

L. Gattinoni
A. Pesenti

Il concetto di “baby lung”

Ricevuto il 2 Marzo 2005
Accettato il 15 Marzo 2005
Pubblicato online il 6 Aprile 2005
© Springer-Verlag 2005

L. Gattinoni (✉)
Istituto di Anestesia e Rianimazione
Fondazione IRCCS
Ospedale Maggiore Policlinico,
Mangiagalli, Regina Elena di Milano
Università degli Studi
Via Francesco Sforza 35, 20122 Milano
Italia
e-mail: gattinon@policlinico.mi.it
Tel.: +39(02)55033232 ext 3231
Fax: + 39(02)55033230

A. Pesenti
Dipartimento di Medicina Perioperatoria e
Terapia Intensiva, A.O. Ospedale S. Gerardo
Monza
Università degli Studi,
Milano-Bicocca, Italia

Riassunto Background: Il concetto di “baby lung” deriva dalle immagini ottenute con la tomografia assiale computerizzata che dimostrano che, nella maggior parte dei pazienti con danno polmonare acuto/sindrome da distress respiratorio, il tessuto normalmente aerato ha le dimensioni del polmone di un bambino di 5-6 anni (300-500 g di tessuto aerato). **Discussione:** la compliance del sistema respiratorio si correla in maniera lineare alle dimensioni del “baby lung”, suggerendo che il polmone, nella sindrome da distress respiratorio acuto, non sia rigido ma bensì piccolo e abbia un’elasticità intrinseca in sostanza normale. Inizialmente pensavamo che il “baby lung” fosse una struttura anatomica distinta situata nelle regioni non declivi del polmone. La redistribuzione delle densità che si osserva nella posizione prona ha però dimostrato che il “baby

lung” è un concetto funzionale e non anatomico. Questo concetto fornisce il razionale per un “trattamento gentile del polmone” e fornisce inoltre la spiegazione dei concetti di baro- e volotrauma. **Conclusioni:** dal punto di vista fisiologico il “baby lung” aiuta a comprendere la patogenesi del danno polmonare indotto da ventilatore. In questo contesto, infatti, ciò che appare pericoloso non è il rapporto V_T/kg , ma il rapporto $V_T/$ “baby lung”. Il messaggio pratico è semplice e diretto: più piccolo è il “baby lung”, maggiore è la potenziale pericolosità della ventilazione meccanica.

Parole chiave Sindrome da distress respiratorio acuto · Baby lung · Baro/volotrauma · Ventilazione meccanica · Compliance del sistema respiratorio · Danno polmonare indotto da ventilatore

Introduzione

La sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) è stata inizialmente descritta nel 1967 [1]. Varrebbe la pena rileggere il lavoro originale perché descrive in maniera chiara la fisiopatologia di tale sindrome e ne discute i problemi di trattamento che ancora oggi sono oggetto di dibattito scientifico. I 12 pazienti descritti in quel lavoro presentavano ARDS di origine polmonare ed extrapolmonare, alcuni con sovraccarico idrico e shock. La pressione positiva di fine espirazione (PEEP) fu utilizzata per cinque di loro (tre i sopravvissuti) mentre i rimanenti sette furono trattati con zero di pressione positiva a fine espirazione (ZEEP) (due i sopravvissuti). La compliance del sistema respiratorio dei pazienti studiati va-

riava da un minimo di 5 ml/cmH₂O ad un massimo di 16 ml/cm H₂O, tutti erano ipossiemicici e la PCO₂ variava da 22 a 69 mmHg. Il riscontro autoptico evidenziò polmoni pesanti (peso medio di 2110 g) e l’esame microscopico la presenza di aree alveolari atelettasiche, di emorragia, di edema interstiziale e alveolare e capillari dilatati e congesti. La PEEP era descritta come una “manovra per guadagnare tempo” perché preveniva il collasso alveolare a fine espirazione.

Come rientra il “baby lung” in questo contesto? Il concetto è stato introdotto negli anni ’80 [2] ma prima di discuterlo è necessaria una breve descrizione della fisiopatologia e del trattamento dell’ARDS. Alcuni concetti “nuovi” non sono altro che riscoperte. Spesso mentre la nuova conoscenza avanza, quella vecchia viene abbandonata o dimenticata.

Dagli anni '70 alla metà degli anni '80

Per poter comprendere il progresso della ricerca in questo periodo è importante capire che l'obiettivo ultimo e indiscutibile nei pazienti con ARDS era quello di mantenere normali valori di PCO_2 e PO_2 . Il mantenimento di valori di PCO_2 normali non era un problema perché era abituale utilizzare alte pressioni e ad elevati volumi di ventilazione, con volumi correnti (V_T) anche superiori ai 20 ml/kg. In effetti, i volumi raccomandati erano di 12-15 ml/kg [3]. Le più comuni complicanze erano l'insorgenza di pneumotorace e l'iperinflazione polmonare, chiamati genericamente barotrauma [4, 5]. La manovra cardine per migliorare la PaO_2 , dopo i lavori di Ashbaugh e coll. [1], era quella di applicare la PEEP. Per studiare il meccanismo con la quale funzionava Falke e coll. [6] provarono l'effetto dell'aumento della PEEP da 0 a 15 cmH_2O in dieci pazienti con ARDS. La PEEP migliorava la PaO_2 in maniera lineare ed il meccanismo principale era la prevenzione del collasso alveolare tele-espriatorio e/o della chiusura delle vie aeree. Quello studio dimostrò una riduzione della compliance polmonare in presenza di PEEP elevate e risposte emodinamiche variabili perché la gettata cardiaca in alcuni pazienti aumentava mentre in altri diminuiva. È importante sottolineare che a quei tempi la massima preoccupazione rispetto la PEEP riguardava il possibile risentimento emodinamico causato dall'aumento della pressione intratoracica.

Nel 1975 Suter e coll. [7] pubblicarono il loro studio sulla "PEEP ottimale". Per la prima volta la relazione tra meccanica respiratoria ed emodinamica fu studiata in maniera strutturata. Si definiva PEEP ottimale non quella necessaria ad ottenere la PaO_2 migliore ma quella associata al miglior trasporto di ossigeno (gettata cardiaca x contenuto di ossigeno). Gli autori scoprirono che questa si correlava con la miglior compliance del sistema respiratorio. L'ipotesi, provata con successo, come affermato esplicitamente dagli autori, era che il miglioramento della compliance indicasse che il reclutamento prevaleva sulla sovradistensione alveolare.

Purtroppo non è possibile citare tutti gli studi successivi su questo argomento ma secondo noi quelli che hanno introdotto una nuova visione del problema sono stati quelli di Lemaire e coll. [8] e di Kirby e coll. [9]. Lemaire e coll. [8] suggerirono che la "PEEP minima" necessaria a mantenere il polmone aperto era 2 cmH_2O superiore al punto di flesso inferiore sul braccio inspiratorio della curva pressione/volume [8]. Dalla parte opposta dello spettro invece Kirby e coll. [9] proponevano il concetto di "super PEEP", definito come la pressione che riduceva al massimo lo shunt (fino al 20% a 20 torr) [9]. Per molti anni partendo dalla metà degli anni '70 il quadro generale può essere così descritto: i polmoni con ARDS erano visti come omogeneamente pesanti e rigidi. Per ottenere una normale PCO_2 bisognava ventilare con volumi e pressioni elevati e per assicurare una normale ossigenazione erano necessari alti livelli di FiO_2 e di PEEP, anche se non erano ben definiti i criteri per impostare la PEEP. In quei tempi la complicanza più temuta era il baro-

trauma e la maggior preoccupazione riguardava l'alterazione emodinamica dovuta alla PEEP e alle alte FiO_2 .

Hill e coll. [10] aprirono una nuova prospettiva descrivendo l'efficace trattamento di un giovane paziente traumatizzato con ossigenazione extracorporea a lungo termine mediante polmone artificiale a membrana. Questo condusse il National Institute of Health degli Stati Uniti a sponsorizzare il primo studio randomizzato multicentrico sull'ARDS [11]: 42 pazienti furono randomizzati a ricevere ossigenazione extra-corporea (ECMO) e 48 le cure convenzionali. La mortalità globale in entrambi i gruppi fu maggiore del 90%. Per evidenziare il pensiero di quel tempo vale la pena notare che entrambi i gruppi erano trattati con ventilazione ad alti volumi/pressioni, e che l'unica differenza era una FiO_2 inferiore nel gruppo trattato con ossigenazione extracorporea.

Circa nello stesso periodo, dopo lavori estensivi sperimentali che dimostravano che era possibile controllare la respirazione con la rimozione extra-corporea di CO_2 [12-14] iniziammo a trattare i pazienti con ARDS grave con questa tecnica [15]. Lo scopo era quello di "mettere a riposo" il polmone evitando ventilazione ad alte pressioni/volumi [16]. Con questa tecnica si poté dissociare la rimozione della CO_2 dall'ossigenazione; la prima fu raggiunta attraverso un by-pass veno-venoso extra-corporeo a basso flusso con polmone a membrana, e la seconda con l'ossigenazione apneica dei polmoni naturali che venivano mantenuti praticamente immobili, ventilati esclusivamente con 3-5 atti/minuto. In quel periodo non vi era razionale scientifico per il "riposo del polmone" se si eccettuava l'osservazione clinica di danno traumatico grave indotto dalla ventilazione ad alte pressioni/volumi. Con la rimozione extra-corporea di CO_2 l'obiettivo ideale da raggiungere (come nei primi anni '70) erano normali valori di PCO_2 e PO_2 .

Metà degli anni '80: il concetto di "baby lung"

Sorprendentemente i primi riscontri con la tomografia computerizzata (CT) apparvero solamente alla metà degli anni 80 [17-19]. La CT cambiò la nostra visione dell'ARDS in maniera drammatica [20]. Ciò che era abitualmente considerato un "polmone omogeneo", come dimostrato dalla radiografia antero-posteriore, appariva non omogeneo alla CT, con densità concentrate maggiormente nelle regioni più declivi (Fig. 1). Quando iniziammo la valutazione quantitativa delle immagini CT che misura le quantità di polmone normalmente/scarsamente aerato, sovradisteso e non aerato, scoprimmo che, nell'ARDS grave, la quantità di tessuto normalmente aerato misurato a fine espirazione era di 200-500 g, cioè equivalente al tessuto normalmente aerato di un bambino sano di 5-6 anni. Da questo risultato è derivato il concetto di "baby lung" che è una conseguenza dell'esame della CT [2]. Come ci si aspettava la quantità di tessuto non aerato si correlava al grado di ipossiemia, alla frazione di

Fig. 1 Radiografia del torace in proiezione antero-posteriore (*destra*) e CT – apice ilo e base – (*sinistra*) in ARDS da sepsi scattata con 5 cmH₂O di pressione di fine espirazione. La radiografia del torace dimostra un'opacizzazione a vetro smerigliato che risparmia il campo superiore del polmone destro. La CT mostra una malattia non omogenea e entrambi i gradienti cranio-caudali e sterno-vertebrali. (Da Gattinoni e coll. [20])

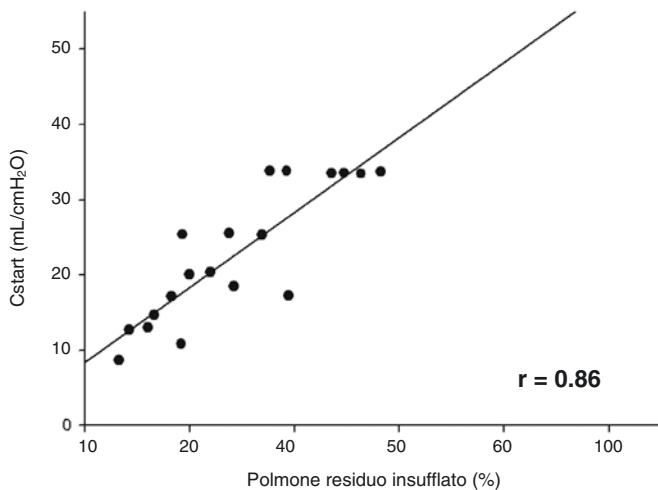
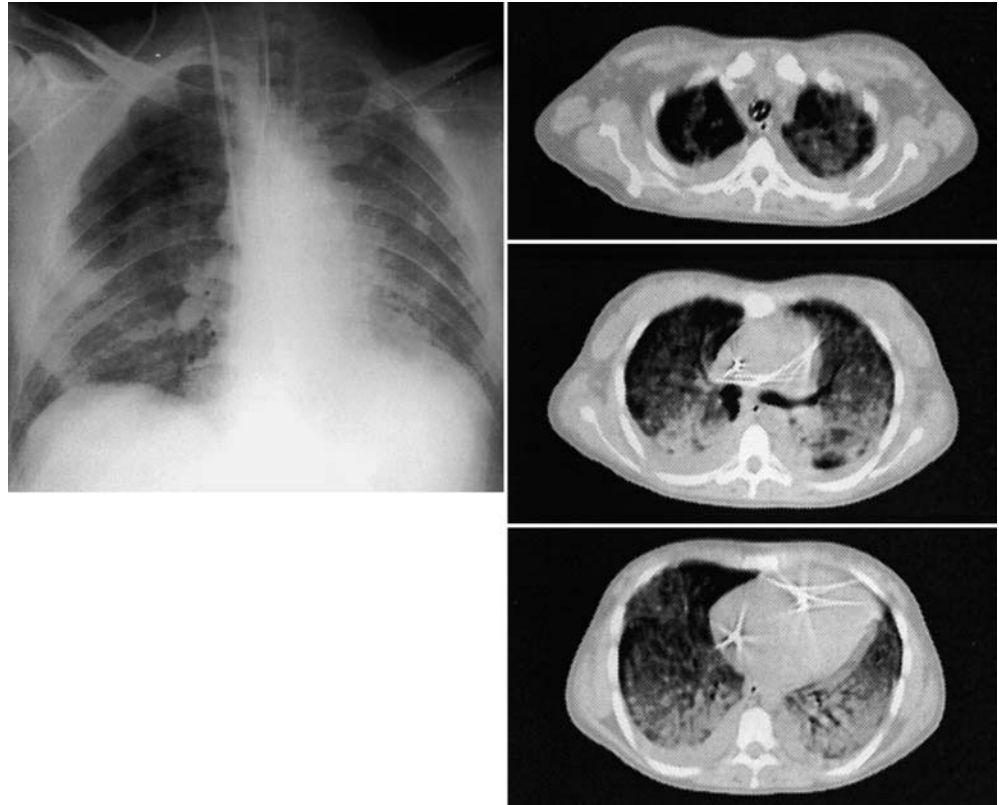


Fig. 2 Compliance di partenza (*Cstart*) in funzione del polmone residuo insufflato espresso come percentuale del normale volume polmonare atteso. (Da Gattinoni e coll. [22])

shunt e all'ipertensione polmonare. Ciò che era assolutamente nuovo era la scoperta che la compliance respiratoria si correlava bene solamente alla quantità di tessuto normalmente aerato e non alla quantità di tessuto non aerato [21].

In altre parole sembra che la compliance “misuri” la dimensione del “baby lung” [22] (Fig. 2). Quindi scoprimmo che il polmone con ARDS non è rigido, ma piccolo, e che l'elasticità del polmone residuo è pressapoco normale come dimostrato dalla compliance tessutale specifica (compliance/tessuto normalmente aerato) [22, 23]. Quando elaborammo questi concetti pensavamo che il “baby lung” fosse una struttura anatomica sana, situata nelle parti non declivi del polmone. Questo modello ci aiutò a comprendere il disastro che si osserva durante la ventilazione meccanica ad alti volumi e pressioni. Era facilmente comprensibile che ventilare il polmone di un bambino sano con, per esempio, 1000 ml di volume corrente l'avrebbe distrutto. La relazione tra grandezza del baby-lung e compliance spiegò come, in una popolazione abbastanza ampia di pazienti con ARDS con alterazioni dello scambio gassoso simili (inviati al nostro ospedale per supporto extra-corporeo), solamente i pazienti con una compliance inferiore a 20 ml/cmH₂O (con un “baby lung” approssimativamente del 20% del volume originale) effettivamente ricevevano assistenza extra-corporea mentre gli altri con scambi gassosi simili ma miglior compliance, poterono essere trattati con metodi alternativi [16]. Inoltre, il concetto di “baby lung” andava d'accordo con il concetto di volotrauma (stiramento del “baby lung”) introdotto da Dreyfuss e coll. [24]. Questo aiutò ad istituire una base solida e razionale per provare ad ottenere il “riposo polmonare”.

Fine Espirazione

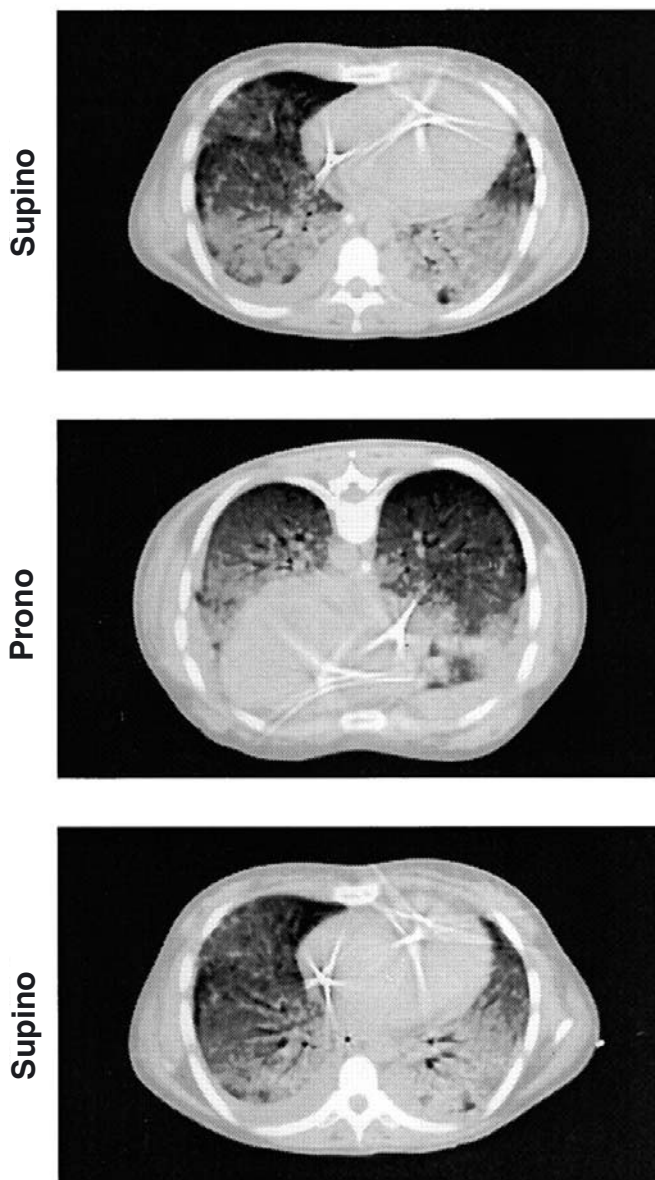


Fig. 3 CT da polmone con ARDS in posizione supina (*superiore*), prona (*a metà*), e dopo ritorno in posizione supina (*inferiore*). Le immagini sono state scattate con 10 cmH₂O di pressione positiva a fine espirazione. Da notare come le densità dipendenti dalla gravità si spostino da dorsale a ventrale nel giro di pochi minuti quando il paziente viene posizionato prono. (Da Gattinoni e coll. [20])

Non appena compreso che il “baby lung” era localizzato principalmente nelle zone non declivi del polmone, iniziammo ad usare la posizione prona. Lo scopo era quello di migliorare l’ossigenazione aumentando la perfusione del “baby lung” anatomico che ci si aspettava diventare declive nella posizione prona. In realtà l’ossigenazione migliorava nella maggior parte dei pazienti. Quando però esaminammo le immagini CT in posizione prona per confermare la nostra

teoria [25], scoprimmo che le densità erano ridistribuite nella parte declive del polmone [26], demolendo la nozione del “baby lung” come struttura anatomica discreta e sana (Fig. 3).

Da “baby lung” al “polmone a spugna”

Per capire i meccanismi della redistribuzione delle densità polmonari nella posizione prona abbiamo applicato l’analisi regionale studiando la composizione del polmone lungo l’asse sterno-vertebrale [26, 27]. I risultati maggiori possono essere riassunti come segue: nell’ARDS tutto il parenchima polmonare è coinvolto nel processo morboso e l’edema è omogeneamente distribuito dallo sterno alle vertebre, cioè non secondo gravità come osservato prima [28, 29] e dopo [30, 31] in vivo ed in animali da esperimento. L’aumento del peso polmonare, dovuto all’edema accumulato, aumenta le pressioni idrostatiche trasmesse in tutto il polmone, che noi abbiamo chiamato pressione super-imposta. Di conseguenza il gas nelle regioni declivi del polmone è “spremuta” dal peso del parenchima polmonare sovrastante (Fig. 4). Le densità nelle regioni declivi del polmone sono, infatti, dovute non ad un aumento della quantità di edema ma a una perdita di gas alveolari come risultato delle forze gravitazionali, incluso il peso del cuore, che comprimono [32, 33].

Questo modello che Bone [34] chiamò “polmone a spugna” rende conto, anche se non completamente, della redistribuzione delle densità del polmone nella posizione prona: la pressione idrostatica è capovolta e sono compresse le regioni ventrali al posto di quelle dorsali [35]. Il polmone a spugna spiega anche parzialmente i meccanismi della PEEP: per mantenere aperte le regioni più declivi del polmone la PEEP deve essere superiore alla pressione superimposta [23]. Sfortunatamente questo porta inevitabilmente a sovraddensazione delle regioni del polmone con minor pressione superimposta (Fig. 4). Che la pressione superimposta sia la maggiore causa del collasso è stato compreso dagli studi sull’uomo precedentemente citati e poi confermato direttamente da studi sperimentali sugli animali [36, 38]. Nel contesto di “polmone a spugna” se considerato da un punto di vista funzionale e non anatomico il concetto di “baby-lung” ha ancora un valore. In senso lato il concetto di “baby-lung” può essere applicato ad ogni tipo di ARDS perché tutti i pazienti hanno una ridotta quantità di tessuto normalmente aerato.

Il modello di “polmone a spugna” comunque implica differenti considerazioni. Si assume che l’edema sia omogeneamente distribuito nel parenchima polmonare. Questo è probabile quando lo stimolo nocivo che determina l’ARDS origina dal sangue e in altre parole quando tutto il parenchima polmonare è esposto come nell’ARDS extra-polmonare. Il quadro potrebbe essere differente quando lo stimolo nocivo venga dalle vie aeree e la distribuzione potrebbe essere quindi non omogenea, come nell’ARDS polmonare [39, 40]. Per questo sono ancora necessarie conferme anche

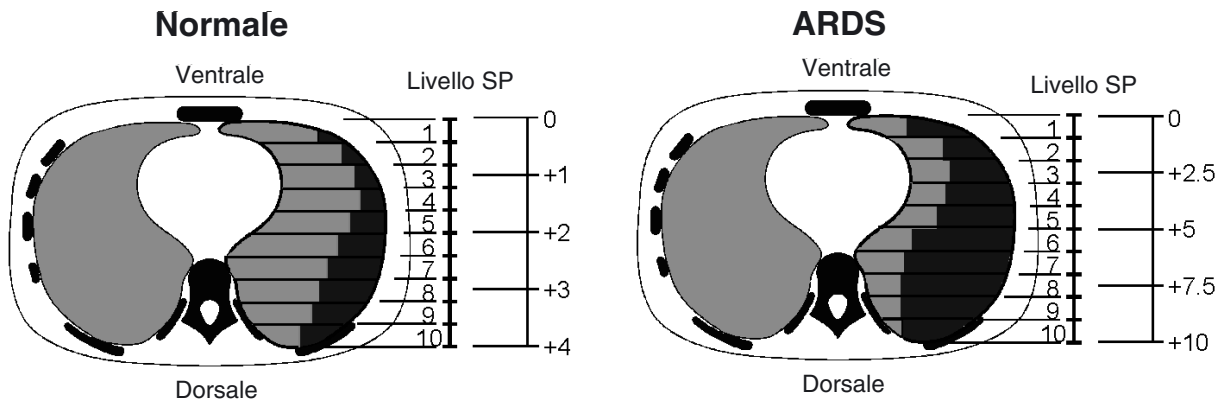


Fig. 4 Rappresentazione schematica del modello a spugna. Nell'ARDS il "tessuto", probabilmente edema in fase precoce, è quasi duplicato ad ogni livello polmonare se comparato con polmone normale, indicando la distribuzione non gravitazionale dell'edema. L'aumento della massa, comunque, determina un aumento della pressione superimposta (*SP*; cmH₂O), che in cambio conduce ad una "spremitura del gas" nelle regioni più declivi del polmone. La pressione superimposta è espressa in cmH₂O. (I valori sono ottenuti da Pelosi e coll. [27])

se si sono riscontrate differenze tra le immagini CT nell'ARDS polmonare ed extra-polmonare [41, 42].

Il "baby-lung" a fine inspirazione

Con lo studio della fase di fine inspirazione e non solo di quella di fine espirazione, sono state ottenute nuove informazioni e il modello ha potuto essere ulteriormente rifinito. Abbiamo riscontrato che durante l'inspirazione è reclutata parte del polmone [43]. Questo è stato dimostrato nell'uomo e negli animali da esperimento sia con [36, 44] che senza [45] CT. Questi risultati suggeriscono il seguente schema (Fig 5): le pressioni d'apertura sono ampiamente e normalmente distribuite all'interno del parenchima polmonare, sia nell'uomo che negli animali da esperimento, quando le pressioni nelle vie aeree sono tra 20 e 25 cmH₂O. Alcune regioni, comunque, abitualmente le più declivi, potrebbero richiedere pressioni di apertura fino a 45 cmH₂O. Ne segue che durante l'inspirazione nuovo tessuto si apre continuamente fino alla pressione di plateau. Naturalmente se la pressione di plateau è limitata, diciamo, a 25 cmH₂O, il tessuto collassato con una pressione di apertura superiore resta chiuso lungo tutto il ciclo respiratorio. A fine espirazione la PEEP, se adeguata, può mantenere aperte le regioni del polmone che sono già state aperte alla pressione di plateau [36, 44]. L'esame CT a fine inspirazione ha infatti chiaramente focalizzato la relazione tra le pressioni di fine espirazione e fine inspirazione che potrebbe essere rilevante e che è discussa in seguito, nel contesto della strategia di protezione polmonare. Durante l'inspirazione il "baby-lung" aumenta il suo stesso parenchima tramite il tessuto appena reclutato fino alla pressione di plateau inspiratoria. Questo complica la comprensione della curva pressione/volume. Infatti la quantità di tessuto studiato tra fine espirazione e fine inspirazione nell'ARDS non è lo stesso come avviene nel

polmone normale che semplicemente si gonfia. Nell'ARDS durante l'inspirazione il "baby-lung" guadagna sia tessuto che gas e la curva volume di gas/pressione è simile alla curva reclutamento/pressione [20].

Il "baby lung" e la strategia protettiva polmonare: il cambiamento degli obiettivi

Come discusso in precedenza il concetto di "baby lung" giustificava pienamente il riposo polmonare. Con la rimozione extra-corporea di CO₂ siamo stati in grado di ottenere il completo riposo polmonare, ma al prezzo degli effetti collaterali della circolazione extra-corporea (principalmente sanguinamento). Negli anni '90 Hickling e coll. [46] introdussero la ventilazione a bassi V_T per "far riposare il polmone". Questa tecnica chiamata "ipercapnia permissiva" per sottolineare il prezzo pagato per il riposo del polmone, è stata utilizzata con successo in pazienti asmatici [47]. La nostra opinione è, comunque, che *la vera "rivoluzione" non sia stato l'utilizzo di bassi volumi correnti, ma la variazione degli obiettivi*. Per circa vent'anni lo scopo è stato quello di ottenere uno scambio gassoso normale, ma dagli anni '90 l'obiettivo accettato è diventato il trattamento più gentile del polmone mantenendo un'adeguata ossigenazione e accettando un'alta PCO₂ [48].

"Baby lung" e "VILI"

Basi anatomiche e fisiologiche del danno polmonare indotto da ventilatore

Abbiamo recentemente rivisto i fattori fisici e biologici che scatenano il danno polmonare indotto da ventilatore (VILI) [49]. Li discutiamo ora in relazione al "baby lung". Lo sche-

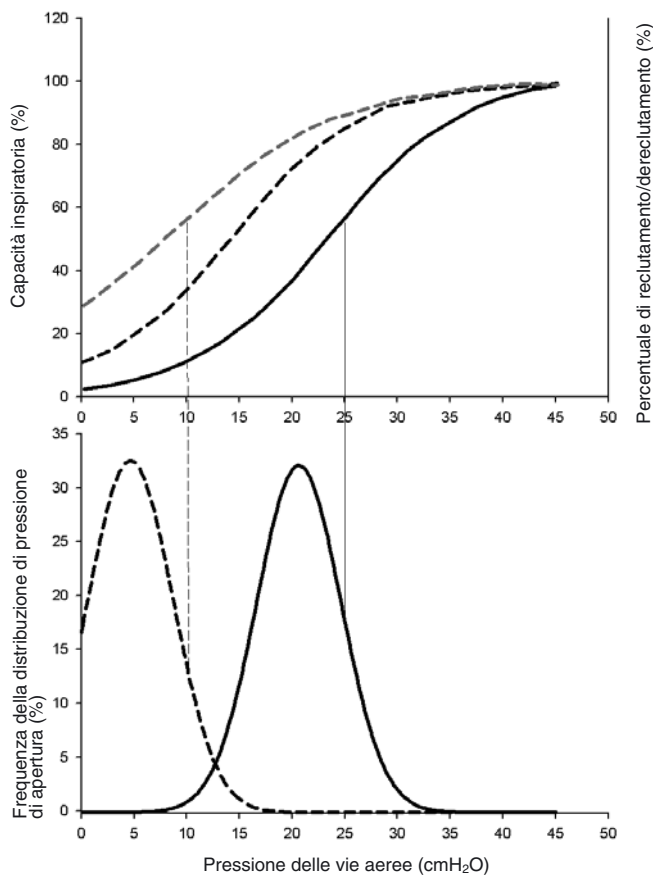


Fig. 5 In alto Percentuale della capacità inspiratoria (linea nera; linea nera continua come percentuale del reclutamento) e percentuale del dereclutamento (linea tratteggiata grigia) come funzione della pressione delle vie aeree. In basso Frequenza delle distribuzioni delle pressioni di apertura come funzione della pressione delle vie aeree (linea tratteggiata). Linee verticali esempio di pressioni delle vie aeree utilizzate durante la ventilazione meccanica, pressione di plateau 25 cmH₂O (linea continua) e PEEP 10 cmH₂O (linea tratteggiata) a 25 cmH₂O di pressione nelle vie aeree, 60% circa capacità inspiratoria, 40% di unità polmonari ancora chiuse. A circa 10 cmH₂O di PEEP circa il 35% è sottoposto a cicli di apertura e chiusura. (Dati da Crotti e coll. [44])

letro fibroso del polmone è la struttura che sopporta le forze che sono applicate dalla ventilazione meccanica. Lo scheletro consiste in due sistemi di fibre: un sistema assiale che è ancorato all'ilo e corre lungo le diramazioni delle vie aeree fino ai dotti alveolari, e un sistema periferico che è ancorato alla pleura viscerale che corre in maniera centripeta all'interno del polmone verso gli acini. I due sistemi sono legati a livello degli alveoli e formano un continuum, lo scheletro polmonare [50]. Le unità anatomiche del sistema sono l'elastina estensibile e il collagene inestensibile che nella posizione di riposo del polmone è "ripiegato" (Fig. 6, riquadro a sinistra). Le cellule del polmone (epiteliali ed endoteliali) non subiscono direttamente la forza ma sono ancorate (attraverso le integrine) allo scheletro fibroso e devono aggiustare la loro forma quando lo scheletro è disteso. Il limite di

distensione è naturalmente dettato dalle fibre di collagene che sono inestensibili e che lavorano come un sistema di "blocco". Quando le fibre sono completamente distese, i polmoni raggiungono il loro volume massimo (capacità polmonare totale) e l'ulteriore allungamento è prevenuto (Fig. 6, riquadro destro). Questo è vero sia per l'intero polmone sia per le diverse regioni polmonari, che hanno la propria "capacità regionale massima totale".

Quando è applicata una forza dal ventilatore, le fibre dello scheletro polmonare sviluppano una tensione interna (riarrangiamento spaziale molecolare), uguale ma opposta alla pressione applicata. La pressione applicata non è la pressione delle vie aeree ma la pressione transpolmonare (PL) cioè la pressione delle vie aeree meno la pressione pleurica. La tensione delle fibre è chiamata stress [tensione che si sviluppa all'interno di una struttura quando ad essa venga applicata una forza; la tensione è uguale alla forza applicata con segno contrario]. In una struttura elastica come quella dello scheletro polmonare, lo stress si associa all'allungamento (ΔL) delle fibre dalla loro posizione di riposo (L_0) e questo è chiamato "strain" [allungamento che subisce una struttura all'applicazione di una forza ($\Delta L/L_0$)]. Stress e strain sono in realtà le due facce della stessa moneta, e sono legate come segue: $stress = K \times strain$, dove K è il modulo di Young per il materiale [51].

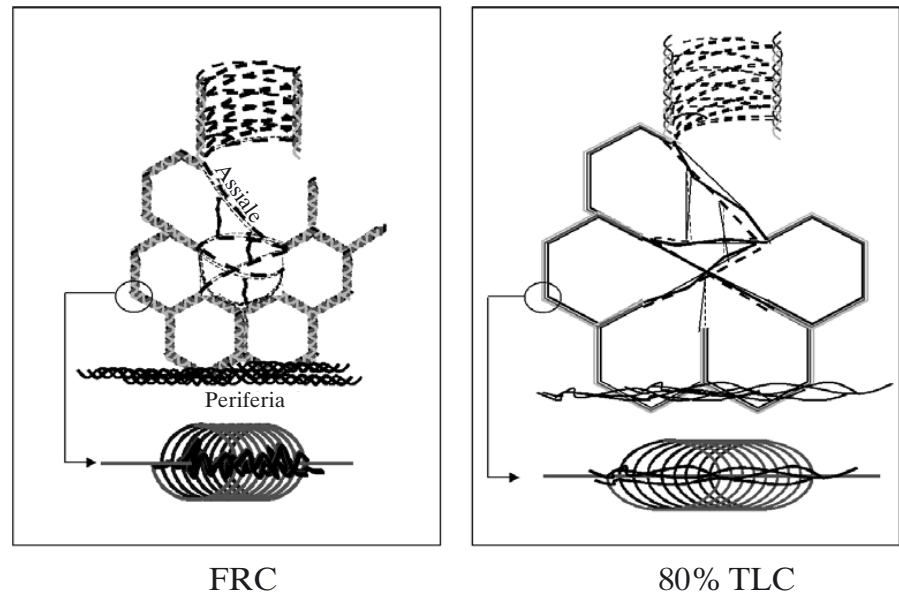
Se lo stress eccede le proprietà tensorie delle fibre collagene fino a "stress di rottura" il polmone è sottoposto al classico "barotrauma". Quando lo strain, senza raggiungere livelli di rottura fisica, non è fisiologico (volotrauma), i macrofagi, le cellule epiteliali ed endoteliali ancorate allo scheletro polmonare sono stirati in maniera anomala [52-57]. I meccanoettori sono attivati [58-60], vengono prodotte citochine [61-63] e si sviluppa infiammazione conclamata [64].

Stress e strain nel "baby lung"

Da questa prospettiva il VILI non è altro che eccessivo stress e strain globale/regionale applicato al "baby lung". L'approssimativo equivalente dello stress nel polmone intero è PL, mentre l'equivalente dello strain è la variazione della grandezza del polmone dalla sua posizione a riposo, cioè, il rapporto tra V_T e la grandezza del "baby lung" a fine espirazione (ZEEP): PL (cioè stress) = $K \times [(V_T/\text{"baby lung"})]$ (cioè strain). Il legame tra stress e strain, K, è l'elastanza specifica polmonare ($E_{spec} = PL/V_T \times \text{"baby lung"}$) che è la pressione alla quale il "baby lung" (volume polmonare di fine espirazione) raddoppia il suo volume, cioè quando $V_T/\text{"baby lung"} = 1$.

La questione si complica (ma il concetto globale non cambia), quando venga applicata la PEEP. Infatti gli effetti della PEEP sono duplici. Da una parte, la PEEP può sovraddistendere la parte di polmone già aperta aumentando stress e strain (cioè il numeratore dell'equazione sopra menzionata aumenta). D'altra parte la PEEP può tenere aperte nuove porzioni di polmone, aumentando il volume polmo-

Fig. 6 Disposizione delle fibre in un acino. Il particolare mostra l'associazione tra fibre elastiche (molla) e fibre collagene (stringa). *Sinistra* Rilasciamento (FRC); *destra* 80% TLC. (Modificato da Weibel [67])



nare a fine espirazione (cioè il denominatore dell'equazione sopra riportata aumenta e quindi il rapporto stress/strain diminuisce). L'effetto finale dovrebbe essere misurato in ogni paziente, il quale può mostrare quantità variabili di polmone reclutabile.

Non conosciamo i limiti sicuri per la ventilazione meccanica ma essi possono essere discussi in un contesto fisiologico e anatomico. Nel polmone normale il raddoppio del volume di riposo avviene all'80% circa della capacità polmonare totale e a questo livello di strain ($V_T/\text{volume polmonare di fine espirazione}=1$) la maggior parte delle fibre collagene è distesa e PL eguaglia l'elastanza specifica che è normalmente $12.5 \text{ cmH}_2\text{O}$. Abbiamo verificato che l'elastanza specifica nel "baby lung" è quasi normale [21, 23]. Dato ciò, se si considera il limite fisiologico superiore dello strain tra 0.8 e 1 come 'sicuro' (anche se non lo sappiamo) la PL 'sicura' non dovrebbe superare l'elastanza specifica ($12-13 \text{ cmH}_2\text{O}$).

Per prevenire il VILI, applicando stress e strain entro i limiti fisiologici, dobbiamo considerare il rapporto $V_T/\text{"baby lung"}$ e non il rapporto V_T/kg . Ad esempio, in un paziente di 70 kg con ARDS la dimensione del "baby lung" potrebbe essere molto variabile, diciamo 200, 400, o anche 800 ml. Un V_T di 6 ml/kg (65) applicato a questi differenti "baby lungs" potrebbe risultare in tre differenti quadri globali [stress e strain], cioè [$26.3 \text{ cmH}_2\text{O}$ e 2.1], [$13.1 \text{ cmH}_2\text{O}$ e 1.1], [$6.6 \text{ cmH}_2\text{O}$ e 0.5] o solamente il terzo quadro è entro i limiti fisiologici. Se verificassimo (il lavoro è in corso) che E_{spec} nell'ARDS è costante o entro limiti stretti, conoscendo la PL oppure la dimensione del "baby lung" dovrebbe essere possibile individuare lo stress e lo strain in maniera da farli rimanere entro valori fisiologici. Sfortunatamente nessuna delle variabili necessarie per la valutazione dello stress e dello strain è misurata di routine in UTI.

Fino ad ora abbiamo considerato PL come un valore

singolo, in realtà varia lungo l'asse verticale del polmone. In posizione supina il gradiente PL è più ripido che in posizione prona [26]. Questo suggerisce che stress e strain siano distribuiti più omogeneamente in posizione prona e questo è il razionale per la sua applicazione nell'ARDS, indipendentemente dallo scambio gassoso come abbiamo recentemente osservato sperimentalmente [66].

Conclusioni

Il "baby lung" è un modello con tutti i limiti ad esso associati. Ad ogni modo è utile per l'interpretazione sia della fisiologia che del trattamento. Il "baby lung" è il "piccolo" polmone aperto a fine espirazione; può aumentare durante l'inspirazione per il reclutamento di nuovo tessuto in relazione alla curva reclutamento-pressione e alla distribuzione delle pressioni di apertura. Il "baby lung" non è sano ma è aerato. La sua elastanza specifica, comunque, è abitualmente quasi normale. Più piccolo è il "baby lung" più grande è la possibilità per VILI. Barotrauma (PL, stress) e il volotrauma-biotrauma ($V_T/\text{volume polmonare di fine espirazione}$, strain) sono uniti al "baby lung" dalla seguente relazione, che indica chiaramente che più piccolo è il "baby lung" maggiore è stress/strain: $PL = E_{\text{spec}} \times (V_T/\text{"baby lung"})$. Il messaggio finale è diretto: trattare il "baby lung" gentilmente. Basse PL, basso V_T e la posizione prona sono i mezzi che abbiamo a disposizione oggi.

Ringraziamenti Non possiamo elencare individualmente, ma siamo profondamente in debito con centinaia di incredibili persone che hanno lavorato, contribuito e discusso con noi negli ultimi trent'anni. Senza di loro non avremmo raggiunto nessun risultato piccolo o grande. La terapia intensiva non si basa solo su una "grande idea", ma sull'attenzione quasi paranoica al dettaglio e alla comprensione delle variazioni, minuto per minuto, della fisiologia del paziente.

Bibliografia

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* II:319–323
2. Gattinoni L, Pesenti A (1987) ARDS: the non-homogeneous lung; facts and hypothesis. *Intensive Crit Care Dig* 6:1–4
3. Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E (1972) Acute respiratory failure in the adult. III. *N Engl J Med* 287:799–806
4. Kumar A, Pontoppidan H, Falke KJ et al (1973) Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1:181–186
5. Baeza OR, Wagner RB, Lowery BD (1975) Pulmonary hyperinflation. A form of barotrauma during mechanical ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70:790–805
6. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A et al (1972) Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 51:2315–2323
7. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD (1975) Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 292:284–289
8. Lemaire F, Harf A, Simonneau G et al (1981) [Gas exchange, static pressure-volume curve and positive-pressure ventilation at the end of expiration. Study of 16 cases of acute respiratory insufficiency in adults]. *Ann Anesthesiol Fr* 22:435–441
9. Kirby RR, Downs JB, Civetta JM et al (1975) High level positive end expiratory pressure (PEEP) in acute respiratory insufficiency. *Chest* 67:156–163
10. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ et al (1972) Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 286:629–634
11. Zapol WM, Snider MT, Hill JD et al (1979) Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 242:2193–2196
12. Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson TA, Pierce JE (1977) Control of breathing using an extracorporeal membrane lung. *Anesthesiology* 46:138–141
13. Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson T, Pierce JE (1978) An alternative to breathing. *J Thorac Cardiovasc Surg* 75:261–266
14. Gattinoni L, Kolobow T, Tomlinson T et al (1978) Control of intermittent positive pressure breathing (IPPB) by extracorporeal removal of carbon dioxide. *Br J Anaesth* 50:753–758
15. Gattinoni L, Agostoni A, Pesenti A et al (1980) Treatment of acute respiratory failure with low-frequency positive-pressure ventilation and extracorporeal removal of CO₂. *Lancet* II:292–294
16. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D et al (1986) Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA* 256:881–886
17. Rommelsheim K, Lackner K, Westhofen P et al (1983) [Respiratory distress syndrome of the adult in the computer tomograph]. *Anasth Intensivther Notfallmed* 18:59–64
18. Maunder RJ, Shuman WP, McHugh JW et al (1986) Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. Analysis by computed tomography. *JAMA* 255:2463–2465
19. Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A et al (1986) Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Med* 12:137–142
20. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR (2001) What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 164:1701–1711
21. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L et al (1987) Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 136:730–736
22. Gattinoni L, Pesenti A, Baglioni S et al (1988) Inflammatory pulmonary edema and positive end-expiratory pressure: correlations between imaging and physiologic studies. *J Thorac Imaging* 3:59–64
23. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P et al (1993) Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 269:2122–2127
24. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G (1988) High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 137:1159–1164
25. Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L (1988) The prone position in ARDS patients. A clinical study. *Chest* 94:103–107
26. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G et al (1991) Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 74:15–23
27. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G et al (1994) Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 149:8–13
28. Jones T, Jones HA, Rhodes CG et al (1976) Distribution of extravascular fluid volumes in isolated perfused lungs measured with H₂15O. *J Clin Invest* 57:706–713
29. Hales CA, Kanarek DJ, Ahluwalia B et al (1981) Regional edema formation in isolated perfused dog lungs. *Circ Res* 48:121–127
30. Sandiford P, Province MA, Schuster DP (1995) Distribution of regional density and vascular permeability in the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 151:737–742
31. Quintel M, Pelosi P, Caironi P et al (2004) An increase of abdominal pressure increases pulmonary edema in oleic acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 169:534–541
32. Albert RK, Hubmayr RD (2000) The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1660–1665
33. Malbouisson LM, Busch CJ, Puybasset L et al (2000) Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. *CT Scan ARDS Study Group. Am J Respir Crit Care Med* 161:2005–2012
34. Bone RC (1993) The ARDS lung. New insights from computed tomography. *JAMA* 269:2134–2135
35. Gattinoni L, Pelosi P, Valenza F, Mascheroni D (1994) Patient positioning in acute respiratory failure. In: Tobin MJ (ed) *Principle and practice of mechanical ventilation*. McGraw-Hill, New York, pp 1067–1076
36. Pelosi P, Goldner M, McKibben A et al (2001) Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 164:122–130
37. Martynowicz MA, Minor TA, Walters BJ, Hubmayr RD (1999) Regional expansion of oleic acid-injured lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 160:250–258
38. Wilson TA, Anafi RC, Hubmayr RD (2001) Mechanics of edematous lungs. *J Appl Physiol* 90:2088–2093
39. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM et al (1998) Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 158:3–11

40. Ranieri VM, Brienza N, Santostasi S et al (1997) Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome: role of abdominal distension. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1082–1091
41. Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P et al (1999) Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. *Radiology* 213:545–552
42. Desai SR, Wells AU, Suntharalingam G et al (2001) Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary injury: a comparative CT study. *Radiology* 218:689–693
43. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F (1995) Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1807–1814
44. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P et al (2001) Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 164:131–140
45. Jonson B, Richard JC, Straus C et al (1999) Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1172–1178
46. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R (1990) Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 16:372–377
47. Darioli R, Perret C (1984) Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis* 129:385–387
48. Pesenti A (1990) Target blood gases during ARDS ventilatory management. *Intensive Care Med* 16:349–351
49. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P et al (2003) Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl* 47:15s–25s
50. Weibel ER (1986) Functional morphology of lung parenchyma. In: American Physiological Society (ed) *Handbook of physiology a critical, comprehensive presentation of physiological knowledge and concepts*. Waverly, Baltimore, pp 89–111
51. Wilson TA (1986) Solid mechanics. In: American Physiological Society (ed) *Handbook of physiology a critical, comprehensive presentation of physiological knowledge and concepts*. Waverly, Baltimore, pp 35–39
52. Dos Santos CC, Slutsky AS (2000) Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol* 89:1645–1655
53. Pugin J, Dunn I, Jolliet P et al (1998) Activation of human macrophages by mechanical ventilation in vitro. *Am J Physiol* 275:L1040–L1050
54. Edwards YS (2001) Stretch stimulation: its effects on alveolar type II cell function in the lung. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 129:245–260
55. Vlahakis NE, Hubmayr RD (2000) Invited review: plasma membrane stress failure in alveolar epithelial cells. *J Appl Physiol* 89:2490–2496
56. Vlahakis NE, Hubmayr RD (2003) Response of alveolar cells to mechanical stress. *Curr Opin Crit Care* 9:2–8
57. Vlahakis NE, Schroeder MA, Pagano RE, Hubmayr RD (2001) Deformation-induced lipid trafficking in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 280:L938–L946
58. Liu M, Tanswell AK, Post M (1999) Mechanical force-induced signal transduction in lung cells. *Am J Physiol* 277:L667–L683
59. Uhlig S (2002) Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: stretching it too far? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 282:L892–L896
60. Pugin J (2003) Molecular mechanisms of lung cell activation induced by cyclic stretch. *Crit Care Med* 31:S200–S206
61. Haseneen NA, Vaday GG, Zucker S, Foda HD (2003) Mechanical stretch induces MMP-2 release and activation in lung endothelium: role of EMMPRIN. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 284:L541–L547
62. Yamamoto H, Teramoto H, Uetani K et al (2002) Cyclic stretch upregulates interleukin-8 and transforming growth factor-beta1 production through a protein kinase C-dependent pathway in alveolar epithelial cells. *Respirology* 7:103–109
63. Vlahakis NE, Schroeder MA, Limper AH, Hubmayr RD (1999) Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells in vitro. *Am J Physiol* 277:L167–L173
64. Belperio JA, Keane MP, Burdick MD et al (2002) Critical role for CXCR2 and CXCR2 ligands during the pathogenesis of ventilator-induced lung injury. *J Clin Invest* 110:1703–1716
65. Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) 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* 342:1301–1308
66. Valenza F, Guglielmi M, Maffioletti M et al (2005) Prone position delays the progression of ventilator-induced lung injury in rats: does lung strain distribution play a role? *Crit Care Med* 33:361–367
67. Weibel ER (1984) *The pathway for oxygen structure and function in the mammalian respiratory system*. Harvard University Press, Cambridge