D. Henzler
R. Rossaint

ARDS und PEEP – höher gleich besser?

Eingegangen: 4. August 2004
Akzeptiert: 27. September 2004

Dr. med. Dietrich Henzler (✉)
Prof. Dr. med. Rolf Rossaint
Klinik für Anästhesiologie
(Direktor:
Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Rossaint)
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen, Germany
Tel.: +49(0)2 41 / 80-8 81 79
Fax: +49(0)2 41 / 80-8 24 06
E-Mail: mail@d-henzler.de

ARDS and PEEP – is higher better?

■ **Summary** The ARDS Clinical Trials Network has conducted a prospectively randomised study (Brower RG et al., N Engl J Med (2004) 351:327–336) to examine the effects of higher or lower positive end-expiratory pressure (PEEP) on outcome in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) requiring mechanical ventilation. Overall mortality rate was 26%, but no difference could be observed between groups. However, the PEEP level was adjusted during the study, and there were differences in baseline characteristics. After correction, there was a statistically insignificant reduction in the mortality rate of 4.5% in the higher PEEP group. This review article highlights the study rationale and discusses possible mechanisms for the failure to show a clear treatment effect.

■ **Key words** Acute respiratory – distress syndrome – positive end-expiratory pressure – ventilation – complications – lung injury

■ **Zusammenfassung** In der vom ARDS Clinical Trials Network durchgeführten Studie (Brower RG et al., N Engl J Med 2004;351:327–36) zur Beatmung von ARDS-Patienten mit höherem oder niedrigerem positiven end-expiratorischen Druck (PEEP) konnte kein signifikanter Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit festgestellt werden. In dem Übersichtsartikel werden die Rationale zur Verwendung von PEEP dargestellt, die Studienergebnisse vorgestellt und mögliche Gründe für den indifferenten Ausgang diskutiert.

■ **Schlüsselwörter** ARDS – PEEP – Beatmung – Komplikationen – Lungenschaden

Seit der Einführung des positiven end-expiratorischen Drucks (PEEP)[1] zur Behandlung des Akuten Lungenversagens (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) durch Ashbaugh vor fast 40 Jahren ist die Diskussion um dessen optimalen Höhe im olympischen Jahr um eine weitere Erkenntnis reicher geworden. In der Kontroverse zwischen Befürwortern und Gegnern eines „hohen PEEP“ (was immer man darunter verstehen mag), hat die unter der Schirmherrschaft des US amerikanischen „National Institute of Health“

stehende kollaborative Studiengruppe ARDS Clinical Trials Network (<http://www.ardsnet.org>) versucht, eine endgültige Antwort auf die Frage „höherer PEEP, mehr Rekrutierung, besseres Outcome?“ zu finden. Die Ergebnisse der Anfang 2002 wegen Ineffektivität abgebrochenen ALVEOLI-Studie („*Prospective, Randomized, Multi-Center Trial of Higher End-expiratory Lung Volume/Lower FiO₂ versus Lower End-expiratory Lung Volume/Higher FiO₂ Ventilation in Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome*“)

liegen jetzt in publizierter Form vor [2] und sollen im Folgenden diskutiert werden.

Rationale zur Verwendung von PEEP

Ungeachtet der heterogenen Genese eines ARDS ist die schwere Gasaustauschstörung das gemeinsame klinische Korrelat aller Verlaufsformen. Durch wegweisende computertomographische Studien von Gattinoni und Mitarbeitern [3, 4] wurde gezeigt, dass der intrapulmonale Gasgehalt in den abhängigen Lungenregionen vermindert ist und die Ventilation überwiegend in der minder betroffenen Restlung stattfindet („Baby Lung“-Konzept). Durch die Perfusion der nicht ventilierten Alveolen entsteht ein Missverhältnis von Ventilation und Perfusion, und der intrapulmonale Rechts-Links-Shunt und Totraumventilation nehmen zu [5]. In folgenden Arbeiten der gleichen Arbeitsgruppe konnten durch Lagerungsmaßnahmen, Ventilatoreinstellung, Rekrutierungsmanöver und PEEP eine homogenere intrathorakale Gasverteilung und eine Verbesserung der Oxygenierung erreicht werden [6–8]. Die Autoren folgerten, dass ein überlagerter, vertikaler Druckgradient der ödematösen Lunge zum Alveolarkollaps führt, und dass PEEP als Gegendruck notwendig ist, die Alveolen offen zu halten [9, 10]. Neuere Untersuchungen mittels Intravitalmikroskopie beim experimentellen Lungenversagen durch Surfactantdepletion haben diese Hypothese weiter unterstützt [11].

Neben dem rein mechanistischen Ansatz der Wiedereröffnung kollabierter Alveolen zur Rekrutierung von Gasaustauschfläche gibt es Hinweise, dass durch die Applikation von PEEP ein beatmungsassoziiertes Lungenschaden (*ventilator induced lung injury*, VILI) verhindert oder abgeschwächt werden kann. Für die Entstehung eines VILI werden im Wesentlichen zwei Mechanismen als ursächlich angesehen: Überdehnung von Alveolen durch erhöhten transpulmonalen Druck [12] oder inadäquat hohes Tidalvolumen [13] und Scherkräfte, die an der Alveolarwand durch repetitiven Kollaps und inspiratorische Wiedereröffnung entstehen [14]. Erstere Annahme wurde in einer großangelegten Studie des ARDSnet untersucht [15]. In dieser prospektiv randomisierten Studie an 861 Patienten konnte eine Verbesserung der 180-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit um 8,8% absolut beobachtet werden, wenn mit niedrigerem Tidalvolumen (6 ml/kg idealisiertes Körpergewicht) als traditionell (12 ml/kg) beatmet wurde.

Um den zweiten potentiellen Mechanismus zu untersuchen, wurde die gerade publizierte ARDSnet-Studie aufgesetzt. In Patienten mit ARDS führt der

qualitative und quantitative Surfactantmangel zu beachtlichem end-expiratorischen Alveolarkollaps. Während der Inspiration können an der Grenze zwischen kollabierten und leicht rekrutierbaren Lungenregionen durch transpulmonale Spitzendrücke erhebliche Scherkräfte entstehen. Für den protektiven Effekt von PEEP auf die Entstehung eines VILI durch diesen repetitiven alveolären Kollaps und Re-Rekrutierung gibt es vor allem experimentelle Hinweise. Muscedere et al. [16] haben in einem *ex vivo* Modell gezeigt, dass auch Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen ohne PEEP an isolierten Rattenlungen zu epithelialen Läsionen führen kann. Hingegen führte die Applikation von PEEP in einer Untersuchung von Valenza et al. [17] erst zum verzögerten Auftreten eines Lungenschadens bei invasiv beatmeten Ratten. Die Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren und Zytokinen bei Beatmung mit expiratorischem Kollaps konnte experimentell [18, 19] und klinisch [20] demonstriert werden. Solcherart kommt es zum Auftreten eines „Biotrauma“ als Ergebnis der Interaktion zwischen Gewebedeformierung, Ödem und mechano-Transduktion.

Methoden zur PEEP-Einstellung

Da aufgrund zunehmender kardiozirkulatorischer Nebenwirkungen der PEEP nicht beliebig erhöht werden kann, wurden bereits früh Methoden zur optimalen PEEP-Einstellung beschrieben [21]. Sie beruhen im Wesentlichen auf einer Optimierung der Sauerstoffaufnahme durch die Lunge, die neben dem Gastransfer auch vom Blutfluss, also dem Herzzeitvolumen, abhängt. Allerdings bleiben dabei die mechanischen Eigenschaften der Lunge unberücksichtigt, und signifikante Überdehnung oder persistierender end-expiratorischer Kollaps könnten die Folge sein. Eine Vielzahl von Studien [18, 22, 23] hat sich daher mit der Frage beschäftigt, ob durch bestimmte Parameter der Lungenmechanik die PEEP-Einstellung verbessert werden kann. Insbesondere die Ruhedehnungskurve der Lunge zeigt bei Patienten mit ARDS [24] charakteristische Punkte, an denen sich die Steigung rapide ändert. Der untere Flexionspunkt, der sog. „lower inflection point = LIP“ bezeichnet nach dieser Hypothese den Druck, oberhalb dessen die meisten Alveolen rekrutiert sind und unterhalb dessen Derekrutierung und Alveolarkollaps beginnen. Die Einstellung des PEEP oberhalb des LIP resultierte in einer Verbesserung der Oxygenierung [24, 25]. Als limitierend hat sich allerdings erwiesen, dass diese Parameter nur schlecht mit der tatsächlichen Rekrutierung korrelierten [26], das end-expiratorische Volumen nicht vorhersagen

konnten [27] und dass auch oberhalb des LIP noch weiter Rekrutierung stattfindet [28, 29]. Dennoch zeigte sich in einer Studie von Amato und Mitarbeitern [30] eine geringere Letalität bei den Patienten, die neben anderen Maßnahmen der lungenprotektiven Beatmung eine eher höhere PEEP-Einstellung anhand des LIP erfahren hatten.

Methodik und Ergebnisse der ALVEOLI-Studie

Die prospektiv randomisierte Multizenterstudie des ARDS Clinical Trials Network „Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome“ ist kürzlich veröffentlicht worden [2]. Getestet wurde die Hypothese, dass durch die Verwendung höherer PEEP-Werte der beatmungsassoziierte Lungenschaden vermindert und das Outcome verbessert würde. Aufgenommen wurden Patienten, die zwischen 10/1999 und 02/2002 in einem der 23 teilnehmenden Krankenhäuser mit der Diagnose ARDS gemäß AECC-Kriterien [31] behandelt wurden. Ziel war ein arterieller PO_2 55–80 mmHg in beiden Gruppen, wobei die Ventilatoreinstellung entsprechend vorgegebenen FiO_2 /PEEP-Kombinationen in einer „Lower-PEEP“- und einer „Higher-PEEP“-Gruppe vorgenommen wurden (Tab. 1). Nach 171 Patienten wurde die PEEP-Strategie in der Higher-PEEP-Gruppe nach oben angepasst (Tab. 1), da die tatsächlichen Unterschiede zwischen den Gruppen zu gering erschienen. Ansonsten wurden alle Patienten nach lungenprotektiven Kriterien mit Begrenzung des Plateaudrucks ≤ 30 cmH₂O und niedrigem Tidalvolumen (6 ml/kg vorhergesagtes Körpergewicht) beatmet. Eine ursprünglich implementierte Substudie zur Effektivität pulmonaler Rekrutierungsmanöver wurde nach 80 Patienten abgebrochen, da sich die Effekte des Re-

krutierungsmanövers als sehr variabel und nur von kurzer Dauer herausgestellt hatten [32].

Nach der 2. Interimsanalyse wurde die Studie gestoppt, da die Wahrscheinlichkeit, eine signifikante Überlegenheit der Higher-PEEP-Strategie zu entdecken, aufgrund der geringen Unterschiede zwischen den Gruppen mit unter 1% berechnet wurde. Bei bis dato 549 Patienten ergab sich eine Gesamtletalität von 26%, wobei die Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der hauptsächlichen Outcomevariablen nicht signifikant waren. Die 60-Tage-Letalität betrug 24,9%(95% CI 19,8–30,0) in der Lower-PEEP und 27,5%(95% CI 22,3–28,3) in der Higher-PEEP-Gruppe ($p=0,48$). Allerdings bestanden signifikante Unterschiede im Risikoprofil bei Studieneinschluss, die Patienten der Higher-PEEP-Gruppe waren durchschnittlich 5 Jahre älter und das $PaO_2:FiO_2$ -Verhältnis war niedriger. Beide Parameter sind als unabhängige Prädiktoren eines schlechteren Outcomes validiert. Nach einer statistischen Korrektur für diese Differenzen betrug die Letalität in der Lower-PEEP-Gruppe 27,5% (95% CI 23,0–31,9) und 25,1% (95% CI 20,7–29,5) in der Higher-PEEP-Gruppe (nicht signifikant). Interessanterweise war die Oxygenierung in der Higher-PEEP-Gruppe von Tag 1–7 besser, abzulesen an einer signifikant höheren PaO_2/FiO_2 . Ebenfalls keine Unterschiede gab es in der Liegedauer auf der Intensivstation, der Anzahl beatmungsfreier Tage bis Tag 28, der Tage ohne Organversagen, der Inzidenz eines Barotraumas und dem Prozentsatz nicht beatmeter Patienten an Tag 28.

Für die 190 Patienten nach der Anpassung der FiO_2 /PEEP-Kombinationen ergab sich ein im Mittel um 1,4 cm H₂O höherer PEEP in der Higher-PEEP-Gruppe (Abb. 1), der in der Subgruppenanalyse allerdings keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Letalität hatte (Abb. 2).

Tab. 1 Erlaubte Kombinationen von PEEP und Inspiratorischer Sauerstoffkonzentration in der ALVEOLI-Studie nach [2]

Lower-PEEP-Gruppe (n = 273)														
FiO_2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18–24
Higher-PEEP-Gruppe vor Anpassung (n = 86)														
FiO_2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5–0,8	0,8	0,9	1,0	
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22–24	
Higher-PEEP-Gruppe nach Anpassung (n = 190)														
FiO_2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5–0,8	0,8	0,9	1,0				
PEEP	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22–24

Abb. 1 PEEP-Werte der Lower- und Higher-PEEP-Gruppe im Vergleich vor und nach der Anpassung der FiO_2 /PEEP-Kombination. Mittelwerte (95% CI) der ersten 4 Tage, zum Vergleich Mittelwerte der ersten 36 Stunden aus [30]

Abb. 2 Letalität in der Lower- und Higher-PEEP-Gruppe im Vergleich vor und nach der Anpassung der FiO_2 /PEEP-Kombination. Mittelwerte (95% CI), zum Vergleich Mittelwerte aus [30]

Diskussion

Das enttäuschende Ergebnis dieser auf pathophysiologischen Überlegungen und vielversprechenden Vorläuferstudien [30] beruhenden Untersuchung hat bei Klinikern und Wissenschaftlern zu erheblicher Unsicherheit geführt. Auch die Autoren haben keine plausible Erklärung bieten können. Als Erklärungsversuche wurden ein minimal niedrigeres PEEP-Niveau als in der Untersuchung von Amato et al. [30] oder das Fehlen von Recruitmentmanövern herangezogen, obwohl sich letztere in der vorher abgebrochenen Substudie als ineffektiv herausgestellt hatten [32]. Ebenso argumentieren die Autoren, dass der im Mittel 2–3 cm H_2O höhere Plateaudruck in der Higher-PEEP-Gruppe zu Überdehnung und kardio-zirkulatorischen Komplikationen geführt haben könnte, obwohl ein Plateaudruck <30 cm H_2O im Allgemeinen als sicher angesehen wird. Aus methodischer Sicht sind allerdings bei der Interpretation der Ergebnisse einige Punkte zu berücksichtigen:

1. Nach 171 Patienten, mithin 1/3 aller Patienten, wurde die PEEP-Strategie geändert, da die Untersucher eine kleinere Differenz im PEEP-Niveau zwischen

den getesteten Gruppen gefunden hatten, als in der Studie von Amato et al. mit besserem Outcome für die mit höherem PEEP beatmeten Patienten [30]. Diese Anpassung wurde ohne das Wissen um das klinische Outcome der ersten Patienten vorgenommen, um eine klarere Trennung zwischen den Gruppen zu erreichen. Wie in dem Editorial von Levy dargelegt [33], hätten diese 171 Patienten nicht in die Auswertung aufgenommen werden müssen. Aus Abbildung 2 geht hervor, dass die korrigierte Letalität der restlichen 378 Patienten nach Anpassung der PEEP-Strategie in der Higher-PEEP Gruppe 4,5% niedriger lag als in der Lower-PEEP Gruppe. Diese Reduktion der Letalität war natürlich nicht signifikant, da die Studie auf die Detektion eines absoluten Unterschieds von 10% ausgelegt war. Ohne die Hinzunahme der ersten 171 Patienten in die Zwischenanalyse wären eventuell die *a priori* festgelegten Abbruchkriterien nicht erreicht worden und die Studie hätte planmäßig zu Ende geführt werden können. Das hervorragende Ergebnis einer Gesamtletalität von nur 26% der ALVEOLI-Studie beweist hingegen erneut die Effektivität einer lungenprotektiven Strategie. Bei dieser niedrigen Gesamtletalität entspräche also die ursprünglich angestrebte absolute Reduktion um 10% einer Reduktion der relativen Letalität um ca. 29%, mehr, als bei der ersten ARDSnet Studie zu erreichen war (22%) und damit als unter Umständen zu hoch gegriffenes Ziel.

- Im Vergleich zu der von Amato et al. durchgeführten Studie [30] gibt es einen großen Unterschied im Design. Während in der ALVEOLI-Studie zwei lungenprotektive Strategien mit unterschiedlichem PEEP miteinander verglichen wurden, wurde von Amato et al. [30] eine lungenprotektive Strategie mit einer konventionellen Strategie verglichen. Unterschiede bestanden deshalb nicht nur in der Höhe des eingestellten PEEP, sondern auch im Tidal- und Minutenvolumen sowie im Plateaudruck. Die bekannte Tatsache, dass deren Begrenzung zu einem verbesserten Outcome führt [15, 34], stellt eine erhebliche Beeinträchtigung der Vergleichbarkeit dar. Am Outcome gemessen, entsprach in [30] die Letalität von 38% in der lungenprotektiv beatmeten Gruppe derjenigen der konventionell beatmeten Patienten in der ARDSnet Studie [15] mit 39,8%.
- Wie oben dargelegt, ändern sich die mechanischen Eigenschaften der Lunge durch Rekrutierung, abhängig von der Interaktion zwischen Lunge und Thoraxwand [35] und führen nicht zwangsläufig zu einer verbesserten Oxygenierung [36]. Umgekehrt ist nicht bewiesen, in welchem Umfang eine Verbesserung des PaO_2 Rückschlüsse auf die Abnahme von Atelektasen zulässt. Daher

scheint die Anpassung des PEEP anhand von fixen FiO_2 /PEEP Tabellen reichlich arbiträr. Theoretisch wäre es denkbar, dass es im Einzelfall trotz unverändertem Atelektasenausmaß, beispielsweise durch eine effektivere hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion, zu einer Reduktion der venösen Beimischung und einem Anstieg des PaO_2 kommt. Für diesen Fall würde das Protokoll eine Absenkung des PEEP vorsehen, obwohl eher eine Anhebung notwendig gewesen wäre. Es erscheint daher möglich, dass die individuellen Einstellungen bei einem Patienten zu Überdehnung, bei anderen zu nicht ausreichender Rekrutierung geführt haben. Zu diskutieren ist daher die Anpassung des PEEP anhand von individuellen Parametern der Lungenmechanik, wie auch in der Untersuchung von Amato et al. [30] geschehen. Neben dem „lower inflection point“ sind derzeit weitere Parameter in der Evaluierung [37].

4. Obwohl der Begriff „Atelektase“ generell für nicht- oder minderbelüftetes Lungengewebe verwendet wird, gibt es nur spärliche Hinweise dafür, ob es sich dabei um kollabierte, luftleere oder um ödematöse, flüssigkeitsgefüllte Alveolen handelt. Kapillarleck, Alveolarödem und Flüssigkeitsansammlungen in den kleinen Atemwegen sind Ausdruck der Schrankenstörung beim ARDS. Hubmayr [38] argumentiert, dass bei *in vivo* Modellen des ARDS der Verlust von intrathorakalem Gasvolumen nicht auf kollabierte, sondern auf flüssigkeitsgefüllte Alveolen zurückzuführen ist. Demnach treten die Scherkräfte weniger an kollabierten und wiedereröffneten, sondern mehr an Alveolen auf, die flüssigkeits- und luftgefüllt sind, mithin überdehnt

werden. Als Hypothese wird so formuliert, dass ein höherer PEEP einen beatmungsassoziierten Lungenschaden gar nicht verhindern kann, da der Hauptmechanismus der inspiratorischen Überdehnung durch eine expiratorische Druckerhöhung nicht beeinflusst werden kann.

Schlussfolgerungen

Obwohl bei dem vorliegenden Studiendesign für die ARDS-Patienten, die mit höherem PEEP beatmet wurden, kein statistisch signifikant besseres Outcome resultierte, ist die Gesamtmortalität von <30% ein hervorragendes Ergebnis, an dem sich alle weiteren Interventionsstudien zu orientieren haben. Unglücklicherweise ist jetzt aber noch immer nicht geklärt, ob bei klinischer Verbesserung des Krankheitsbilds zuerst der PEEP oder zuerst die FiO_2 reduziert werden sollen. Analog zur olympischen Weisheit, dass für jede Einheit weiter – höher – schneller ein überproportional größerer Aufwand getrieben werden muss, ist der Kampf um jeden Prozentpunkt reduzierter Letalität durchaus vergleichbar. Am Ende bleibt die Erkenntnis, dass nur die Kombination mehrerer Strategien mit einer möglichst individuellen Anpassung weitere Verbesserungen des Outcomes bringen können. Allerdings muss uns bewusst sein, dass die immer kleineren Schritte vorwärts statistisch immer schlechter zu erfassen sein werden und damit der Aufwand, statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, stetig steigt. In diesem Sinne also durchaus eine olympische Herausforderung.

Literatur

1. Ashbaugh DG, Uzawa T (1968) Effect of continuous and intermittent positive pressure breathing on experimental respiratory distress. *Surg Forum* 19:268–270
2. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N et al (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351:327–336
3. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M et al (1988) Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 69:824–832
4. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M (1987) Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 136:730–736
5. Wagner PD, Laravuso RB, Uhl RR, West JB (1974) Distributions of ventilation-perfusion ratios in acute respiratory failure. *Chest* 65:Suppl–35S
6. 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
7. Pelosi P, Zubiolo D, Mascheroni D et al (1998) Effects of prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 157:387–393
8. 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
9. 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

10. 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
11. Halter JM, Steinberg JM, Schiller HJ et al (2003) Positive end-expiratory pressure after a recruitment maneuver prevents both alveolar collapse and recruitment/derecruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1620–1626
12. Parker JC, Townsley MI, Rippe B, Taylor AE, Thigpen J (1984) Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. *J Appl Physiol* 57:1809–1816
13. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C et al (1999) Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 282:54–61
14. Dreyfuss D, Saumon G (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 157:294–323
15. The 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
16. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS (1994) Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1327–1334
17. Valenza F, Guglielmi M, Irace M et al (2003) Positive end-expiratory pressure delays the progression of lung injury during ventilator strategies involving high airway pressure and lung overdistention. *Crit Care Med* 31:1993–1998
18. Ranieri VM, Zhang H, Mascia L et al (2000) Pressure-time curve predicts minimally injurious ventilatory strategy in an isolated rat lung model. *Anesthesiology* 93:1320–1328
19. Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS (1999) Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 160:109–116
20. Zhang H, Downey GP, Suter PM, Slutsky AS, Ranieri VM (2002) Conventional mechanical ventilation is associated with bronchoalveolar lavage-induced activation of polymorphonuclear leukocytes: a possible mechanism to explain the systemic consequences of ventilator-induced lung injury in patients with ARDS. *Anesthesiology* 97:1426–1433
21. 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
22. Jonson B, Beydon L, Brauer K et al (1993) Mechanics of respiratory system in healthy anesthetized humans with emphasis on viscoelastic properties. *J Appl Physiol* 75:132–140
23. Richard JC, Maggiore SM, Jonson B et al (2001) Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1609–1613
24. Matamis D, Lemaire F, Harf A et al (1984) Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 86:58–66
25. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A et al (1972) Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 51:2315–2323
26. Lichtwarck-Aschoff M, Hedlund AJ, Nordgren KA et al (1999) Variables used to set PEEP in the lung lavage model are poorly related. *Br J Anaesth* 83:890–897
27. Downie JM, Nam AJ, Simon BA (2004) Pressure-volume curve does not predict steady-state lung volume in canine lavage lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 169:957–962
28. 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
29. Hickling KG (1998) The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment. A mathematical model of ARDS lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 158:194–202
30. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347–354
31. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al (1994) Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *The Consensus Committee. Intensive Care Med* 20:225–232
32. Brower RG, Morris A, MacIntyre N et al (2003) Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 31:2592–2597
33. Levy MM (2004) PEEP in ARDS—how much is enough? *N Engl J Med* 351:389–391
34. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R (1994) Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 22:1568–1578
35. Mergoni M, Martelli A, Volpi A et al (1997) Impact of positive end-expiratory pressure on chest wall and lung pressure-volume curve in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 156:846–854
36. Grasso S, Mascia L, del Turco M et al (2002) Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology* 96:795–802
37. Grasso S, Terragni P, Mascia L et al (2004) Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury. *Crit Care Med* 32:1018–1027
38. Hubmayr RD (2002) Perspective on lung injury and recruitment: a skeptical look at the opening and collapse story. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1647–1653