



Protektivna strategija ventilacije u sindromu akutnog respiratornog distresa

V. Bumbaširević¹, V. Bukumirović¹, N. Popović¹, V. Nikolić², N. Kalezić¹, G. Vlajković¹, A. Karamarković³, A. Šijački³, Dj. Bajec³, Vitomir Ranković¹

¹Institut za anesteziologiju i reanimatologiju, KCS, Beograd

²Institut za anatomiju, Medicinski fakultet, Beog

³Odeljenje urgentne hirurgije, Urgentni centar, KCS, Beograd

rezime Akutno plućno oštećenje (APO) i sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS) doprinose progresivnoj hipoksemiji u toku lečenja kritično obolelih. Dokazano je da konvencionalna mehanička ventilacija sa fiziološkim disajnim volumenom doprinosi daljem oštećenju pluća. U tom smislu, primenom protektivne – ventilacione strategije tj. plućne ventilacije (PPV) sa limitiranim volumenom i pritiskom moguće je izbeći ove posledice. Cilj ovog rada je da se obrazlože mehanizmi kojim elementi sadržani u ovom načinu mehaničke ventilacije u bolesnika sa APO/ARDS-om sprečavaju dalja progresivna plućna oštećenja, da se razmotri efekat pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma i prikaže uputstvo za njihovu primenu.

Ključne reči: sindrom akutnog respiratornog distresa, protektivna mehanička ventilacija

UVOD

Terminom kritično oboleli obuhvaćena je heterogena grupa pacijenata koje karakterišu cirkulatorna insuficijencija u inicijalnoj fazi bolesti, sindrom sistemske inflamatorne reakcije sa progresijom, septični sindrom i uzgredna višeorganska disfunkcija koja progredira. Sindrom višeorganske disfunkcije (Multiple Organ Dysfunction syndrome -MODS) je najčešći uzrok mortaliteta ovih bolesnika posle jedne i više nedelja¹.

Stanja kao što su multisistemska trauma, šok (masivna transfuzija), opekotine, pankreatitis, teška infekcija i dr. svrstana u kritičnu bolest, u post reanimacionom periodu dovode do aktivacije inflamatornih ćelija i humoralnog kaskadnog sistema kojim se formira sindrom sistemske inflamatorne reakcije - SIRS. Ovaj sindrom karakteriše hiperaktivnost neuroendokrinog i imunskog sistema i predstavlja hiperdinamsko, hipermetaboličko stanje a ima za cilj:

- da obezbedi dovoljnu količinu kiseonika i nutritivnih supstanci,
- da ukloni patogen (hematomi, devitalizovano tkivo, infektivni agens) i
- da omogući zarastanje oštećenog tkiva.

Ekscesivan ili održan SIRS, tj. nekontrolisana hiperinflamacija i imunosupresija prate progresivna stanja a disregulacija odgovora je određena obimom traume, načinom lečenja, pre i ko-morbidnim stanjem, genetskim karakteristikama, virulencijom infektivnog agensa kao i obimom infekcije^{2,3}.

Perzistirajuća tkivna hipoksija predstavlja jedan od triggera za produženu sistemsku aktivaciju inflamatornih ćelija. Patološki procesi u plućnom parenhimu kritično obolelih obuhvaćeni nazivom respiratorni distres, uzrok su progresivne hipoksije i progresivnog MODS-a, tako da je strategija u potpori respiratornog sistema predmet brojnih studija^{4,6}.

Prvi opis akutnog respiratornog distres sindroma uveden je u medicinsku literaturu pre više od 25 godina i od tada mu je posvećeno najviše pažnje od svih entiteta sadržanih u kritičnim bolestima⁷. Ovaj sindrom karakterišu akutne promene u plućnoj strukturi i funkciji koje rezultuju hipoksemijom, malom komplijansom respiratornog sistema i malim funkcionalnim rezidualnim kapacitetom⁸.

Akutno plućno-APO i akutni respiratorni distres sindrom – ARDS su spektri istog sindroma koji nastaju oštećenjem alveolo – kapilarne membrane i definisani su razlikom u intenzitetu respiratorne disfunkcije i intenzitetu poremećaja odnosa PaO₂ / FiO₂⁹ (slika 1).

Alveolo - kapilarna barijera formirana je separatnim histološkim jedinicama: alveolarnim epitelom i mikrovaskularnim endotelijumom. Patogeni supstrat u destruktivnom procesu može dejstvovati primarno i direktno na plućni epitel (aspiracija, inhalacione povrede, plućna infekcija, kontuzija pluća) ili sekundarno, indirektno, preko plućne kapilarne vaskulature (teška trauma sa produženom

hipoperfuzijom, sepsa, multiple transfuzije, akutni pankreatitis, masna embolija, opekotine, reperfuziona oštećenja...)¹⁰.

Posle direktnog insulta, primarno povredjene strukture su alveolarni epitel a posledice su prevashodno izražene nakupljanjem intraalveolarne tečnosti sa konsolidacijom alveolarnih jedinica.

Kada je insult indirektan, plućne lezije nastaju oštećenjem endotelnih ćelija, stvaranjem leukocit-endotel kompleksa dospećem aktiviranih leukocita (monocita, neutrofila) trombocita i dr. iz udaljenih fokusa u sistemsku cirkulaciju. Patološke promene nastale ovim mehanizmima karakterišu se mikrovaskularnom kongestijom i intersticijalnim edemom, formacijom fibrinskih mikrotromba i atelektazom alveolarnih jedinica.

U kliničkoj praksi, razlika između primarnog i sekundarnog ARDS-a nije uvek jasna i jednostavna a kombinacija patogenih mehanizama i morfoloških promena je česta^{11,12}.

Abnormalnosti u razmeni gasova u stanjima APO /ARDS-a su odraz heterogenih poremećaja u plućima tj. postoje zone u kojima je ventilacija normalna i proporcionalna krvnom protoku ali i zone u kojima ventilacija izostaje zbog atelektati nih alveola. Takodje, postoje zone sa cikličnim reotvaranjem perifernih disajnih putevima koji su okludirani ili parcijalno okludirani zbog edema i sa povećanim otporom usled konstriktornog dejstva supstanci koje se stvaraju u inflamatornim stanjima u povećanoj koncentraciji (metaboliti arahidonske kiseline COX zavisni). Takodje postoje zone u kojima se ventilacija održava ali je cirkulacija poremećena zbog abnormalnosti plućne vaskulature (povećana propustljivost, vazokonstrikcija). Rezultat ovih poremećaja je mešanje desaturirane venske krvi sa oksigenisanom krvlju iz funkcionalnih plućnih jedinica što može značajno dovesti do smanjenja arterijskog pO₂^{1,2,13-16}.

TERAPIJA KISEONIKOM

Povećanje koncentracije kiseonika u inspiratornim vazduhu može donekle da popravi refrakternu hipoksemiju u ARDS-u. Upotreba kiseonika u većim koncentracijama (FiO₂ preko 0,7) u dužem vremenskom periodu dovodi do toksičnih efekata tj. stvaranja fibrinskih membrana, daljeg povećanja intersticijalnog edema, fibroze, hiperplazije alveolarnih ćelija to zajedno uzrokuje dalje povećanje intrapulmonalnog šanta i mrtvog prostora^{17,18}.

KONVENCIONALNA MEHANIČKA VENTILACIJA

Mehanička ventilacija je odavno glavna potpora respiratornog sistema u ovim stanjima. Konvencionalna mehanička ventilacija sa fiziološkim disajnim volumenom i posledičnim visokim inflatornim pritiskom u APO / ARDS-u višestrukim efektima doprinosi daljem oštećenju pluća (VALI- ventilator-associated lung injury, VILI – ventilator-induced lung injury, VASI – ventilator associated systemic inflammation)^{19,21}. Prekomernom distenzijom alveola smanjuje se mikrocirkulatorni protok u njihovim jedinicama što remeti ventilaciono – perfuzioni odnos.

TABELA 1

DEFINICIA APO ARDS-a (Američko-evropska konsenzus konferencija 1998.)

Početak	akutni i perzistentan
Oksigenacioni kriterijumi	PaO ₂ /FIO ₂ < 300 za sva APO PaO ₂ /FIO ₂ < 200 za ARDS
Hemodinamski kriterijumi	PAOP 18mmHg bez kliničkih dokaza leve atrijalne hipertenzije
Radiografski kriterijumi	bilateralna plućna infiltracija

Takodje, prekomerna distenzija alveola, bilo da je nastala usled postizanja velikog intraalveolarnog pritiska (barotrauma) ili isporučivanja velikog volumena vazduha (volutrauma) uzrokuje nastanak biotraume tj. biofizičkih i biohemijskih oštećenja. Ovi poremećaji doprinose intenziviranju plućnog edema, povećanju deficita surfaktanta, povećanju koncentracije primarnih i sekundarnih medijatora zapaljenske reakcije i progresiji inflamatornog odgovora i MODS-a²².

ELEMENTI PROTEKTIVNE VENTILACIONE STRATEGIJE

Prevenција volutraume i barotrume vrši se smanjenjem volumena isporučenog inspiratornog vazduha ("tidal" volumen) a time se smanjuje i inspiratorni plato pritisak IPP^{23,24}.

Manji "tidal" volumen dovodi do smanjenja alveolarne ventilacije, povećanja PaCO₂ i smanjenja Ph. Sve dok respiratorna acidoza ne predje u teži oblik (Ph ispod 7,25), hiperkapnija obično ne uzrokuje veće kliničke probleme, naravno sa izuzimanjem onih bolesnika koji imaju povećan intrakranijalni pritisak. "Tidal" volumen se može smanjiti do 6 ml/kg postupno, pri čemu se porast PaCO₂ za 1mmHg /h obično dobro toleriše do graničnih vrednosti Ph 7,25. Pri ovom postepenom smanjivanju "tidal" volumena i nastankom konsekvativne respiratorne acidoze, aktivira se renalni kompenzatorni mehanizam pri čemu dolazi do retencije bikarbonata tako da ova neutralizacija omogućava dalje postepeno smanjenje "tidal" volumena sve do graničnih dopuštenih vrednosti Ph (permissive hyperkapnia)²⁵⁻²⁸.

Ova strategija u limitiranju IPP smanjenjem tidal volumena, direktno pri primeni volumenom kontrolisane ventilacije ili indirektno pri primeni pritiskom kontrolisane ventilacije, dovodi do smanjenja srednje vrednosti pritiska u vazdušnim putevima. Ovo može dovesti do pada PaO₂ što se može sprečiti zadržavanjem konstantnih vrednosti "tidal" volumena sa povećanjem inspiratornog vremena (inverzna ventilacija) ili frekvence.

Cilj ove strategije je limitacija inspiratornog plato pritiska IPP koji najviše korelira sa transalveolarnim pritiskom i dobro determinišne alveolarnu distenziju. Inspiratorni

plato pritisak od 35 cm H₂O približno odgovara ostvaranju totalnog plućnog kapaciteta u stanjima sa normalnom plućnom komplijansom. Za merenje IPP neophodno je odlaganje ekspiracije tj. inspiratorno zadržavanje (inspiratory hold) čime se postiže izjednačenje pritiska u plućima na kraju inspirijuma^{23,24}.

POZITIVAN PRITISAK NA KRAJU EKSPIRIJUMA

Od kako je pozitivan pritisak na kraju ekspirijuma (PEEP- positive end-expiratory pressure) uveden kao neophodan element u respiratornoj potpori bolesnika sa ARDS-om, izlazile su mnogobrojne publikacije u kojima se preporučivao u različitim vrednostima kao "profilaktični", "super", "minimalni"³⁰. Poznato je da se sa njim može postići otvaranje i održanje otvorenosti atelektatičnih alveola i na taj način poboljšati oksigenacija, ali s obzirom da može dovesti i do negativnih efekata kao što su hiperinflacija i destrukcija zdravih alveola, smanjenje dotoka krvi u desno srce ekstrakardijalnim kompresivnim mehanizmima i dr., neophodno je utvrditi optimalnu vrednost za individualne slučajeve u kojima će imati prevasodno pozitivne efekte. Uslov za primenu je dobra intravaskularna popunjenost jer u stanju deficita dovodi do većeg smanjenja minutnog volumena srca i do pada arterijskog pritiska³¹⁻³⁶.

PEEP ima višestruke efekte kojima se dobija povećanje PaO₂. Otvaranjem atelektatičnih alveola primenom PEEP-a povećava se funkcionalni rezidualni kapacitet i plućna komplijansa, smanjuje edem povećanjem intersticijskog hidrostatskog pritiska, usled čega dolazi do smanjenja daljeg ulaska tečnosti u pluća i redistribucije postojeće u perivaskularni prostor bez smanjenja totalne tečnosti u plućima. Primenom PEEP-a, dobija se ponovo otvaranje prethodno neventilisanih ali perfundovanih vazdušnih prostora čime se redistribuie krvni protok do regija sa malim ili normalnim odnosom ventilacije i perfuzije. Sa većim vrednostima PEEP-a dolazi do smanjenja minutnog volumena krvi zbog porasta intratorakalnog pritiska i ekstrakardijalnih kompresivnih mehanizama. U ovim situacijama, postoji povećanje PaO₂ usled smanjenog dotoka krvi u zone sa šantom ali na ovaj način globalan dotok kiseonika svim tkivima je redukovan, tako da je i samo lečenje neadekvatno³³⁻³⁶.

Da bi se odredila vrednost "idealnog" PEEP-a - PEEPIDEAL koja je individualna vrednost za svakog bolesnika, i u različitim fazama bolesti različita u istog, s obzirom na moguće opisane patofiziološke poremećaje u samim plućima koje mogu biti i udružene, važno je analizirati statičku krivu pritisak-volumen (P/V). Na njoj, donja infleksiona tačka reflektuje kritični pritisak potreban za otvaranje prethodno zatvorenih disajnih puteva i/ ili alveola i terapijske vrednosti PEEP-a (PEEPIDEAL) bi trebalo da korespondiraju sa donjom infleksionom tačkom - PLIP (pulmonary lower inflection point) plus 1-2 cm H₂O. Posle ovog manevra neke alveole mogu ostati zatvorene tako da je za proces daljeg otvaranja alveola tj. alveolarni "recruitment" neophodan plato pritisak na kraju inspirijuma (Pplat) u vrednosti od 30 cmH₂O. Ovaj manevr, tj. visok pritisak na kraju inspirijuma usvojen kao

"recruitment" manevr kojim se potpuno otvaraju atelektatične alveole³⁷. U eksperimentalnim studijama pokazano je da PLIP dovodi do otvaranja alveola, otvarajući periferne vazdušne puteve, bez direktnog uticaja na same alveole. Ove studije su pokazale da je kritični pritisak zatvaranja perifernih disajnih puteva mnogo manji od pritiska otvaranja tako da je za održavanje otvorenih disajnih puteva važnije ogledavanje i merenje statičke deflacione od inflacione V-P krive³⁶.

Pozitivan pritisak na kraju ekspirijuma tj. PEEP ima velikog uticaja i na smanjenje tzv. unutrašnjeg ili auto PEEP-a (PEEPi) koji ima regionalnu distribuciju u plućima bolesnika sa ARDS-om što limitira ekspiratorni protok vazduha. Treba naglasiti da je u kliničkoj praksi teško precizno oceniti statičku V-P krivu pluća kao izolovani deo V-P krive u kojoj su sadržane i druge komponente koje utiču na elastancu pluća u kritično obolelih (oštećenost zida grudnog koša, pleuralni izlivi, povećan intra-abdominalni pritisak zbog pareze creva i dr.). S obzirom na ove tehničke poteškoće ima podataka o mogućoj dobroj titraciji PEEP-a u odnosu na torakopulmonalnu komplijansu tj. zadovoljavajuća vrednost je ona koja daje najveću komplijansu kojom se održava otvorenost alveola³⁷⁻⁴⁰.

PREPORUKE ZA PRIMENU PROTEKTIVNE VENTILACIONE STRATEGIJE

U poslednjoj deceniji obavljeno je nekoliko multicentričnih randomiziranih proba u cilju ispitivanja efekata limitiranog inspiratornog pritiska modulacijom tj. smanjenjem udarnog respiratornog volumena ("tidal" volumen - TV)^{23,24,28,41}. Ove studije su pokazale različite rezultate zbog moguće razlike u pritisacima u disajnim putevima među bolesnicima testirane i kontrolne grupe^{42,43}. Najveća klinička proba sa strategijom volumen - presorne limitacije mehanički ventiliranih bolesnika je pokazala statistički značajno smanjenje mortaliteta (9%) ovih bolesnika⁴⁴. Na osnovu ovoga, u vodi u za lečenje bolesnika u u stanju sepse i septičkog šoka formiranog od strane vodećih eksperata u oblasti lečenja kritično obolelih objavljene su sledeće preporuke za lečenje bolesnika u stanju ALI-ARDS-a⁴⁵:

1. Veliki udarni disajni volumen (tidal volume - TV) je u stanjima ALI-ARDS-a praćen visokim plato pritiskom i treba ga izbeći. Uobičajeni volumen - 12 ml/kg očekivane telesne težine (OTT) treba redukovati u toku 1-2 sata do malog TV (6 ml/kg OTT) sa ciljem održavanja IPP 30cm H₂O.

Očekivana Telesna Težina (OTT)

muškarci = $50 + 0.91 (\text{visina u cm} - 152.4)$

žene = $45.5 + 0.91 (\text{visina u cm} - 152.4)$

2. Blaga hiperkapnija (dozvoljeno povećanje pritiska ugljen - dioksida u arterijskoj krvi - PaCO₂) može se tolerisati u cilju minimizacije IPP i TV sa izuzetkom bolesnika sa već postojećom metaboličkom acidozom kao i onih sa povećanim intrakranijalnim pritiskom. Borkarbonati se mogu primeniti samo u selektivnim slučajevima kako bi se olakšala primena dozvoljene hiperkapnije^{44,46}.

3. Povećanje PEEP-a u ALI- ARDS-u odraza plućne jedinice u otvorenom stanju i uključuje ih u proces razmene gasova što vodi povećanju PaO₂. Može se aplikovati preko endotrahealnog tubusa ili maske (NIV-neinvazivna ventilacija).

4. Nekolicinom kliničkih proba ispitivani su efekti pron pozicije u mehanički ventilisanih bolesnika sa ARDS-om u kojih je mata analizom uočen pozitivan efekt u grupi sa najtežim oblikom hipoksemije tj. najmanjim odnosom PaO₂/FiO₂⁴⁷⁻⁴⁹. Preporučuje se u ovakvim stanjima u bolesnika koji nemaju kontraindikaciju za ovakvo pozicioniranje i tada uz neophodan oprez od mogućih komplikacija npr. ekstubacije i dislokacije centralnog venskog katetera⁴⁵.

SUMMARY

PROTECTIVE - VENTILATION STRATEGY IN THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) contribute to progressive hypoxemia in critically ill patients. It has been proved that conventional mechanical ventilation with physiological respiratory volume contributes to further lung damage. In this respect, application of protective ventilatory strategy – pulmonary ventilation with limited volume and pressure can avoid mentioned consequences.

The aim of this paper is to discuss mechanisms by which elements contained in protective mechanical ventilation of patients with ALI/ARDS prevent further progressive lung injury, to argue the effects of positive end – expiratory pressure and present instructions for its application.

Key words: acute respiratory distress syndrome, protective- ventilation strategy

BIBLIOGRAFIJA

1. Baue AE, Faist E, Fry DE (eds.). Multiple Organ Failure. Pathophysiology, Prevention and Therapy. Springer-Verlag, New York, 2000.

2. Meakins JL. Surgical Infections. Diagnosis and Treatment. Scientific American, New York, 1994.

3. ACCP Consensus Conference. Mechanical ventilation. Chest 1993; 104:1833-59.

4. Bernard GR, Artigas A, Brigham K. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:818-24.

5. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342:1301-8.

6. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003; 348:138-50.

7. Ausbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 319-23.

8. Rocker GM. Acute respiratory distress syndrome. Different syndromes, different therapies? Crit Care Med 2001;29:210-1.

9. Pelosi P, Gattinoni L. Acute respiratory distress syndrome of pulmonary and extrapulmonary origin: fancy or reality? Intensive Care Med 2001; 58:503-9.

10. Wong HR. ARDS: the future. Crit Care Clin 2002;18:177.

11. Pelosi P, Cardrigher P, Bottino N et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:872-80.

12. Albertine KH. Histopathology of pulmonary oedema and the acute respiratory distress syndrome Dekker, New York, 1998; 116:37-83.

13. Hoelz C, Negri EM, Lichtenfels AJCF, et al. Morphometric differences in pulmonary lesions in primary and secondary ARDS. Pathol Res Pract 2001;197:521-530.

14. Van der Kloot T, Blanch L, Youghblood M et al. Recruitment manoeuvres in three experimental models of acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:1485-94.

15. Grasso S, Maxcia L, Del Turco M et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. Anesthesiology 2002; 96:795-802.

16. Thomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 2000; 21:435-466.

17. Nash G, Blennershassett JB, Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. N Engl J Med 1967;276:368-374.

18. Santos Ch, Ferrer M, Rocca J et al. Pulmonary gas exchange response to oxygen breathing in acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:26-31.

19. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. Proc Assoc Am Physicians 1998; 110:482-488.

20. International consensus conferences in intensive care medicine. Ventilator associated lung injury. Intensive Care Med 1999;25:1444-1452.

21. Putensen C, Wrigge H. Ventilator-associated systemic inflammation in acute lung injury. Intensive Care Med 2000; 26:1411-1413.

22. Ranieri VM, Sutter 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.

23. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure and Volume-limited Ventilation Strategy Group. N Engl J Med 1998;338:355-61.

24. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E. et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The multicenter trial group on tidal volume reduction in ARDS. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:1831-38.

25. Richard JC, Brochard L, Breton L, et al. Influence of respiratory rate on gas trapping during low volume ventilation of patients with acute lung injury. Intensive Care Med 2002; 28:1078-83.

26. Roupie E, Dambrosio M, Sevillo G, et al. Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:121-8.
27. de Durante G, del Turco M, Rustichini L, et al. ARDS Net lower tidal volume ventilatory strategy may generate intrinsic positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1271-4.
28. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347-54.
29. Lundin S, Mang H, Smithies M, et al. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. *Intensive Care Med* 1999; 25:911-919.
30. Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD, et al. Optimum end - expiratory pressure in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1975; 292:284-289.
31. Rouby JJ, Lu Q, Goldstein I. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1182-6.
32. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, et al. Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 1972; 51:2315-23.
33. Rossi A, Santos C, Roca J, et al. Effects of PEEP on V/Q mismatching in ventilated patients with chronic air-flow obstruction. 1994; 149:1077-84.
34. Koutsoukou A, Bekos V, Sotiropoulou B, et al. Effects of PEEP on gas exchange and expiratory flow limitation in ARDS. *Crit Care Med* 2002; 30:1941-9.
35. Puybasset L, Muller JC, Cluzel P, et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. 3. Consequences on the effects of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med* 2000; 26:1215-27.
36. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:131-40.
37. Maggiore SM, Jonson B, Richard JC, et al. Alveolar derecruitment at decremental positive end-expiratory pressure levels in acute lung injury. Comparison with the lower inflection point, oxygenation, and compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:795-801.
38. Mergoni M, Volpi A, Bricchi C, Rossi A. Lower inflection point and recruitment with PEEP in ventilated patients with acute respiratory failure. *J Appl Physiol* 2001; 91:441-50.
39. Richard JC, Brochard L, Vandelet P, et al. Respective effects of end-expiratory and end-inspiratory pressures on alveolar recruitment in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31:89-92.
40. Rossi A, Godfried SB, Zichi L, et al. Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation. *Am J Respir Dis* 1985; 131:672-677.
41. 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; 27:1492-8.
42. Brower RG, Fessler HE. Mechanical ventilation in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2000; 21:491-510.
43. Eichacker PQ, Gensterberger EP, Banks SM, et al. Meta analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1510-14.
44. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8.
45. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858-73.
46. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, et al. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low- volume, pressure limited ventilation with permissive hypercapnia: A prospective study. *Crit Care Med* 1994; 22:1568-78.
47. Chate G, Sab JM, Dubois JM, et al. Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 473-78.
48. Stocker R, Neff T, Stein S, et al. Prone positioning and low - volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997; 111: 1008-17.
49. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 568-73.