

## Atti della Accademia Lancisiana

Anno Accademico 2023-2024

Vol. 68, n° 2, Aprile - Giugno 2024

Simposio: Alterazioni acute e complesse del parenchima polmonare: clinica, imaging, fisiopatologia

27 febbraio 2024

### Aspetti di fisiopatologia dell'Acute Respiratory Distress Syndrome

C. Mollica

#### **Premessa**

L'Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) fu descritta per la prima volta da Ashbaugh DG, et al, nel 1967<sup>1</sup>, indi definita nel tempo in svariati modi a seconda del grado di conoscenza della sua patogenesi.

La definizione di Berlino<sup>2</sup> del 2012, facilmente applicabile ed ampiamente utilizzata, ne assume come criteri diagnostici: timing di insorgenza dall'evento scatenante (entro 1 settimana); imaging, rappresentato da opacità polmonari bilaterali; origine non-cardiogenica dell'edema; rapporto tra Pressione Arteriosa (PaO<sub>2</sub>) e Frazione inspiratoria di Ossigeno (FiO<sub>2</sub>) (P/F) in presenza di valori di Pressione Positiva di Fine Espirazione (PEEP) o di Pressione Positiva Continua (CPAP)  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O - quale indice di gravità - distinta in "lieve", "moderata", "severa", se tra 300 e 200, 200 e 100 o  $< 100$ , rispettivamente.

Nella trattazione degli aspetti fisiopatologici, ci soffermeremo, seppur brevemente, sulle cause che comportano la dissociazione del rapporto Ventilazione/Perfusione (Va/Q), poiché esso è la causa prima delle modificazioni del P/F, in quanto quest'ultimo - assieme al quadro radiografico - costituisce la componente di maggiore utilità diagnostica; oltre che sui principali fattori - quali il "baby lung" e la riduzione della compliance polmonare - che ne caratterizzano la meccanica.

#### **Le alterazioni del rapporto Ventilazione/Perfusione (Va/Q) e lo shunt intra-polmonare**

Il principale meccanismo fisiopatologico alla base dell'alterato scambio gassoso nell'ARDS è la perdita del riflesso di vaso-costrizione ipossica<sup>3</sup>, dovuto verosimilmente al danno del Pneumocita II<sup>4</sup>, indotto dalla liberazione dei mediatori dell'infiammazione (metaboliti dell'ac. arachidonico, via lipo-e ciclo-ossigenasi)<sup>5</sup>, con conseguente bronco e vaso-costrizione, ed alterazioni del surfactante nelle aree colpite dal processo causa di ARDS.

Tale riflesso costituisce meccanismo omeostatico intrinseco alla vascolarizzazione polmonare<sup>6</sup>, ed è preposto alla neuro-chemo-regolazione dell'ossigeno<sup>7</sup>.

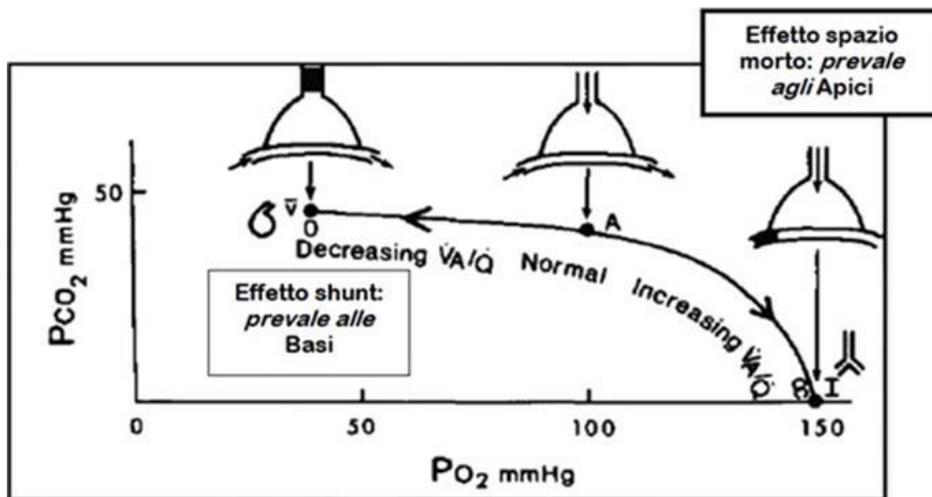
A seguito di tale riflesso, in caso di ipossia alveolare, i capillari peri-alveolari si riducono di calibro, così determinando il reindirizzamento del sangue verso distretti alveolari non ipossici, nel tentativo di ottimizzare il rapporto Ventilazione/Perfusione (Va/Q)<sup>8</sup>.

La perdita dello stesso porta ad una dissociazione ("mismatch") del Va/Q e a shunt destro/sinistro, con conseguente aumento dello spazio morto "fisiologico"<sup>9</sup>, che riduce la ventilazione minuto (Va), ma di per sé

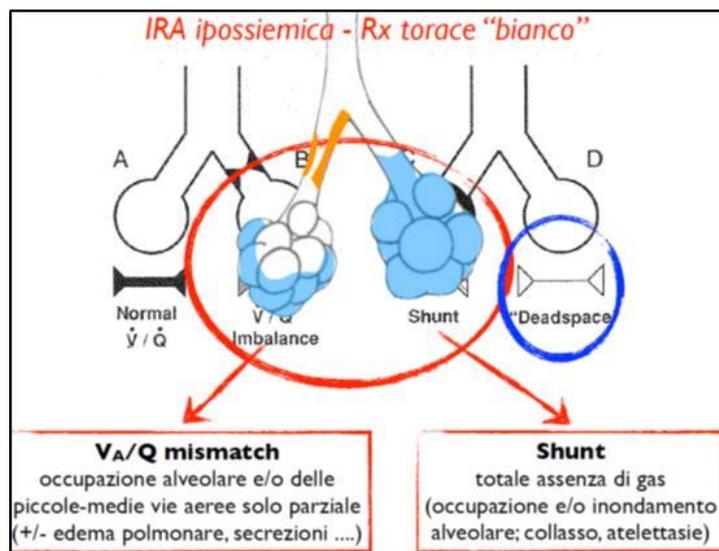
non è in grado di causare ipossiemia.

A seguito della riduzione della  $V_a$  nelle aree polmonare interessate dal processo patologico (“*patchy lesions*”) – è noto che nell’ARDS queste coesistono con le aree indenni<sup>10</sup>– al fine di mantenere un normale  $V_a/Q$  (ed una conseguente adeguata ossigenazione), nelle aree indenni la  $V_a$  deve aumentare. Allorché ciò non si verifica, il “*mismatch*” aumenta progressivamente, e con esso il grado di ipossiemia<sup>11</sup>.

Già nel polmone normale, il rapporto  $V_a/Q$  varia tra le basi e gli apici: alle basi, a causa del peso del polmone che grava sulle porzioni declivi (sia in posizione eretta che supina) avremo l’“*effetto shunt*”, con conseguente relativa ipossiemia da perfusione di zone a bassi rapporti  $V_a/Q$ ; mentre agli apici si verificherà l’“*effetto spazio morto*” dovuto alla ridotta perfusione di aree polmonari ventilate, ad alti rapporti ( $V_a/Q$ ), con prevalente (relativa) ipercapnia<sup>12, 13</sup> (Fig. 1 e 2).



**Fig. 1.** Modificazioni del rapporto  $V_a/Q$  agli apici e alle basi in un soggetto normale (da: West JB. *State of the art: ventilation-perfusion relationships*. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 919-43. Modificato; spiegazioni nel testo).



**Fig. 2.** Meccanismi fisiopatologici dell’ARDS. Da: Bottino N. *Fisiopatologia dell’Insufficienza Respiratoria Acuta Ipossiemica*. IN: *Corso itinerante su Gestione del Paziente con Grave Insufficienza Respiratoria Acuta Ipossiemica*. Bottino N, Lissoni A, Panigada M. eds. Policlinico Gemelli, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, 16 dicembre 2011 (col permesso di riprodurre; spiegazioni nel testo).

Nell'ARDS il fenomeno suddetto è esaltato dall'incremento del peso del polmone che, al riscontro autoptico, può arrivare in media a 2.110 gr<sup>1</sup>, o maggiore del 200% del peso atteso, se studiato con TAC<sup>14</sup>, analisi quantitativa, o valutandone il volume gassoso con la tecnica di diluizione dell'elio<sup>15</sup>.

Ipossiemia ed ipercapnia, pur essendo entrambi conseguenza del "mismatch" Va/Q, tuttavia non si manifestano contemporaneamente.

Infatti, per la maggiore velocità di diffusione del gas carbonico (CO<sub>2</sub>) (Legge di Graham), nelle fasi iniziali di ARDS, l'iperventilazione compensatoria determina un basso valore di PaCO<sub>2</sub>, con un quadro emogasanalitico di alcalosi respiratoria, pur in presenza di un valore di ipossiemia di grado marcato. Solo quando più di un terzo del parenchima polmonare viene colpito dal processo patologico, si assiste all'incremento progressivo del gas carbonico, conseguente al mancato incremento della Va<sup>10</sup>.

Pertanto, all'emogasanalisi (arteriosa) si presenterà un valore normale di PaCO<sub>2</sub> (la cosiddetta "normocapnia di allarme") che precederà l'ipercapnia; quest'ultima caratterizza il referto emogasanalitico di acidosi mista, respiratoria e metabolica (lattacidemica), di significato prognostico assai sfavorevole, in un quadro clinico di Insufficienza Respiratoria Acuta Ipossiemica da deficit di scambio alveolo-capillare (o "lung failure")<sup>16</sup>.

La progressione dell'ARDS verso la fibrosi comporta una ridotta diffusione dell'O<sub>2</sub> attraverso la membrana alveolo-capillare; ne consegue che, anche in respirazione di miscele di aria ad alta concentrazione di O<sub>2</sub> (fino al 100%) - in presenza cioè di elevati valori di Frazione Inspiratoria di O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub> = 0,8-1) - la PaO<sub>2</sub> rimarrà pari o minore di 60 mmHg o il rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (P/F) non sarà mai superiore a 100 mmHg ("ipossiemia refrattaria" da "shunt vero"), se in presenza di una PEEP maggiore di 10-20 cmH<sub>2</sub>O per più di 12-24 ore<sup>17</sup>. Il che si traduce in valori di P/F sempre più bassi, in relazione al progredire di aree sempre più vaste di parenchima polmonare non areato o decisamente fibrotico<sup>11</sup>.

Peraltro, la genesi di porzioni di polmone non ventilate è multifattoriale, potendosi attribuire ad instabilità alveolare in fase in-espilatoria e al collasso degli stessi conseguente al peso del polmone sulle zone declivi<sup>12</sup>. L'incremento della PaO<sub>2</sub> di almeno 10 mmHg, 30 min dopo rotazione del paziente dalla posizione supina alla prona, è stato da tempo attribuito al reclutamento di aree chiuse agli scambi in pazienti con ARDS di grado lieve/moderato<sup>18</sup>, laddove pazienti con un grado avanzato di ARDS o con fibrosi polmonare non sembra se ne giovino<sup>19</sup>. Il riscontro, peraltro, di una riduzione della mortalità attorno al 10% in pazienti con ARDS severa sembra potersi attribuire alla riduzione dello stress/strain dovuto alla VM<sup>20</sup>.

### **Il ruolo del surfactante alveolare**

Un altro fattore che modifica la meccanica respiratoria nell'ARDS è costituito dalle alterazioni del surfactante alveolare. L'etiologia infettiva – specie da germi Gram negativi – causa ben nota di ARDS<sup>21</sup>, vedrebbe nella modificazione delle componenti proteico-lipidiche del surfactante e conseguente perdita della capacità di opsonizzazione una maggiore predisposizione alle infezioni nosocomiali<sup>22</sup>.

Anche il tempo di latenza (24-48 h) intercorso tra le prime manifestazione radiologiche di danno polmonare e l'instaurarsi di un quadro eclatante di ARDS viene spiegato dal tardivo coinvolgimento dei pneumociti di tipo II da parte del fattore etiologico scatenante, con conseguente lesione del surfactante alveolare<sup>23</sup>. Si consideri altresì che l'opsonizzazione microbica del surfactante alveolare prodotto dai Pneumociti II, cui consegue aumento della tensione superficiale, favorisce il fenomeno di collasso alveolare<sup>24</sup>.

Fenomeno peraltro riscontrato a seguito delle alterazioni quali-quantitative della frazione fosfolipidica nel liquido di lavaggio bronco-alveolare<sup>25</sup>.

È necessario sottolineare inoltre che l'alterazione dei bio-marcatori circolanti - indice di danno dell'epitelio alveolare - quali i composti proteici del surfactante<sup>26</sup>, della glicoproteina *Krebs von den Lungren-6* (KL-6), e del recettore solubile per la glicazione (glicosilazione non enzimatica) delle proteine dell'epitelio alveolare - può avere una parte importante nella diagnosi e prognosi (anche a distanza di 90 gg) della patologia<sup>27</sup>.

### **Il pattern istologico**

Il pattern istologico nei pazienti con ARDS è la UIP (*Usual Interstitial Pneumonia*) in un quadro di DAD (*Diffuse Alveolar Damage*) analogo per molti aspetti alla IPF<sup>28</sup>.

Il DAD ha due fasi: una fase essudativa iniziale (acuta) seguita da una fase proliferativa dei fibroblasti, che evolve in fibrosi. Dopo la fase essudativa, caratterizzata dalla liberazione dei mediatori dell'infiammazione, con incremento della produzione locale di Ossido Nitrico (NO) indotto dall'NO-sintetasi (tipico nella sepsi)<sup>29</sup>, l'ARDS evolve nella fase proliferativa, cui consegue riduzione della diffusione alveolo-capillare e dissociazione Va/Q. Il danno iniziale è a carico della matrice extracellulare, con conseguente distruzione dell'architettura polmonare a livello dei setti inter-alveolari, per fenomeni infiammatori dovuti ad accumulo di neutrofili (oltre che di monociti ed eosinofili) e di macrofagi alveolari, questi ultimi verosimilmente conseguenti a ripetuti microtraumi ("microinjuries") delle cellule epiteliali di 1° tipo (Pneumociti I). L'infiammazione cronica e l'ipossia costituiscono anche essi forti stimoli alla neo-angiogenesi<sup>30</sup>.

Anche i processi riparativi ("anarchici") conseguenti al coinvolgimento dei Pneumociti II (apoptosi ed attivazione dei fibroblasti con differenziazione in mio-fibroblasti), conducono a distruzione della normale architettura del polmone con rimodellamento della stessa ed evoluzione in fibrosi<sup>31</sup>.

La fisiologica omeostasi polmonare è assicurata dal ruolo di protezione contro i suddetti fenomeni di fibrogenesi svolto dal *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) sulla membrana capillare alveolare<sup>32</sup>, oltre che sull'endotelio polmonare, attraverso un meccanismo non-cellulo-mediato<sup>33</sup>. Si ricorda qui peraltro come il VEGF sia indiretto responsabile dell'ipossia da "mismatch" ventilatorio/perfusorio (VA/Q) conseguente alla perdita del riflesso di vaso-costrizione ipossica, dovuto verosimilmente, quest'ultimo, al danno del Pneumocita II<sup>4</sup>.

La lesione della membrana alveolo-capillare svolge un ruolo centrale oltre che nella patogenesi della ARDS, anche in quella della Polmonite da Ipersensibilità ("alveolite allergica estrinseca") e della Sclerosi sistemica, sebbene attraverso meccanismi patogenetici per alcuni versi differenti.

### **La curva della compliance toraco-polmonare e lo "stress/strain"**

La relazione esistente tra pressione di insufflazione e volume polmonare è rappresentata dalla curva pressione/volume (o curva della compliance). Questa curva ci dice quale pressione è necessaria ad ottenere un dato volume polmonare ed è misura del lavoro della respirazione ("*work of breathing*")<sup>34</sup>.

L'effetto dell'aumento della forza di retrazione polmonare (determinata dalla trasformazione delle fibre elastiche in fibre connettive, non distensibili), con conseguente riduzione della compliance polmonare (meno di 50 mL/cm)<sup>35</sup>, si traduce nello spostamento a destra della curva pressione-volume (Fig. 3)<sup>36</sup>.

I pazienti affetti da ARDS hanno le regioni polmonari declivi (cosiddette "dipendenti"), soggette come sono ad una maggiore pressione gravitazionale, poco o affatto areate. Il che è causa di una riduzione della superficie alveolare globale (300-500 g), rappresentata da aree indenni (cosiddette "non-dipendenti"), che rendono il polmone simile a quello di un bambino ("*baby lung*") di 5-6 anni<sup>37</sup>.

L'entità del fenomeno dipende dalla gravità dell'ARDS (in termini di entità del parenchima coinvolto dal processo patologico) e, conseguentemente, da quanto risulta ridotta la *compliance* del sistema respiratorio (polmone - gabbia toracica), correlata com'è in funzione diretta all'entità del "*baby lung*". La riduzione della *compliance*, quindi, non è la conseguenza di una rigidità ("*stiff*") dei polmoni - come avviene, ad esempio, nel polmone fibrotico - ma della riduzione dello stesso in termini di superficie alveolare indenne, con elasticità pressoché normale e per certi aspetti ascrivibile al disordine dell'architettura polmonare propria della polmonite da Covid-19<sup>38</sup>. Pertanto, a causa della non omogeneità del danno sul parenchima polmonare coinvolto dal processo causa di ARDS, la presenza di aree polmonari ancora distensibili (e quindi reclutabili alla ventilazione) genera due punti di flessione: inferiore ("*low inflection point*": LIP) e superiore ("*upper inflection point*": UIP) (Fig. 3).

Al fine di meglio comprendere la non uniformità della curva P/V nell'ARDS occorre accennare brevemente al concetto di stress/strain.

Mead dimostrò che gli alveoli ventilabili erano iper-insufflati, mentre quelli collassati erano in continua fase di reclutamento e de-reclutamento<sup>39</sup>.

Per studiare l'organizzazione delle fibre (collagene ed elastiche) e la possibile distribuzione della deformazione meccanica e dello stress, è stato proposto un modello bi-dimensionale del sacco alveolare<sup>40</sup>.

Con tale metodo si è evidenziato che le forze di trazione (di *stress*) a diversi volumi polmonari si esplicavano all'interno delle pareti dei setti. La misura del rapporto tra forza impressa ("*stress*") e distensione ("*strain*") delle fibre (dei setti) ha mostrato che al 60% della Capacità Polmonare Totale la tensione delle fibre era fino a 6 volte maggiore che in condizione di volume di riposo<sup>41</sup>.

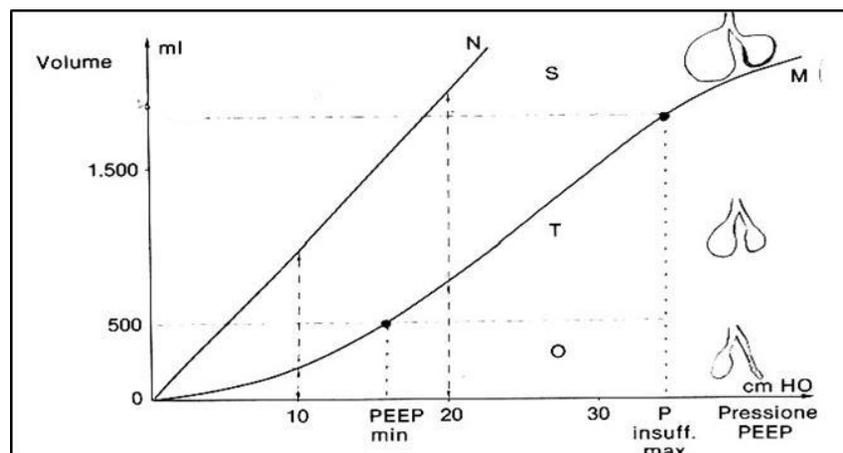
Al contrario, la tensione vigente all'interno delle pareti settali trasmessa dagli alveoli adiacenti si avvicinava allo zero, così confermando che la distorsione degli alveoli quando soggetti allo *stress* non è uniforme.

I pazienti con ARDS si caratterizzano per la riduzione nelle escursioni del volume polmonare a causa del minor numero di unità alveolari reclutate alla ventilazione<sup>37</sup>. Pertanto, a valori molto bassi di volume polmonare, la parte iniziale della curva P/V è notevolmente più piatta della restante curva, ed è indice dell'entità di Pressione necessaria ad aprire gli alveoli collassati in periferia.

### **Il punto di flesso inferiore (LIP)**

Il LIP (punto di flesso inferiore) separa la porzione della curva caratterizzata da scadenti proprietà elastiche dal tratto (superiore) dotato di proprietà elastiche ottimali, caratterizzato da un andamento lineare, indice di buona ventilazione alveolare. Il LIP nel soggetto normale si manifesta attorno ai 20cmH<sub>2</sub>O di pressione di distensione, mentre nell'ARDS appare quasi subito, tra i 10 e i 20 cmH<sub>2</sub>O; il che significa che gran parte del polmone è collassato all'inizio dell'inspirazione. La Pressione corrispondente (al LIP) rappresenta il livello minimo di PEEP da applicare per distendere il polmone<sup>42</sup> (Fig. 3).

Si consideri che il parenchima polmonare nell'ARDS non è omogeneo e che le opacità valutate con la TAC sono concentrate maggiormente nelle zone polmonari "dipendenti", dove vige una Pressione pleurica più positiva di quella delle zone "non dipendenti" (0 cmH<sub>2</sub>O e -3, -5 cmH<sub>2</sub>O, rispettivamente). Si consideri inoltre che in posizione supina tale gradiente pressorio è esaltato dalla distribuzione gravitazionale dell'edema.



**Fig. 3.** Curva P/V nel normale (sinistra) e nell'ARDS con i 2 punti di flesso: il LIP ("Low Inflection Point") corrispondente al minimo valore di PEEP necessario ad aprire e tenere aperti gli alveoli (PEEP min) ed il UIP ("Upper Inflection Point") corrispondente al massimo valore di Pressione di insufflazione oltre il quale si manifesta sovra-distensione polmonare (P insuff. max). Da: Valenza F. La curva P-V: cosa ci suggerisce. In: Corso: L'A.B.C. della Ventilazione Artificiale. V<sup>a</sup> Sessione: Il modello ventilatorio in funzione della meccanica respiratoria. 13/12/2013 Scuola Medica Ospedaliera Eventi Residenziali, Roma 4 ottobre - 14 Dicembre (col permesso di riprodurre; spiegazione nel testo).

### **Il punto di flesso superior (UIP)**

Protraendosi la distensione del polmone, la curva si appiattisce nuovamente in corrispondenza di valori di Volume Corrente minori di quelli osservati nel soggetto normale. Tale punto di flesso superiore ("*upper inflection point*") è indice di *stress* e di sovradistensione a carico di alcune strutture alveolari. L'appiattimento della curva indica la fine del reclutamento alveolare e l'inizio della sovradistensione; indica quindi anche la massima Pressione alveolare da applicare al fine di ottenere il massimo reclutamento. Nel soggetto normale la UIP si raggiunge all'85-90% della Capacità Polmonare Totale; mentre nell'ARDS la UIP si manifesta ad un volume polmonare molto inferiore. Si noti che Pressioni d'insufflazione maggiori del valore della UIP sono destinate a produrre solo sovradistensione, senza ulteriori aumenti del volume polmonare, e a creare nel contempo elevati valori di distensione ("*stretch*") delle aree polmonari già aerate<sup>43</sup>.

### **Il volu/baro-trauma**

La distorsione dell'architettura polmonare o "*strain*" (quale si ottiene dal rapporto tra Volume Corrente e Capacità Funzionale Residua) e lo "*stress*" (rappresentato dalla pressione trans-polmonare) agiscono entrambi come ("*stress raiser*") a livello dell'interfaccia tra unità polmonari aperte e chiuse<sup>44</sup>.

Tali forze, applicate alla matrice extra-cellulare cui sono ancorate sia le cellule epiteliali che le endoteliali, a causa della distorsione che determinano sulle stesse, inducono liberazione di citochine infiammatorie, così segnando il passaggio dal volu/baro-trauma al bio-trauma<sup>45, 46</sup>.

Il che costituisce il meccanismo patogenetico del danno polmonare da ventilazione meccanica ("*ventilator induced lung injury*")<sup>47, 49</sup>.

### **Conclusioni**

Quanto esposto costituisce il presupposto, in termini fisiopatologici, dei principali aspetti diagnostici dell'ARDS, limitatamente alla descrizione delle alterazioni degli scambi gassosi e dei fenomeni di meccanica respiratoria collegati al concetto di "polmone piccolo e rigido". La complessità dell'argomento mal si presta ad una breve trattazione – quale la presente ha la presunzione di essere – dalla quale sono stati esclusi argomenti altrettanto importanti, quale ad es. il ruolo dell'acqua extra-vascolare polmonare (EVLW) nella formazione e nella presentazione iconografica dell'edema polmonare, che pure costituisce un momento fisiopatologico essenziale alla comprensione del processo evolutivo della sindrome.

---

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-23.
2. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33.
3. Von Euler US, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure of the cat. *Acta Physiol Scand* 1946; 12: 301-20.
4. Nicolls MR, Voelkel NF. Hypoxia and the lung: beyond hypoxic vasoconstriction. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 741-3.
5. Leeman M, Delcroix M, Vachiéry JL, Mélot C, Naeije R. Blunted hypoxic vasoconstriction in oleic acid lung injury: effect of cyclooxygenase inhibitors. *J Appl Physiol* 1992; 72: 251-8.
6. Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 2005; 98: 390-403.
7. Read AD, Bentley RET, Martin AY, et al. Electron Leak From the Mitochondrial Electron Transport Chain Complex I at Site IQ Is Crucial for Oxygen Sensing in Rabbit and Human Ductus Arteriosus. *J Am Heart Assoc* 2023; 12: e029131.
8. Dantzker DR, Brook CJ, Dehart P, Lynch JP, Weg JG. Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 1039-52.
9. Wagner PD. Causes of a high physiological dead space in critically ill patients. *Crit Care* 2008; 12: 148.

10. Gattinoni L, Pesenti A. ARDS: the non-homogeneous lung; facts and hypothesis. *Intensive Crit Care Dig*, 1987; 6: 1-4
11. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994; 271: 1772-9.
12. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 8-13.
13. West JB. State of the art: ventilation-perfusion relationships. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 919-43.
14. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D. Body Position Changes Redistribute Lung Computed-Tomographic Density in Patients with Acute Respiratory Failure. *Anesthesiology* 1991; 74: 15-23.
15. Gattinoni L, Pesenti A, Baglioni S, Vitale G, Rivolta M, Pelosi P. Inflammatory pulmonary edema and positive end-expiratory pressure: correlations between imaging and physiologic studies. *J Thorac Imaging* 1988; 3: 59-64.
16. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory Failure. *Eur Respir J* 2003; 22: 3s-14s.
17. Villar J, Kacmarek RM. Rescue strategies for refractory hypoxemia: a critical appraisal. *F1000 Med Rep* 2009; 1: 91.
18. Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L. The prone position in ARDS patients. A clinical study. *Chest* 1988; 94: 103-7.
19. Nakos G, Tsangaris I, Kostanti E, et al. Effect of the prone position on patients with hydrostatic pulmonary edema compared with patients with acute respiratory distress syndrome and pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 360-8.
20. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guérin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anestesiol* 2010; 76: 448-54.
21. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 485-9.
22. Baker CS, Evans TW, Randle BJ, Haslam PL. Damage to surfactant-specific protein in acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 1999; 353: 1232-7.
23. Petty, Silvers GW, Paul GW, Stanford RE. Abnormalities in lung elastic properties and surfactant function in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1979, 75: 571-4.
24. Cheng IW, Ware LB, Greene KE, Nuckton T, Eisner MD, Matthay MA. Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31: 20-7.
25. Allegra L, Bossi R, Braga P. Influence of surfactant on mucociliary transport. *Eur J Resp Dis* 1985; 142: 67-71.
26. Jabaudon M, Blondonnet R, Pereira B, et al. Plasma sRAGE is independently associated with increased mortality in ARDS: a meta-analysis of individual patient data. *Intensive Care Med* 2018; 44: 1388-99.
27. Lin H, Liu Q, Zhao L, et al. Circulating Pulmonary-Originated Epithelial Biomarkers for Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 6090.
28. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 18.
29. Stewart TE, Valenza F, Ribeiro SP, et al. Increased nitric oxide in exhaled gas as an early marker of lung inflammation in a model of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 713-8.
30. Wagner EJ, Sánchez J, McClintock JY, et al. Inflammation and ischemia-induced lung angiogenesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294: 351-7.
31. de Castro Brás LE, Frangogiannis NG. Extracellular matrix-derived peptides in tissue remodeling and fibrosis. *Matrix Biol* 2020; 91-92: 176-87.
32. Barratt S, Flower VA, Pauling JD, et al. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and Fibrotic Lung Disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1269.
33. Murray LA, Habel DM, Hohmann M, et al. Antifibrotic role of vascular endothelial growth factor in pulmonary fibrosis. *JCI Insight* 2017; 2: e92192.
34. Bellemare F, Grassino A. Effects of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1190-5.
35. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1982; 144: 124-30.

36. Valenza F. La curva P-V: cosa ci suggerisce. In: Corso: L'ABC della Ventilazione artificiale. V<sup>a</sup> Sessione: Il modello ventilatorio in funzione della meccanica respiratoria. 13/12/2013 Scuola Medica Ospedaliera Eventi Residenziali, Roma 4 ottobre – 14 Dicembre 2013 (lezione)
37. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31: 776-84.
38. Gattinoni L, Meissner K, Marini JJ. The baby lung and the COVID-19 era. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 1438-40. doi: 10.1007/s00134-020-06103-5.
39. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970; 28: 596-608.
40. Gefen A, Elad D, Shiner RJ. Analysis of stress distribution in the alveolar septa of normal and simulated emphysematic lungs. *J Biomech* 1999; 32: 891-7.
41. Oswari J, Matthay MA, Margulies SS. Keratinocyte growth factor reduces alveolar epithelial susceptibility to in vitro mechanical deformation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: L1068-1077.
42. Ranieri VM, Slutsky AS. Respiratory physiology and acute lung injury: the miracle of Lazarus. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1040-3.
43. Terragni PP, Rosboch GL, Lisi A, Viale AG, Ranieri VM. How respiratory system mechanics may help in minimising ventilator-induced lung injury in ARDS patients. *Eur Respir J Suppl* 2003; 42: 15s-21s.
44. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 578-86.
45. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99: 944-52.
46. Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. *Respir Care* 2005; 50: 646-59.
47. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-323.
48. Kolobow T. Volutrauma, barotrauma, and ventilator-induced lung injury: lessons learned from the animal research laboratory. *Crit Care Med* 2004; 32: 1961-2.
49. Bottino N. Fisiopatologia dell'Insufficienza Respiratoria Acuta Ipossiemica. In: Corso itinerante su Gestione del Paziente con Grave Insufficienza Respiratoria Acuta Ipossiemica. Bottino N, Lissoni A, Panigada M. Eds. Policlinico Gemelli, Università Cattolica del S. Cuore; Roma, 16 dicembre 2011 (*col permesso di riprodurre*).

Prof. Corrado Mollica, già Dirigente Servizio Terapia Insufficienza Respiratoria Scompensata (S.T.I.R.S.), A.O. San Camillo-Forlanini, Roma. Già Docente Scuola di Specializzazione in Pneumologia, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza: [c.mollica@libero.it](mailto:c.mollica@libero.it)