso linfatico, con conseguente accumulo di fluidi negli spazi interstiziali. Di fatto, una parte dell'edema indotto da una ventilazione a pressione/volume elevati è di natura "idrostatica" [50].

Tuttavia, lo strain eccessivo causa anche un aumento della permeabilità della rete capillare [45, 46]. Questo effetto è stato inizialmente attribuito al cosiddetto "*stretched pore phenomenon*", un processo passivo dovuto all'aumento della pressione idrostatica che allarga le zone di connessione cedevoli tra le cellule endoteliali. Tuttavia, è stato anche dimostrato che, con un'elevata pressione trasmurale dei capillari, possono svilupparsi gap intercellulari anche con una matrice extracellulare intatta [51–53]. Questo processo attivo, che probabilmente implica una contrazione cellulare [54], può essere dovuto all'afflusso di Ca^{2+} attraverso canali del calcio con gate meccanico. L'incremento del livello intracellulare di Ca^{2+} ha molteplici effetti che possono influenzare la permeabilità, tra cui l'aumento della tensione dei filamenti di actina/miosina. Bloccando l'afflusso di Ca^{2+} mediante gadolinio, un inibitore dei canali cationici *stretch-activated* [55], o prevenendo la contrazione dei filamenti di actina/miosina [56], si riduce significativamente la permeabilità endoteliale. Di fatto, l'apertura di gap intracellulari/intercellulari, il rimodellamento del citoscheletro e la contrazione cellulare attiva sono tutti fattori che possono contribuire all'aumento della permeabilità. Inoltre, un'inflammation conclamata, con reclutamento di neutrofili, può indurre molto facilmente, attraverso una varietà di mediatori, un aumento della permeabilità endoteliale [54]. A livelli intermedi di strain, questi segnali meccanici possono essere gli attivatori del VILI. Tuttavia, quando lo stress meccanico applicato è molto elevato, la matrice extracellulare può rompersi, e in questo caso il processo infiammatorio è una conseguenza, piuttosto che la causa o la concausa del danno osservato. In realtà, è assolutamente chiaro che, a seconda dello stress/strain applicato, un edema polmonare può svilupparsi con o senza infiammazione.

Tuttavia, è importante evidenziare l'interazione dannosa tra strain alveolare eccessivo, pressione arteriosa polmonare e volume sanguigno dei capillari polmonari. In primo luogo, una pressione capillare elevata può indurre un cedimento da stress con aumento della permeabilità [53], ed ogni aumento della pressione incrementa la formazione di edema [57]. Inoltre, è stato dimostrato che variazioni cicliche della pressione perivascolare intorno ai vasi extra-alveolari, dovute alla ventilazione meccanica, causano un edema più consistente rispetto ad un'elevazione fasica isolata della pressione polmonare non legata a ventilazione meccanica [41]. Infine, non solo una pressione capillare elevata ma anche una pressione capillare bassa può danneggiare il polmone. Infatti, una bassa pressione capillare può facilitare il collasso e la riespansione dei capillari alveolari, con possibilità di cedimento da stress; al tempo stesso, può aumentare la pressione trasmurale dei capillari extra-alveolari, incrementando la formazione di edema [58].

Il danno polmonare indotto dal ventilatore nelle diverse specie

Poiché la maggior parte degli studi sul VILI sono stati condotti su animali, è utile prendere in considerazione alcune differenze importanti tra le diverse specie animali. In alcuni esperimenti, il VILI è stato indotto impiegando diversi valori di V_T normalizzati sul peso corporeo (in chilogrammi) (tabella 2) [43, 48, 49, 59, 60]. Purtroppo, il volume polmonare, le dimensioni alveolari e il peso corporeo non sono legati da una relazione lineare unica per le diverse specie. Alla Figura 4, basata su dati anatomici riportati da Mercer e collaboratori [64], le variazioni del diametro alveolare, che riflettono la tensione alla quale sono sottoposte le fibre dello scheletro fibroso del polmone, sono rappresentate in rapporto al V_T per chilo di peso corporeo. Come mostra la figura, un V_T di 10 ml·kg peso corporeo⁻¹ in soggetti umani normali induce un aumento del diametro alveolare del ~10%. Nei topi, lo stesso V_T normalizzato induce un aumento del diametro alveolare del ~40%; tale aumento corrisponderebbe, nell'uomo, ad un V_T di ~45 ml·kg peso corporeo⁻¹. In altri studi sperimentali sul VILI, la strategia di induzione del danno prevedeva l'applicazione di una P_{aw} elevata anziché un V_T elevato. Tuttavia, la relazione tra P_{aw} e PL , che rappresenta il vero trigger del VILI, dipende dal rapporto tra EL ed E_{rs} (Equazione 3). Questo rapporto (EL/E_{rs}) varia fortemente da una specie animale all'altra, passando da un valore vicino a 1 nel topo a ~0.5 nell'uomo normale (tabella 2).

Se si prende in considerazione la PL , la distinzione tra volutrauma e barotrauma scompare. Negli esperimenti di Dreyfuss e collaboratori [65], che hanno portato al concetto di volutrauma, l'abbinamento P_{aw} alta/ V_T basso è stato ottenuto incrementando la E_w mediante fasciatura del torace del ratto con cinghie di gomma. In questo caso la PL , nonostante la P_{aw} elevata, era decisamente più bassa e ovviamente il danno polmonare è risultato inferiore, rispetto ai ratti ventilati alla stessa P_{aw} con E_w normale.

Di fatto, dalla gran parte dei dati risulta che, per produrre un VILI in un polmone normale, deve essere utilizzata una PL elevata, indipendentemente dal fatto che si impieghi una ventilazione a volume controllato o a pressione controllata.

Nella pratica clinica, tuttavia, il grande problema è rappresentato dal VILI in un polmone già patologico. È interessante notare che i pochi dati sperimentali disponibili suggeriscono che, nel polmone patologico, il VILI possa essere indotto da un rapporto V_T/P_{aw} più basso rispetto al polmone normale [66, 67]. Ciò è del tutto comprensibile se si tiene conto della relazione tra E_{rs} ed EELV. Nell'ARDS, il polmone è "piccolo" più che "rigido" [2]: poiché l' E_{rs} è una funzione dell'EELV ventilabile [68], l' E_{rs} specifica ($E_{rs}/EELV$) è quasi normale [69]. Di fatto, la tensione nel parenchima polmonare dipende dal rapporto tra il V_T e l'EELV in corrispondenza del quale il V_T è erogato. Per

esempio, in un uomo con ARDS severa, con un EELV di 500 ml (il baby lung [2]), un V_T di 500 ml induce approssimativamente la stessa tensione che sarebbe generata da un V_T di 2500 ml in un uomo con un EELV normale di 2500 ml.

Mentre la PL può essere considerata l'equivalente clinico approssimativo dello stress, il rapporto $V_T/EELV$ può essere visto come l'equivalente clinico approssimativo dello strain. Stress (PL) e strain ($V_T/EELV$) sono legati dall' EL specifica (EL_{sp}) secondo la formula

$$EL_{sp} = (\Delta PL / \Delta V_T) \cdot EELV \quad (4)$$

Ne consegue pertanto che

$$\Delta PL = EL_{sp} \cdot \Delta V_T / EELV \quad (5)$$

Ciò indica che considerare la PL o il rapporto $V_T/EELV$ (cioè il rapporto tra l'espansione dell'intero polmone, o di una data zona polmonare, e il suo volume a riposo) significa considerare la stessa realtà in due modi diversi, riunificando in tal modo i concetti di barotrauma (valutato in base a PL , e non solo a P_{aw}) e volutrauma (valutato in base a $V_T/EELV$, e non solo a V_T), secondo i principi di base della fisiologia. Inoltre, può essere utile sottolineare che la EL_{sp} rappresenta una specie di “modulo Young” per il polmone (cioè stress/strain), e che lo stress è la variabile indipendente nella ventilazione a pressione controllata, mentre lo strain è la variabile indipendente nella ventilazione a volume controllato.

Tabella 2. – Esperimenti di danno polmonare indotto dal ventilatore in polmoni normali

Primo autore [rif.]	Specie	P_{aw} cmH ₂ O	V_T ml·Kg peso corp ⁻¹	Deformazione diam. alveol. %	E_{rs} [#] cmH ₂ O·ml ⁻¹	E_w cmH ₂ O·ml ⁻¹	E_L cmH ₂ O·ml ⁻¹
Kolobow [48]	Pecore	50	50-70	-	0.050 [61]	0.020	0.030
Broccard [59]	Cani	44	77	-	0.027	0.004	0.023
Nishimura [60]	Conigli	24 [‡]	31	>100	0.230 [18]	0.030	0.200
Webb [49]	Ratti	40	40	70	3.400 [62]	0.400	3.000
Belperio [43]	Topi	40	24	72	13.70 [63]	Quasi 0.00	13.70

P_{aw} : pressione delle vie aeree; V_T : volume corrente; E_{rs} : elastanza del sistema respiratorio; E_w : elastanza della parete toracica; E_L : elastanza del polmone. #: riferimenti bibliografici aggiuntivi per dati non forniti nell'articolo citato; ‡: pressione transpolmonare.

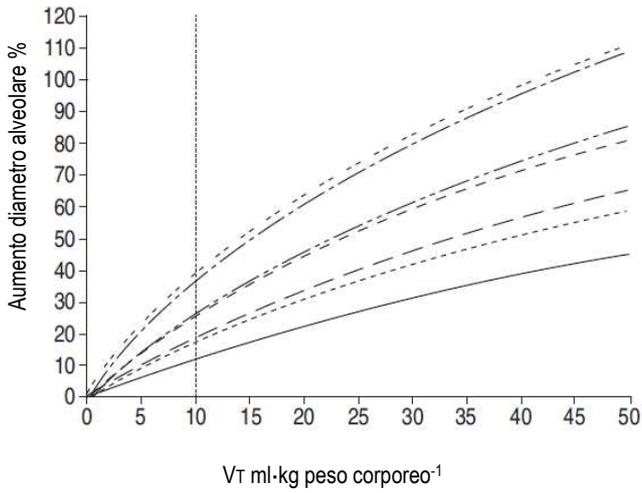


Fig. 4. – Aumento relativo del diametro alveolare in funzione del volume corrente (V_T) normalizzato sul peso corporeo in diverse specie animali (—: uomo (1.00); - - - -: scimmia (1.40); - · - · -: babbuino (1.58); · · · · -: ratto (2.13); - - - -: criceto (2.23); - · - · -: coniglio (3.08); - · - · -: topo (3.18)). Le variazioni del diametro alveolare sono state calcolate sull'assunto che la relazione si sviluppi in una sfera, cioè $\% \Delta \text{diametro} = -1 + (1 + \% \Delta \text{volume})^{0.33}$. L'indice di strain, cioè la variazione del diametro alveolare rispetto al diametro atteso nell'uomo, ad un V_T di 10 ml·kg peso corporeo⁻¹ (.....) è indicato tra parentesi per ciascuna specie. (I dati di base sono tratti da [64]).

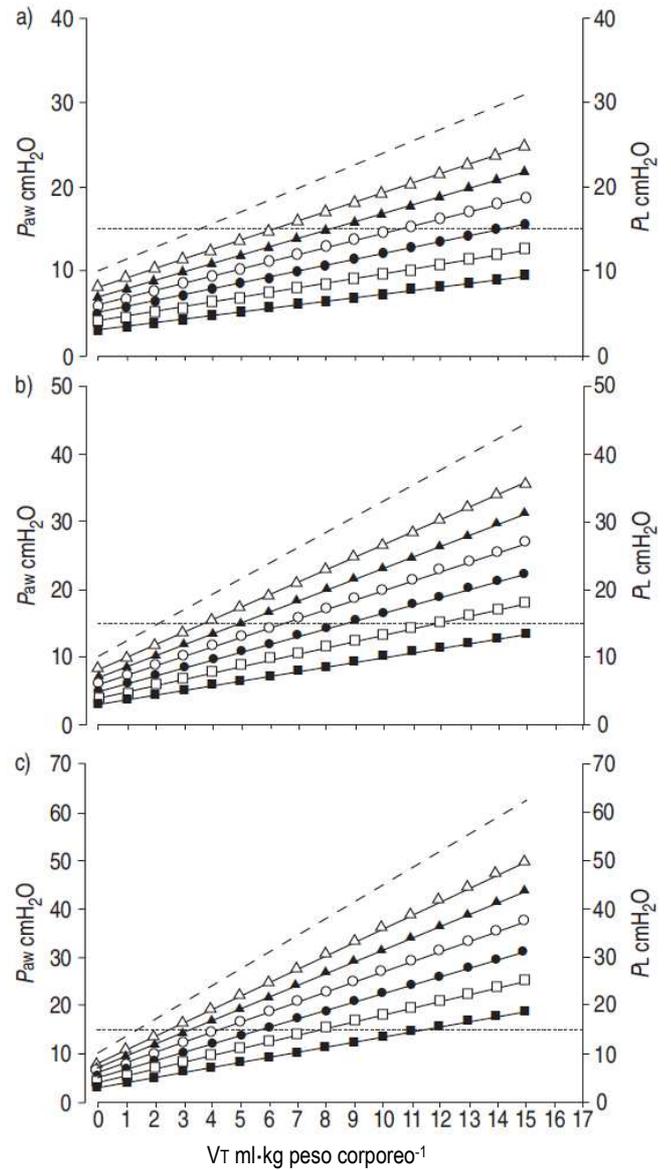


Fig. 5. – Rapporti tra volume corrente (V_T), pressione di plateau (P_{aw} ; - - -) e pressione transpolmonare (P_L ; —) in un modello umano ideale di 70 kg a 10 cmH₂O di PEEP, con compliance costante del sistema respiratorio di: a) 50; b) 30; e c) 20 ml·cmH₂O⁻¹, cioè con un'elastanza del sistema respiratorio (E_{rs}) di 0.02, 0.033 e 0.05 cmH₂O·ml⁻¹, rispettivamente. I valori di P_{aw} sono stati calcolati in base alla formula $P_{aw} = V_T \cdot E_{rs}$. Ad ogni valore di P_{aw} , sono state calcolate le P_L risultanti dai valori di elastanza polmonare (EL)/ E_{rs} entro il range 0.3–0.8 (■: 0.3; □: 0.4; ●: 0.5; ○: 0.6; ▲: 0.7; △: 0.8), in base alla formula $P_L = P_{aw} \cdot EL/E_{rs}$. La soglia pericolosa di P_L è stata arbitrariamente fissata a 15 cmH₂O (.....), che corrisponde al ~70–75% della capacità polmonare totale nell'uomo normale; l'area al di sotto di questa soglia rappresenta la "zona sicura". A seconda di E_{rs} e di EL/E_{rs} , un V_T di 6 o 12 ml·kg peso corporeo⁻¹ potrebbe essere pericoloso o sicuro.

Prevenzione del danno polmonare indotto dal ventilatore

Il VILI è il risultato di una sequenza di eventi che inizia con un'alterazione meccanica del parenchima polmonare, dovuta ad un eccessivo stress/strain globale e/o regionale. Se la tensione risultante all'interno della struttura raggiunge i limiti della tensione di rottura, le strutture vengono distrutte (pareti e capillari alveolari). Se la tensione resta inferiore a questi limiti ma non è fisiologica, si sviluppa una reazione biologica che probabilmente coinvolge in prima battuta i macrofagi, con la produzione di IL-8; da qui si attiva pienamente la cascata infiammatoria, attraverso il reclutamento dei neutrofili. I pazienti con VILI presentano un'inflammatione polmonare tipica, con tutte le sue caratteristiche biochimiche, istologiche e patologiche. Di fatto, è possibile prevenire o attenuare il VILI intervenendo nella sequenza di reazioni biologiche che portano alla risposta infiammatoria (anticorpi anti-chemochine [43], steroidi [70], ecc.). Tuttavia, poiché uno stress e strain non fisiologico sembra essere il primo trigger del VILI, verranno di seguito discusse le strategie che abbiamo a disposizione per limitare/prevenire lo sviluppo di uno stress e uno strain eccessivi a livello regionale e globale nel polmone affetto da ARDS. Tali strategie sono rappresentate da posizionamento prono, PEEP e V_T basso.

Posizionamento prono

Comunemente, la PL è considerata una pressione uniformemente distribuita; tuttavia, è ben noto che, sia nell'uomo che negli animali da esperimento, la PL mostra un gradiente lungo l'asse verticale, per cui le regioni polmonari non dipendenti hanno una PL superiore ed una più elevata tensione delle fibre dello scheletro fibroso del polmone, rispetto alle regioni dipendenti. In un polmone non omogeneo, questo fenomeno è accentuato. Per esempio, in un modello sperimentale di danno con acido oleico, si è osservato che, in posizione supina, la PL mostrava una differenza di 10 cmH_2O tra le regioni polmonari non dipendenti e quelle dipendenti [71]. In posizione prona, sia nell'uomo [72] che in contesti sperimentali [73], il grado di inflazione regionale risulta distribuito più uniformemente lungo l'asse verticale, indicando una significativa riduzione del gradiente di PL . Ciò fa pensare che lo stress e lo strain siano distribuiti in modo più omogeneo nel parenchima polmonare; questa è la base razionale che spiega la possibile efficacia del posizionamento prono nell'attenuazione del VILI, come è stato dimostrato in esperimenti sui cani [59] e sui conigli [60]. Purtroppo, manca ancora la prova che il posizionamento prono influisca sull'outcome clinico dei pazienti. Tuttavia, in un sottogruppo di pazienti con ALI/ARDS trattati con una ventilazione a volume elevato ($V_T \geq 12 \text{ ml} \cdot \text{kg peso corporeo}^{-1}$), la mortalità dei pazienti ventilati in posizione supina è risultata significativamente superiore (almeno doppia) a quella registrata nei pazienti ventilati in posizione prona [74].

Pressione positiva di fine espirazione (PEEP)

Poiché l'applicazione di una PEEP inevitabilmente comporta un aumento della PL media, e quindi un aumento dello stress a carico del parenchima polmonare, può apparire sorprendente, a prima vista, che essa si riveli così efficace in molte circostanze (ma non in tutte) nell'attenuare il VILI, come risulta da un'ampia review condotta da Dreyfuss e Saumon [75].

Una possibile spiegazione di questo sta nel fatto che, se una zona polmonare è collassata o presenta consolidamenti polmonitici e non si espande durante l'inspirazione, le fibre delle zone aperte adiacenti mostrano una tensione e uno strain più elevati. Di fatto, se la PEEP è efficace nel mantenere aperta la zona collassata, la forza applicata sarà distribuita su un maggior numero di fibre, e quindi lo stress e lo strain si distribuiranno in modo più uniforme. È interessante rilevare che l'effetto positivo della PEEP

come fattore di protezione contro il VILI è stato descritto in modelli animali con un elevato potenziale di reclutamento polmonare, dove la PEEP si mostra efficace nel mantenere aperta la maggior parte del polmone, limitando in tal modo la disomogenea distribuzione di stress e strain. Viene da chiedersi, tuttavia, se la PEEP possa prevenire efficacemente il VILI anche quando la gran parte del polmone presenta zone di consolidamento e il potenziale di reclutamento polmonare è molto basso, come in caso di polmonite diffusa [11]. Anche se non è dimostrato, è possibile che, in questo contesto, la PEEP aumenti semplicemente lo stress totale senza influire sulla disomogenea distribuzione di stress e strain. È interessante sottolineare che non esistono report che attestino gli effetti positivi della PEEP sull'outcome clinico dei pazienti, e che il rapporto PEEP/outcome è una questione ancora controversa. Ciò non sorprende, se si considera che probabilmente la PEEP è stata testata in pazienti con diverso potenziale di reclutamento polmonare. È possibile che l'effetto positivo della PEEP nel sottogruppo di pazienti con un elevato potenziale di reclutamento polmonare sia stato oscurato dall'effetto negativo o nullo della PEEP nel sottogruppo di pazienti con un basso potenziale di reclutamento polmonare.

Basso volume corrente

Seguendo le indicazioni della consensus conference [76], a partire dalla fine degli anni 90 sono stati realizzati numerosi studi [77–81] diretti ad investigare gli effetti sull'outcome di un VT basso rispetto ad un VT alto. Pur basati sullo stesso razionale (trattamento gentile del polmone), questi studi si distinguono per la potenza statistica e il disegno sperimentale. Tre studi hanno confrontato due diversi VT, rispettivamente di 7 e 10–10.5 ml·kg peso corporeo ideale⁻¹, e non sono riusciti ad evidenziare alcuna differenza nell'outcome [77, 79, 80]. Lo studio di Amato e collaboratori [78] ha confrontato due strategie di ventilazione, caratterizzate da PEEP alta/VT basso e PEEP bassa/VT alto, rispettivamente. È emersa una differenza di mortalità impressionante tra le due strategie ma lo studio è stato oggetto di critiche, soprattutto per l'elevata mortalità (70%) riportata nel gruppo VT alto/PEEP bassa. L'ultimo studio della serie, condotto dal network del National Institutes of Health (NIH), ha testato, in un trial dotato di una potenza adeguata, le differenze di mortalità tra due gruppi di pazienti, trattati con VT di 6 e 12 ml·kg peso corporeo ideale⁻¹[81]. I risultati hanno evidenziato un outcome significativamente diverso, con una riduzione della mortalità assoluta del ~9% nel gruppo ventilato a 6 ml·kg peso corporeo ideale⁻¹. Nella maggior parte di questi studi, ad eccezione dello studio di Amato e collaboratori [78], il "limite di sicurezza" per la P_{aw} è stato fissato a 35 cmH₂O. I risultati contraddittori hanno generato molte controversie, al punto che una recente metanalisi ha affermato che, nello studio condotto dal NIH network, la ventilazione con VT di 6 ml·kg peso corporeo ideale⁻¹ non aveva caratteristiche di sicurezza, suggerendo che il rapporto tra VT e outcome si sviluppi secondo una curva a U, con un più elevato rischio di mortalità associato sia ad un VT basso che ad un VT alto [82].

Prima di discutere i risultati degli studi clinici disponibili, è importante riconoscere che, se due diversi tipi di ventilazione producono outcome diversi, come nel trial sull'ARDS condotto dal NIH network, probabilmente significa che è diversa anche l'"entità di VILI" associata ai due diversi tipi di ventilazione. Tuttavia, poiché la vera causa di VILI è identificabile nella PL, è evidente che la scelta di misurare il VT porta con sé una grande quantità di variabili confondenti. Un determinato VT causa P_{aw} diverse a seconda dell' E_{rs} ($P_{aw}=E_{rs} \cdot VT$). A sua volta, una determinata P_{aw} produce PL diverse, a seconda del rapporto tra EL e E_{rs} ($PL=P_{aw} \cdot EL/E_{rs}$). Ciò indica che la relazione tra il VT e la risultante PL può essere altamente variabile. È del tutto ovvio che, in una popolazione relativamente piccola, la randomizzazione possa non riuscire a distribuire equamente i soggetti nei due gruppi, per quanto riguarda i diversi valori di EL ed E_w presenti nella popolazione studiata. In una popolazione ampia,

questo errore dovrebbe essere attenuato. Tuttavia, anche in questo caso, il legame tra VT e PL è debole. Ciò è evidenziato in Figura 5, dove la PL è rappresentata in funzione del VT normalizzato sul peso corporeo, per una persona ideale di 70 kg con una PEEP di 10 cmH₂O, per un determinato range di E_{rs} e EL/E_{rs} . Nonostante la ovvia ipersemplificazione di questo modello, basato sull'assunto di una curva volume/pressione lineare, e sull'assunto arbitrario del limite di "PL pericolosa" a 15 cmH₂O (~70–75% della capacità polmonare totale nell'uomo normale), è del tutto evidente che una PL potenzialmente pericolosa può essere associata ad una grande varietà di VT normalizzati sul peso corporeo, così come a valori di P_{aw} ben inferiori al "limite di sicurezza" consigliato di 32 cmH₂O [83].

In Figura 6 è illustrata la distribuzione del VT negli studi randomizzati disponibili. Sempre in Figura 6, è rappresentata anche la distribuzione della P_{aw} , parametro legato alla PL più che al VT (Equazione 3). Dalla figura risulta evidente una sovrapposizione molto marcata dei valori di P_{aw} rilevati nei diversi studi. Tuttavia, la discussione tra chi sostiene l'importanza del VT e chi sostiene l'importanza della P_{aw} nella determinazione del VILI non sembra avere una solida base fisiologica, in quanto la principale determinante del VILI è la PL , parametro che non è mai stato controllato in alcuno studio randomizzato.

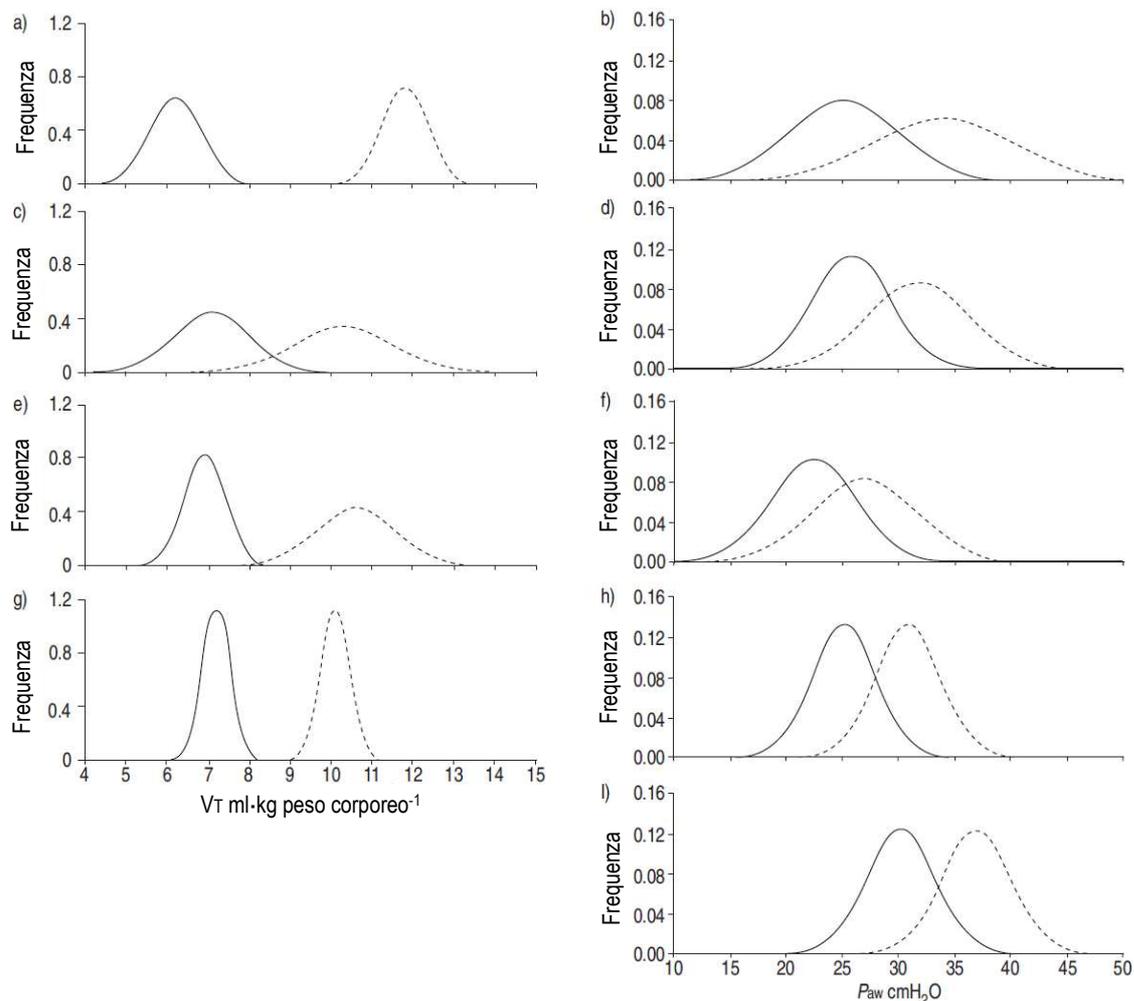


Fig. 6. – Distribuzione di: a, c, e, g) volume corrente (VT); e b, d, f, h, i) pressione di plateau (P_{aw}) (—: gruppo di trattamento;: gruppo di controllo) negli studi randomizzati disponibili (calcolati in base alla media \pm DS riportata, assumendo una distribuzione Gaussiana): a, b) 432 pz trattati/429 controlli [81]; c, d) 58 pz trattati/58 controlli [79]; e, f) 60 pz trattati/60 controlli [77]; g, h) 26 pz trattati/26 controlli [80]; e i) 29 pz trattati/24 controlli [78].

Conclusioni

Sulla base dei dati sperimentali e clinici disponibili, possono essere tratte le conclusioni che seguono. Il danno polmonare indotto dal ventilatore è dovuto ad uno stress/strain eccessivo a livello globale o regionale, e colpisce le zone polmonari relativamente più sane in quanto le zone che presentano consolidamenti non vengono distese. L'eccessivo stress/strain sembra attivare in prima battuta i macrofagi, e successivamente i neutrofili attraverso la produzione di interleuchina-8. I neutrofili amplificano l'infiammazione tissutale. Se lo stress e lo strain raggiungono il limite di rottura del sistema di fibre, può verificarsi un cedimento meccanico con rottura diretta delle pareti alveolari e dei capillari polmonari. L'eccessivo stress/strain regionale può essere limitato attraverso il posizionamento prono e l'applicazione di una PEEP (in un polmone reclutabile); entrambe queste misure consentono una distribuzione più uniforme di stress e strain. Una pressione transpolmonare globale bassa riduce lo stress e lo strain, e le evidenze cliniche disponibili suggeriscono che un volume corrente basso si associa ad un VILI più limitato, rispetto ad un volume corrente alto. Sarebbe stato preferibile, però, testare diversi valori di pressione di plateau, parametro legato alla pressione transpolmonare più che al volume corrente. La soluzione migliore, tuttavia, sarebbe testare direttamente differenti pressioni transpolmonari.

BIBLIOGRAFIA

1. Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E. Acute respiratory failure in the adult. 3. *N Engl J Med* 1972; 287: 799–806.
2. 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.
3. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990; 16: 372–377.
4. 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.
5. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 54–61.
6. Dreyfuss D, Ricard JD, Saumon G. On the physiologic and clinical relevance of lung-borne cytokines during ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1467–1471.
7. 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.
8. 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.
9. Katz JA, Zinn SE, Ozanne GM, Fairley HB. Pulmonary, chest wall, and lung-thorax elastances in acute respiratory failure. *Chest* 1981; 80: 304–311.
10. 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.
11. 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.
12. Ranieri VM, Brienza N, Santostasi S, et al. Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome: role of abdominal distension. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1082–1091.
13. Weibel ER. Functional morphology of lung parenchyma. In: American Physiological Society, ed. *Handbook of Physiology: a Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*. Baltimore, MD, Waverly press, Inc., 1986; pp. 89–111.
14. Wilson TA. Solid mechanics. In: American Physiological Society, ed. *Handbook of Physiology: a Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*. Bethesda, MD, Waverly Press, Inc., 1986; pp. 35–39.
15. Bachofen H, Schurch S. Alveolar surface forces and lung architecture. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2001; 129: 183–193.
16. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970; 28: 596–608.
17. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1327–1334.
18. D'Angelo E, Pecchiari M, Baraggia P, Saetta M, Balestro E, Milic-Emili J. Low-volume ventilation causes peripheral airway injury and increased airway resistance in normal rabbits. *J Appl Physiol* 2002; 92: 949–956.
19. Maksym GN, Bates JH. A distributed nonlinear model of lung tissue elasticity. *J Appl Physiol* 1997; 82: 32–41.
20. Maksym GN, Fredberg JJ, Bates JH. Force heterogeneity in a two-dimensional network model of lung tissue elasticity. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1223–1229.
21. Weibel ER. *The Pathway for Oxygen Structure and Function in the Mammalian Respiratory System*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1984; pp. 303–338.
22. Edwards YS. Stretch stimulation: its effects on alveolar type II cell function in the lung. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2001; 129: 245–260.
23. Vlahakis NE, Hubmayr RD. Invited review: plasma membrane stress failure in alveolar epithelial cells. *J Appl Physiol* 2000; 89: 2490–2496.
24. Vlahakis NE, Hubmayr RD. Response of alveolar cells to mechanical stress. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 2–8.
25. Liu M, Tanswell AK, Post M. Mechanical force-induced signal transduction in lung cells. *Am J Physiol* 1999; 277: L667–L683.
26. Dos Santos CC, Slutsky AS. Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol* 2000; 89: 1645–1655.
27. Uhlig S. Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: stretching it too far? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L892–L896.
28. Pugin J. Molecular mechanisms of lung cell activation induced by cyclic stretch. *Crit Care Med* 2003; 31: S200–S206.
29. Bachofen H, Schurch S, Urbinelli M, Weibel ER. Relations among alveolar surface tension, surface area, volume, and recoil pressure. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1878–1887.
30. Vlahakis NE, Schroeder MA, Pagano RE, Hubmayr RD. Role of deformation-induced lipid trafficking in the prevention of plasma membrane stress failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1282–1289.

31. 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.
32. Gajic O, Lee J, Doerr CH, Berrios JC, Myers JL, Hubmayr RD. Ventilator-induced cell wounding and repair in the intact lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1057–1063.
33. Dudek SM, Garcia JG. Cytoskeletal regulation of pulmonary vascular permeability. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1487–1500.
34. Pugin J, Dunn I, Jolliet P, et al. Activation of human macrophages by mechanical ventilation *in vitro*. *Am J Physiol* 1998; 275: L1040–L1050.
35. Haseneen NA, Vaday GG, Zucker S, Foda HD. Mechanical stretch induces MMP-2 release and activation in lung endothelium: role of EMMPRIN. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284: L541–L547.
36. Yamamoto H, Teramoto H, Uetani K, Igawa K, Shimizu E. Cyclic stretch upregulates interleukin-8 and transforming growth factor-beta1 production through a protein kinase C-dependent pathway in alveolar epithelial cells. *Respirology* 2002; 7: 103–109.
37. Vlahakis NE, Schroeder MA, Limper AH, Hubmayr RD. Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells *in vitro*. *Am J Physiol* 1999; 277: L167–L173.
38. Tschumperlin DJ, Margulies SS. Equibiaxial deformation-induced injury of alveolar epithelial cells *in vitro*. *Am J Physiol* 1998; 275: L1173–L1183.
39. Casetti AV, Bartlett RH, Hirschl RB. Increasing inspiratory time exacerbates ventilator-induced lung injury during high-pressure/ high-volume mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2002; 30: 2295–2299.
40. Tschumperlin DJ, Oswari J, Margulies AS. Deformation-induced injury of alveolar epithelial cells. Effect of frequency, duration, and amplitude. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 357–362.
41. Hotchkiss JR Jr, Blanch L, Naveira A, et al. Relative roles of vascular and airspace pressures in ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 2001; 29: 1593–1598.
42. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med* 1988; 15: 8–14.
43. Belperio JA, Keane MP, Burdick MD, et al. Critical role for CXCR2 and CXCR2 ligands during the pathogenesis of ventilator-induced lung injury. *J Clin Invest* 2002; 110: 1703–1716.
44. Egan EA, Nelson RM, Olver RE. Lung inflation and alveolar permeability to non-electrolytes in the adult sheep *in vivo*. *J Physiol* 1976; 260: 409–424.
45. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 880–884.
46. Parker JC, Townsley MI, Rippe B, Taylor AE, Thigpen J. Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1809–1816.
47. Woo SW, Hedley-Whyte J. Macrophage accumulation and pulmonary edema due to thoracotomy and lung over inflation. *J Appl Physiol* 1972; 33: 14–21.
48. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, et al. 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.
49. Webb HH, Tierney F. 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.
50. Parker JC, Hernandez LA, Longenecker GL, Peevy K, Johnson W. Lung edema caused by high peak inspiratory pressures in dogs. Role of increased microvascular filtration pressure and permeability. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 321–328.
51. Fu Z, Costello ML, Tsukimoto K, et al. High lung volume increases stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 1992; 73: 123–133.
52. Mathieu-Costello O, Willford DC, Fu Z, Garden RM, West JB. Pulmonary capillaries are more resistant to stress failure in dogs than in rabbits. *J Appl Physiol* 1995; 79: 908–917.
53. West JB. Invited review: pulmonary capillary stress failure. *J Appl Physiol* 2000; 89: 2483–2489.
54. Michel CC, Curry FE. Microvascular permeability. *Physiol Rev* 1999; 79: 703–761.
55. Parker JC, Ivey CL, Tucker JA. Gadolinium prevents high airway pressure-induced permeability increases in isolated rat lungs. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1113–1118.
56. Parker JC. Inhibitors of myosin light chain kinase and phosphodiesterase reduce ventilator-induced lung injury. *J Appl Physiol* 2000; 89: 2241–2248.
57. Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 1993; 21: 131–143.
58. Broccard AF, Vannay C, Feihl F, Schaller MD. Impact of low pulmonary vascular pressure on ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30: 2183–2190.
59. Broccard A, Shapiro RS, Schmitz LL, Adams AB, Nahum A, Marini JJ. Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit Care Med* 2000; 28: 295–303.
60. Nishimura M, Honda O, Tomiyama N, Johkoh T, Kagawa K, Nishida T. Body position does not influence the location of ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1664–1669.

61. Guo F, Qiu H, Tan Y. [Low flow technique to perform static pressure-volume curve during mechanical ventilation.]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2001; 24: 728–731.
62. Reta GS, Riva JA, Piriz H, Medeiros AS, Rocco PR, Zin WA. Effects of halothane on respiratory mechanics and lung histopathology in normal rats. *Br J Anaesth* 2000; 84: 372– 377.
63. Allen G, Lundblad LK, Parsons P, Bates JH. Transient mechanical benefits of a deep inflation in the injured mouse lung. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1709–1715.
64. Mercer RR, Russell ML, Crapo JD. Alveolar septal structure in different species. *J Appl Physiol* 1994; 77: 1060–1066.
65. 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.
66. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1568– 1575.
67. Hernandez LA, Coker PJ, May S, Thompson AL, Parker JC. Mechanical ventilation increases microvascular permeability in oleic acid-injured lungs. *J Appl Physiol* 1990; 69: 2057–2061.
68. Gattinoni L, Pesenti A, Baglioni S, Vitale G, Rivolta M, Pelosi P. Inflammatory pulmonary edema and positive endexpiratory pressure: correlations between imaging and physiologic studies. *J Thorac Imaging* 1988; 3: 59–64.
69. 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.
70. Held HD, Boettcher S, Hamann L, Uhlig S. Ventilation-induced chemokine and cytokine release is associated with activation of nuclear factor-kB and is blocked by steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 711–716.
71. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 122–130.
72. Gattinoni L, Pelosi P, Valenza F, Mascheroni D. Patient positioning in acute respiratory failure. In: Tobin M ed. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. New York, NY, McGraw-Hill, 1994; pp. 1067–1077.
73. Mutoh T, Guest RJ, Lamm WJ, Albert RK. Prone position alters the effect of volume overload on regional pleural pressures and improves hypoxemia in pigs *in vivo*. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 300–306.
74. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 568–573.
75. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294–323.
76. Slutsky AS. Consensus conference on mechanical ventilation – January 28–30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. Part 2. *Intensive Care Med* 1994; 20: 150–162.
77. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume Reduction in ARDS. *N Engl J Med* 1998; 338: 355–361.
78. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347–354.
79. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1831–1838.
80. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. 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.
81. 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.
82. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1510–1514.
83. Tobin MJ. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1360–1361.