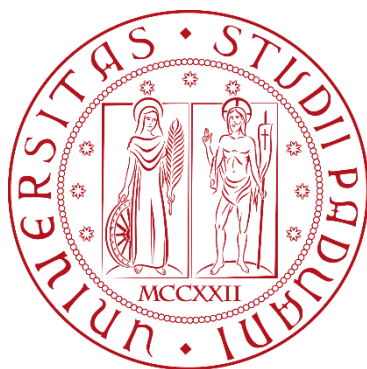




UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina
Direttore: Prof. Paolo Simioni

Istituto di Anestesia e Rianimazione
Direttrice: Ch.ma Prof.ssa Annalisa Boscolo Bozza

***Effetto della Pressione Positiva di Fine Espirazione sul Match
Ventilo-Perfusorio nella Ventilazione a Pressione di Supporto***

Relatore:
Ch.mo Prof. Nicolò Sella

Laureando:
Alessandro Vidotto
Matricola:
2008648

Anno Accademico 2025-2026

SOMMARIO

RIASSUNTO.....	1
ABSTRACT	4
1. INTRODUZIONE.....	7
1.1. Insufficienza Respiratoria Ipossiemica Acuta	7
1.2. Il Match Ventilo-Perfusorio	8
1.3. Ruolo della Ventilazione Meccanica nell'Insufficienza Respiratoria	10
1.3.1. Fisica della Ventilazione	10
1.3.2. La Ventilazione Meccanica Invasiva.....	11
1.3.3. Vantaggi e Limiti della PSV	12
1.4. Complicanze della Ventilazione Meccanica Prolungata.....	13
1.4.1. VILI: Ventilator-Induced Lung Injury	13
1.4.2. P-SILI: Patient Self-Induced Lung Injury	18
1.4.3. VIDD: Ventilator-Induced Diaphragmatic Dysfunction	20
1.4.4. VAP: Ventilator-Associated Pneumonia	22
1.5. Il Weaning	23
1.6. PEEP: Pressione Positiva di Fine Espirazione	24
1.6.1. Ruolo della PEEP nella Ventilazione Meccanica.....	25
1.6.2. Ottimizzazione della PEEP	26
1.6.3. Effetto della PEEP sul Match V/Q.....	29
1.7. EIT: Tomografia a Impedenza Elettrica	31
1.7.1. Principi Fisici dell'EIT	31
1.7.2. Utilizzo dell'EIT	32
2. SCOPO DELLO STUDIO	34
3. MATERIALI E METODI	35
3.1. Disegno dello Studio	35
3.2. Criteri di Inclusione	35
3.3. Criteri di Esclusione	35
3.4. Procedure e Interventi Sperimentali	36
3.5. Raccolta Dati	37

3.5.1.	Informazioni Cliniche del Paziente Arruolato	37
3.5.2.	Variabili di Meccanica Respiratoria	38
3.5.3.	Esami Ematochimici.....	39
3.6.	Outcome Measures	40
3.7.	Analisi Statistica.....	41
4.	RISULTATI.....	43
4.1.	Popolazione dello Studio	43
4.2.	Effetto della PEEP sul Match V/Q	44
4.2.1.	Componenti del mismatch V/Q.....	45
4.3.	Analisi Fisiologiche Secondarie	46
4.4.	Concordanza Esplorativa nella Selezione della PEEP Ottimale	48
4.5.	Natriemia durante lo Svolgimento della EIT Perfusoria	49
5.	DISCUSSIONE	51
6.	LIMITI DELLO STUDIO	56
7.	CONCLUSIONI	57
8.	BIBLIOGRAFIA	59

RIASSUNTO

Presupposti dello Studio

Nella ventilazione meccanica, la scelta di un livello appropriato di pressione positiva di fine espirazione (PEEP) costituisce un elemento fondamentale nella gestione del paziente. Tuttavia, nonostante l'esistenza di una vasta gamma di criteri di selezione della PEEP, nel contesto della ventilazione a pressione di supporto (PSV) rimane ancora poco chiaro quale sia il metodo migliore per personalizzarne la titolazione. Tra le strategie più recenti vi è la possibilità di ricercare la PEEP ottimale sulla base del match ventilo-perfusorio (match V/Q). Per mezzo della tomografia a impedenza elettrica (EIT) risulta possibile osservare dinamicamente e in tempo reale la distribuzione della ventilazione e, mediante l'utilizzo di boli di soluzione salina ipertonica, quella della perfusione polmonare.

Con questo studio ci siamo posti l'obiettivo di valutare l'impatto di differenti livelli di PEEP sul match V/Q e confrontare il livello associato al miglior match con quello individuato mediante altri criteri fondati sulla ventilazione. Inoltre, è stato valutato l'effetto dei boli di soluzione salina ipertonica sulla natremia del paziente.

Materiali e Metodi

È stato condotto uno studio fisiologico prospettico monocentrico su 15 pazienti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva in PSV. Per ogni paziente arruolato è stato eseguito un PEEP trial incrementale passando da 4 a 14 cmH₂O, con incrementi di 2 cmH₂O ogni 10 minuti. Durante lo svolgimento del protocollo è stato effettuato un monitoraggio tramite manometria esofagea e EIT, utilizzando la tecnica dei boli endovenosi di soluzione salina ipertonica al 5% per la valutazione della perfusione polmonare. La risposta del match V/Q alle variazioni della PEEP è stata valutata classificando i pixel polmonari registrati dall'EIT come indicativi di rapporto V/Q adeguato (*matched*) o riconducibili a shunt e spazio morto (rispettivamente *shunt-like* e *dead-space-like*). Sono inoltre stati presi in considerazione nello studio parametri emodinamici e di fisiologia respiratoria, come collasso e sovradistensione polmonare, pressione transpolmonare e *drive* respiratorio.

I valori di natriemia sono stati raccolti mediante emogasanalisi ai livelli del PEEP trial incrementale di 4 e 14 cmH₂O.

L'effetto globale della PEEP è stato valutato con analisi della varianza per misure ripetute a una via. Le variazioni della natriemia tra inizio e fine protocollo sono state confrontate mediante t-test per dati appaiati.

Risultati

Non è emerso un effetto globale statisticamente significativo della PEEP sul match V/Q ($p\text{-value} = 0,506$), ma è stata osservata un'ampia variabilità delle risposte tra i singoli pazienti. Altrettanto variabile è risultato il livello di PEEP identificato come ottimale a livello individuale. La componente *dead-space-like* non ha mostrato variazioni significative ($p\text{-value} = 0,613$) e lo stesso è stato osservato per la componente *shunt-like*, nonostante quest'ultima abbia mostrato variazioni più evidenti, avvicinandosi alla soglia convenzionale di significatività statistica senza tuttavia raggiungerla ($p\text{-value} = 0,057$). Invece, per livelli di PEEP progressivamente maggiori, sono risultati significativi la riduzione del collasso alveolare e il contemporaneo aumento della sovradistensione polmonare ($p\text{-value} < 0,001$ per entrambe), associati inoltre a un incremento della pressione transpolmonare di fine espirazione ($p\text{-value} < 0,001$) e della $P_{0,1}$ ($p\text{-value} = 0,001$). La concordanza esatta tra la PEEP associata al miglior match V/Q e quella individuata mediante bilanciamento tra collasso e sovradistensione è risultata del 13,3%; un'analogha concordanza del 13,3% è stata osservata con il criterio basato sulla $\Delta EELI$.

Infine, durante il protocollo la natriemia è aumentata mediamente di 1,47 mmol/L (IC 95%: 0,22–2,71), indicando un impatto medio contenuto delle ripetute somministrazioni di soluzione ipertonica.

Conclusioni

Nei pazienti in PSV non è stato identificato un effetto uniforme della PEEP sul match V/Q. Al contrario, nella popolazione di studio è emersa una notevole eterogeneità delle risposte individuali, suggerendo come l'effetto globale della PEEP possa essere influenzato dalle variabili fisiopatologiche caratteristiche di

ciascun paziente. La ridotta concordanza ottenuta dal confronto tra i diversi metodi di selezione della PEEP rafforza il concetto secondo cui la definizione di un livello ottimale possa dipendere dall'obiettivo fisiologico ricercato, sottolineando l'importanza di una valutazione personalizzata.

L'impatto dei boli di soluzione salina ipertonica sulla natremia del paziente è risultato modesto, supportando la buona tollerabilità della metodica nelle condizioni del presente studio.

La ridotta numerosità del campione e il carattere monocentrico dello studio impongono tuttavia cautela nella generalizzazione dei risultati, evidenziando l'importanza di studi futuri su popolazioni più ampie per definire se una titolazione della PEEP guidata dal match V/Q possa tradursi in benefici clinicamente rilevanti.

ABSTRACT

Background

In mechanical ventilation, selecting an appropriate level of positive end-expiratory pressure (PEEP) is a key component of patient management. However, despite the wide range of criteria available for PEEP selection, in the setting of pressure support ventilation (PSV) it remains unclear which method is best suited to personalize PEEP titration. Among the more recent strategies is the possibility of identifying optimal PEEP based on ventilation-perfusion matching (V/Q matching). Electrical impedance tomography (EIT) enables dynamic, real-time assessment of the distribution of ventilation and, through the administration of hypertonic saline boluses, of pulmonary perfusion.

The aim of this study was to evaluate the impact of different PEEP levels on V/Q matching and to compare the PEEP level associated with the best V/Q match with that identified using other ventilation-based criteria. In addition, the effect of hypertonic saline boluses on patients' serum sodium levels was assessed.

Materials and Methods

A prospective, single-center physiological study was conducted in 15 patients receiving invasive mechanical ventilation in PSV. Each enrolled patient underwent an incremental PEEP trial from 4 to 14 cmH₂O, with 2 cmH₂O increments every 10 minutes. During the protocol, patients were monitored using esophageal manometry and EIT, with intravenous 5% hypertonic saline boluses used to assess pulmonary perfusion. The response of V/Q matching to changes in PEEP was evaluated by classifying lung pixels recorded by EIT as having adequate V/Q matching (*matched*) or as being consistent with shunt and dead space (*shunt-like* and *dead-space-like*, respectively). Hemodynamic and respiratory physiological parameters were also assessed, including lung collapse and overdistension, transpulmonary pressure, and respiratory drive.

Serum sodium levels were measured by arterial blood gas analysis at PEEP levels of 4 and 14 cmH₂O. The overall effect of PEEP was assessed using one-way

repeated-measures analysis of variance. Changes in serum sodium levels between the beginning and end of the protocol were compared using a paired t-test.

Results

No statistically significant overall effect of PEEP on V/Q matching was observed ($p = 0.506$), although substantial variability in responses was found among individual patients. The PEEP level identified as optimal also varied considerably on an individual basis. The *dead-space-like* component did not show significant changes ($p = 0.613$), and the same was observed for the *shunt-like* component, although the latter showed more pronounced variations, approaching but not reaching the conventional threshold for statistical significance ($p = 0.057$). Conversely, progressively higher PEEP levels were associated with a significant reduction in lung collapse and a simultaneous increase in lung overdistension ($p < 0.001$ for both), as well as increases in end-expiratory transpulmonary pressure ($p < 0.001$) and P0.1 ($p = 0.001$). Exact agreement between the PEEP associated with the best V/Q match and that identified by balancing collapse and overdistension was 13.3%; a similar agreement of 13.3% was observed with the $\Delta EELI$ -based criterion.

Finally, during the protocol, serum sodium levels increased by a mean of 1.47 mmol/L (95% CI: 0.22–2.71), indicating a limited mean impact of repeated hypertonic saline administration.

Conclusions

In patients undergoing PSV, no uniform effect of PEEP on V/Q matching was identified. Instead, substantial heterogeneity in individual responses was observed, suggesting that the effect of PEEP may be influenced by the specific pathophysiological characteristics of each patient. The low agreement between different methods of PEEP selection supports the concept that the definition of an optimal PEEP level may depend on the physiological target being pursued, highlighting the importance of an individualized approach.

The impact of hypertonic saline boluses on serum sodium levels was modest, supporting the good tolerability of the technique under the conditions of the present study.

However, the small sample size and single-center design warrant caution when generalizing these findings and highlight the need for future studies in larger populations to determine whether V/Q-guided PEEP titration may translate into clinically relevant benefits.

1. INTRODUZIONE

1.1. Insufficienza Respiratoria Ipossiemica Acuta

La funzione primaria dei polmoni è di garantire un efficace scambio gassoso tra l'organismo e l'ambiente esterno, assorbendo l'ossigeno ed eliminando l'anidride carbonica. Quando una o entrambe queste funzioni risultano compromesse, si instaura una condizione di insufficienza respiratoria acuta.

L'insufficienza respiratoria ipossiemica acuta (hARF) è tra le condizioni cliniche più frequentemente osservate nei reparti di terapia intensiva, costituendo una delle principali indicazioni al ricovero e una comune complicanza nei pazienti critici.(1)

L'hARF è una condizione caratterizzata da un'inadeguata ossigenazione ematica, contraddistinta da una pressione arteriosa di ossigeno (PaO_2) inferiore a 60mmHg o da una saturazione arteriosa di ossigeno (SaO_2) al di sotto dell'88%. Entrambi i valori sono riferiti alla respirazione in aria ambiente.(2)

L'insufficienza respiratoria può essere classificata in due principali tipologie sulla base dell'alterazione prevalente degli scambi gassosi: insufficienza respiratoria di tipo I (ipossiemica) e insufficienza respiratoria di tipo II (ipossiemica e ipercapnica):

- l'insufficienza respiratoria di tipo I è caratterizzata da una PaO_2 inferiore a 60 mmHg, associata a valori di pressione arteriosa di anidride carbonica (PaCO_2) normali o ridotti. Essa deriva principalmente da un'alterazione degli scambi gassosi, riconducibile a meccanismi quali mismatch ventilazione/perfusione (V/Q), shunt intrapolmonare e alterazioni della diffusione alveolo-capillare;
- l'insufficienza respiratoria di tipo II è invece caratterizzata da un aumento della PaCO_2 conseguente a un'inadeguata ventilazione alveolare. Le principali cause comprendono depressione del *drive* respiratorio, patologie neuromuscolari, alterazioni della parete toracica, patologie dei muscoli respiratori e condizioni associate ad aumento dello spazio morto o della produzione di anidride carbonica.(3)

La gravità dell'insufficienza respiratoria ipossiemica viene comunemente valutata attraverso il rapporto tra la pressione arteriosa di ossigeno e la frazione inspirata di

ossigeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, rapporto P/F). Tale indice consente di quantificare il grado di compromissione degli scambi gassosi, considerando anche il livello di supporto con ossigenoterapia per evitare una sottostima della severità della condizione.

Sulla base del rapporto P/F, l'alterazione dell'ossigenazione viene classificata come lieve per valori compresi tra 200 e 300 mmHg, moderata per valori compresi tra 100 e 200 mmHg e severa per valori inferiori o uguali a 100 mmHg. Tale classificazione, originariamente introdotta nella definizione di Berlino per la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), rappresenta oggi un parametro ampiamente utilizzato per stratificare la gravità dell'insufficienza respiratoria ipossiémica.(4)

1.2. Il Match Ventilato-Perfusorio

Il corretto funzionamento degli scambi gassosi polmonari dipende dalla stretta integrazione tra ventilazione alveolare e perfusione ematica. Attraverso l'interazione tra l'albero bronchiale e quello vascolare, l'aria inspirata e il sangue venoso vengono distribuiti su un'ampia superficie alveolo capillare che permette la diffusione dell'ossigeno al sangue e l'eliminazione dell'anidride carbonica.(5)

Il corretto scambio gassoso a livello polmonare dipende pertanto da una efficace coordinazione tra ventilazione alveolare e perfusione capillare, ovvero il match ventilato-perfusorio (match V/Q). L'adeguata corrispondenza tra la distribuzione dei gas inspirati e l'afflusso ematico costituisce pertanto il principale determinante dell'efficienza degli scambi gassosi.(6)

Nella *Figura 1* sono rappresentate le diverse condizioni che possono determinare un'alterazione dei valori assunti dal rapporto V/Q:

- $V/Q = 1$ rappresenta lo scenario ideale, con una ventilazione e perfusione perfettamente bilanciate tra loro;
- $V/Q > 1$ si osserva quando l'alveolo è ben ventilato, ma non adeguatamente perfuso. Tale condizione si riscontra nell'embolia polmonare, nell'enfisema e nelle aree di sovradistensione alveolare. L'estremo di questa condizione è rappresentato dallo spazio morto alveolare ($V/Q = \infty$), ovvero regioni del polmone che sono ventilate ma completamente prive di perfusione, e pertanto incapaci di partecipare agli

scambi gassosi. Questo compromette l'eliminazione della CO_2 e può richiedere un aumento della ventilazione minuto per mantenere un'adequata PaCO_2 . Tutto ciò può favorire la sovradistensione delle unità alveolari e la compressione dei loro capillari, riducendo ulteriormente la perfusione regionale e quindi la frazione di spazio morto.;

- $V/Q < 1$ si verifica quando la perfusione eccede la ventilazione, come avviene in corso di polmoniti, atelettasia, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e ostruzioni delle vie aeree. Il caso limite di questa alterazione è lo shunt intrapolmonare ($V/Q = 0$), nel quale il sangue attraversa aree del polmone completamente non ventilate. In un polmone sano tutto ciò dovrebbe attivare dei meccanismi locali di vasocostrizione ipossica, che deviano il sangue verso le regioni ventilate. Tuttavia nel contesto della patologia polmonare questi meccanismi tendono a fallire a causa dell'interferenza di fattori dell'infiammazione, come il trombossano e il $\text{TNF-}\alpha$.(7)

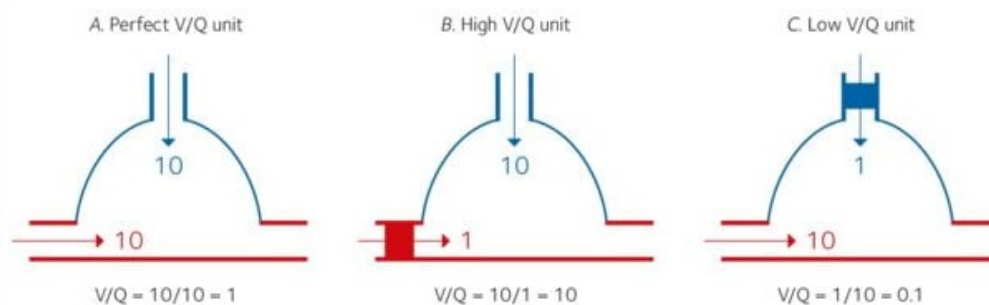


Figura 1: Rappresentazione schematica del rapporto ventilazione/perfusione (V/Q): A) normale ($V/Q = 1$); B) elevato ($V/Q > 1$), per riduzione della perfusione; C) ridotto ($V/Q < 1$), per riduzione della ventilazione.(8)

Inoltre, la distribuzione regionale di ventilazione e perfusione non è uniforme, ma assume valori diversi del rapporto V/Q per effetto della gravità e delle variazioni locali della compliance polmonare.(5)

In posizione eretta gli apici del polmone tendono ad essere maggiormente espansi rispetto a quelli delle basi per effetto del gradiente gravitazionale della pressione pleurica, determinato a sua volta dal peso del polmone stesso. Di conseguenza gli

alveoli delle regioni apicali, durante gli atti respiratori, risentono di una minor variazione di volume, ricevendo dunque una minor quota del volume corrente rispetto alle regioni declivi.

Parallelamente, anche la perfusione è maggiore nelle regioni basali rispetto a quelle apicali per effetto del gradiente idrostatico del circolo polmonare. (9)

Nonostante queste eterogeneità, in condizioni fisiologiche il valore medio di questo rapporto su tutto l'ambito polmonare è pari a circa 0,8. L'efficienza degli scambi gassosi viene dunque garantita.

1.3. Ruolo della Ventilazione Meccanica nell'Insufficienza Respiratoria

La ventilazione meccanica una tecnica di supporto vitale estremamente diffusa e in ambito intensivo, quotidianamente impiegata per il trattamento di un'ampia varietà di condizioni cliniche. Il ricorso alla ventilazione meccanica invasiva è indicato nei pazienti con grave compromissione degli scambi gassosi o incapaci di mantenere un'adeguata protezione delle vie aeree. L'obiettivo di tale presidio è garantire un'efficace ossigenazione e ventilazione, limitando il rischio di danno polmonare indotto dalla ventilazione.(10)

1.3.1. Fisica della Ventilazione

Per comprendere al meglio il funzionamento della ventilazione meccanica è necessario introdurre alcuni principi di fisiologia respiratoria.

Durante la respirazione, all'interno delle vie aeree si sviluppa una pressione (P_{aw}) necessaria a vincere le resistenze generate dalle vie aeree stesse e dalle forze elastiche del sistema respiratorio. La relazione tra queste forze in gioco può essere riassunta con la seguente formula:

$$P_{aw} = P_0 + (R \times F) + (V_t \times E_{RS})$$

In cui:

- P_{aw} rappresenta la pressione totale nelle vie aeree;
- P_0 è la pressione presente all'inizio dell'atto respiratorio, ovvero la pressione generata dal volume d'aria che rimane nei polmoni al termine dell'espirazione, prevenendo il collasso alveolare. In un soggetto sano

corrisponde a quella atmosferica, nel paziente supportato con una pressione positiva di fine espirazione (PEEP) corrisponde al valore di PEEP impostato. È anche possibile che un individuo in respiro spontaneo possa sviluppare una PEEP intrinseca (*auto-PEEP*) qualora sia affetto da patologie ostruttive, che impediscono il completo svuotamento polmonare durante l'espirazione con conseguente intrappolamento d'aria;

- R è la resistenza delle vie aeree;
- F rappresenta il flusso d'aria;
- V_t corrisponde al volume corrente (*tidal volume*), ovvero la volume d'aria mobilizzato da ciascun atto respiratorio;
- E_{RS} è l'elastanza del sistema respiratorio. Rappresenta la tendenza del polmone e della parete toracica di opporsi alla distensione ed è l'inverso della compliance.(11)

1.3.2. La Ventilazione Meccanica Invasiva

La ventilazione meccanica invasiva è un supporto vitale che utilizza l'intubazione naso-tracheale, oro-tracheale o la tracheostomia per assistere o sostituire la respirazione naturale, insufflando aria nei polmoni del paziente. Il suo obiettivo è di garantire adeguati scambi gassosi e ridurre il lavoro respiratorio, migliorando ipossiemia e acidosi respiratoria.(12)

Le modalità di ventilazione meccanica possono essere classificate in base a due caratteristiche fondamentali:

- il meccanismo di inizio dell'atto respiratorio (*trigger*), che può essere determinato dal ventilatore o dal paziente mediante il proprio sforzo ventilatorio;
- la modalità con cui il ventilatore fornisce il supporto inspiratorio, ovvero erogando un volume o una pressione precedentemente impostati.

Qualora sia esclusivamente il ventilatore a iniziare l'atto respiratorio si parla di ventilazione controllata, nella quale il dispositivo fornisce un certo numero di atti respiratori al minuto secondo la frequenza respiratoria impostata (*respiratory rate*, RR). In questa modalità eventuali sforzi inspiratori del paziente non vengono supportati.

Attualmente questa modalità di ventilazione ha un impiego limitato nella pratica clinica, in favore della ventilazione assistita-controllata (AC). Quest'ultima consiste in una modalità ibrida nella quale gli atti respiratori possono essere iniziati sia dal ventilatore (che ne eroga una quantità minima secondo il RR impostato) sia dal paziente mediante il proprio sforzo inspiratorio.

Infine, nella ventilazione a pressione di supporto (PSV) ogni respiro deve essere iniziato dal paziente. In questo caso il ventilatore si limita a dare sostegno alla respirazione mediante una pressione di supporto inspiratoria (P_s). (10)

La modalità di ventilazione AC è particolarmente indicata in pazienti critici, con un ridotto *drive* respiratorio o in sedazione profonda. Al contrario, la PSV risulta spesso utile nella fase di *weaning*, ossia lo svezzamento del paziente da un supporto ventilatorio completo.(13)

Indipendentemente dalla modalità utilizzata, nel paziente ventilato meccanicamente l'equazione del moto del sistema respiratorio, vista precedentemente, può essere espressa come:

$$P_{vent} + P_{musc} = PEEP + (R \times F) + (V_t \times E_{RS})$$

Dove:

- P_{vent} è la pressione erogata dal ventilatore;
- P_{musc} è la pressione sviluppata dalla muscolatura respiratoria del paziente.

La P_{aw} viene quindi sostituita dalla somma tra il contributo offerto dalla macchina e il lavoro respiratorio svolto dal paziente. Mentre il primo può essere controllato dal clinico con le impostazioni del ventilatore, il secondo dipende dal *drive* respiratorio e dall'entità dello sforzo inspiratorio del paziente, risultando pertanto variabile e difficilmente controllabile.(14)

1.3.3. Vantaggi e Limiti della PSV

La PSV rappresenta una modalità di ventilazione assistita ampiamente utilizzata sia durante il processo di *weaning* dalla ventilazione meccanica sia nei pazienti con insufficienza respiratoria ipossiémica, ipercapnica o mista che conservano un adeguato *drive* respiratorio. L'associazione della pressione di supporto con la PEEP favorisce inoltre il mantenimento della pervietà alveolare, migliorando il rapporto

V/Q e l'ossigenazione. Tuttavia, la PSV presuppone che il paziente sia in grado di generare spontaneamente un'inspirazione efficace; per questo motivo è controindicata o di limitata utilità nei pazienti con marcata depressione del *drive* respiratorio.(15)

Inoltre, non prevedendo una frequenza respiratoria predefinita, non garantisce una ventilazione minuto minima qualora venga meno l'attività respiratoria spontanea, motivo per cui i ventilatori moderni sono dotati di sistemi di ventilazione di backup in caso di apnea.(13)

1.4.Complicanze della Ventilazione Meccanica Prolungata

Sebbene la ventilazione meccanica rappresenti indubbiamente un presidio salvavita nel paziente con insufficienza respiratoria acuta, l'utilizzo di questa tecnica non è privo di conseguenze. Un'esposizione prolungata a questo supporto può favorire l'insorgenza di numerose complicanze.

Per questi motivi è fondamentale ripristinare nel più breve tempo possibile la capacità del paziente di respirare spontaneamente, al fine di ridurre la durata dell'esposizione a questa tecnica.

1.4.1. VILI: Ventilator-Induced Lung Injury

Il concetto di danno polmonare indotto dal ventilatore (VILI) è noto da molto tempo, ma è solo durante le epidemie di poliomielite della seconda metà del 1900 che questo fenomeno inizia ad essere studiato con maggior interesse.

Le prime osservazioni cliniche associavano la comparsa di VILI all'utilizzo di elevate pressioni nelle vie aeree durante la ventilazione meccanica. Le manifestazioni più evidenti erano rappresentate dal barotrauma, ovvero dalla rottura degli alveoli con conseguente fuoriuscita di aria, con sviluppo di condizioni come pneumotorace, pneumomediastino o enfisema sottocutaneo. Oltre a queste lesioni macroscopiche, a livello istopatologico si osservano anche un aumento della permeabilità della barriera alveolo-capillare e edema polmonare.

Tuttavia, nonostante fosse evidente un legame tra elevate pressioni e sviluppo di danno polmonare, appariva altrettanto chiaro che la pressione, da sola, non fosse direttamente responsabile del VILI.(16)

Nel 1998 Dreyfuss e collaboratori, utilizzando modelli animali, confermarono questa visione introducendo il concetto di volotrauma, secondo il quale il determinante del danno è dato dalla sovradistensione degli alveoli. Nei loro esperimenti dimostrarono che, limitando l'escursione della parete toracica tramite fasciature, una ventilazione con alte pressioni non comportava la formazione di edema polmonare, che invece si sviluppava se veniva permessa una libera espansione del polmone. L'entità della deformazione meccanica del parenchima, oggi descritta attraverso i concetti di *stress* e *strain*, rappresenta dunque uno dei principali determinanti della lesione indotta dalla ventilazione.(17)

Di conseguenza il barotrauma viene oggi considerato soprattutto una manifestazione clinica della sovradistensione regionale del polmone, piuttosto che una diretta conseguenza di elevate pressioni misurate nelle vie aeree.

L'importanza di limitare l'eccessiva distensione alveolare venne ulteriormente avvalorata da uno studio dell'ARDS Network, che mise a confronto una strategia ventilatoria tradizionale con una ventilazione protettiva, basata sull'impiego di bassi volumi correnti calcolati in funzione del peso corporeo predetto (*Predicted Body Weight*, PBW), rilevando un abbassamento della mortalità del 22% e una riduzione della concentrazione ematica di interleuchina-6 (citochina proinfiammatoria).(18)

L'introduzione della ventilazione protettiva ha rappresentato un importante progresso nella prevenzione del VILI. Tuttavia, con il progressivo approfondimento della fisiopatologia dell'ARDS, è emerso come questo approccio presenti alcuni limiti. In particolare, l'impostazione del volume corrente sulla base dell'IBW non tiene conto dell'effettiva quantità di parenchima polmonare disponibile per la ventilazione. Nei pazienti con ARDS, ad esempio, una quota rilevante del polmone è atelettasica, permettendo la ventilazione soltanto in una piccola porzione di tessuto, definita da Gattinoni con il termine di "*baby lung*".(19)

Queste osservazioni hanno portato a ricercare altri parametri in grado di rappresentare lo stress meccanico affrontato dal polmone. Un importante passo avanti venne compiuto dagli studi di Amato e collaboratori, in cui dimostrarono che la variabile maggiormente associata alla sopravvivenza non fosse né il volume corrente né la sola pressione di plateau (P_{plat} , ovvero la pressione che si stabilisce all'interno degli alveoli alla fine dell'inspirazione), bensì la *driving pressure* (ΔP),

identificandola come principale determinante dell'efficacia della ventilazione protettiva.(20)

La ΔP corrisponde alla differenza tra la pressione di plateau e la pressione positiva di fine espirazione:

$$\Delta P = P_{plat} - PEEP \text{ (Figura 2)}$$

La P_{plat} viene misurata mediante una pausa di fine inspirazione, durante la quale il flusso d'aria è assente ($F = 0$). In queste condizioni la pressione rilevata nelle vie aeree corrisponde approssimativamente alla pressione alveolare e dunque alla P_{plat} . L'equazione del moto del sistema respiratorio, in queste condizioni, diventa quindi:

$$P_{aw} = PEEP + (R \times F) + (V_t \times E_{RS}) \rightarrow P_{plat} = PEEP + (V_t \times E_{RS})$$

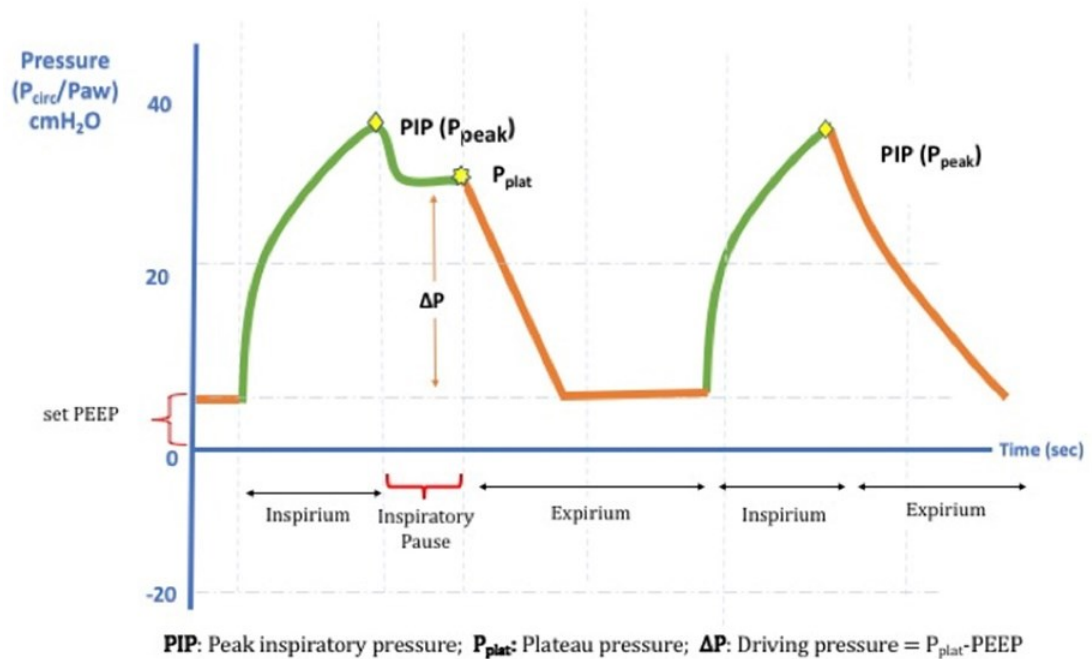


Figura 2: Grafico delle pressioni sviluppate nelle vie aeree durante la respirazione. La differenza tra P_{peak} e P_{plat} rappresenta la componente resistiva del sistema respiratorio, la ΔP ne riflette invece la compliance.(21)

Poiché l'elastanza corrisponde all'inverso della compliance (C_{RS} , ovvero la variazione del volume polmonare in risposta a un cambio di pressione) si ottiene:

$$P_{plat} = PEEP + \left(\frac{V_t}{C_{RS}} \right) \rightarrow P_{plat} - PEEP = \frac{V_t}{C_{RS}} \rightarrow \Delta P = \frac{V_t}{C_{RS}}$$

La *driving pressure* rappresenta pertanto la pressione necessaria a vincere le forze elastiche del sistema respiratorio durante l'inspirazione e costituisce un indice dello stress meccanico a cui è sottoposto il parenchima ventilabile. A parità di volume corrente, un aumento della ΔP indica infatti una riduzione della compliance e, di conseguenza, una maggiore deformazione della quota di polmone ancora funzionante.

Ma se da un lato l'eccessiva distensione rappresenta un importante meccanismo di danno, dall'altro anche la ventilazione a bassi volumi polmonari può risultare lesiva. In presenza di un basso volume polmonare di fine espirazione, numerose unità alveolari tendono a collassare per poi riaprirsi a ogni inspirazione. Questo fenomeno ripetuto nel tempo porta ad una lesione definita atelectrauma.(22)

Un ruolo fondamentale nella sua insorgenza è dovuto alla disfunzione del surfactante polmonare. Il polmone sano è infatti resistente allo stress meccanico provocato dai cicli respiratori per via della presenza del surfactante, che riduce la tensione superficiale all'interno degli alveoli stabilizzandoli e prevenendone il collasso. In presenza di un danno polmonare acuto (*acute lung injury*, ALI) viene alterata la permeabilità della barriera alveolo-capillare, si ha quindi uno spandimento del plasma all'interno degli spazi alveolari che impedisce al surfactante di svolgere la sua funzione.

Inoltre, come rilevato da Gaver nei suoi studi, la progressiva perdita di unità alveolari ventilate determina una ridistribuzione del volume corrente su una quota sempre minore di parenchima ancora aperto. Questa osservazione ha portato alla nascita della teoria "*POOR-get-POORer*" (Figura 3), secondo la quale si instaura un circolo vizioso in cui le regioni sane vengono progressivamente sovradistese, portando all'estensione della lesione polmonare.(23)

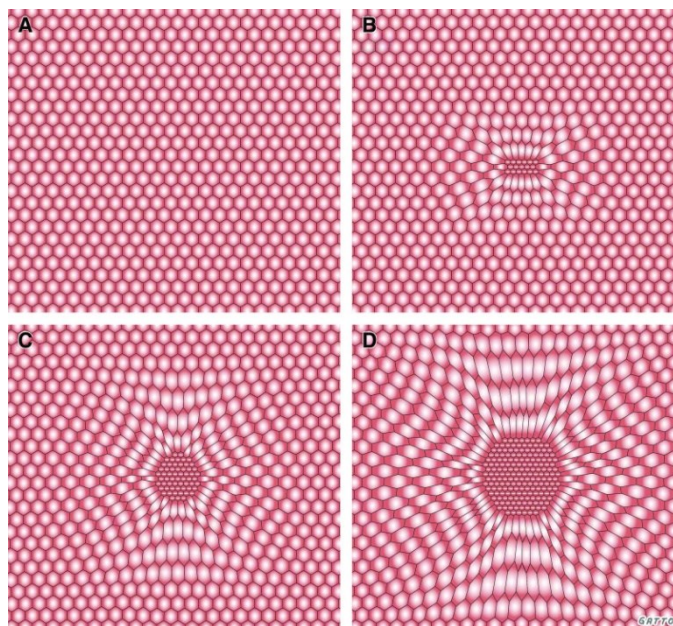


Figura 3: Progressione del VILI secondo la teoria Poor-get-POORer. Le aree inizialmente collassate concentrano lo stress meccanico sugli alveoli adiacenti, favorendo la progressiva estensione del VILI.(23)

Ulteriori evidenze a favore del ruolo del volume polmonare di fine espirazione derivano dagli esperimenti di Webb e Tierney. Gli autori dimostrarono che animali ventilati con elevate pressioni inspiratorie non sviluppavano edema polmonare se contestualmente veniva applicata una PEEP di 10 cmH₂O.

Queste evidenze dimostrarono come la presenza di una moderata sovradistensione può essere relativamente ben tollerata se gli alveoli rimangono stabilmente aperti, mentre la combinazione tra sovradistensione e ripetuto collasso determina un effetto lesivo molto più marcato.(24)

Le forze meccaniche responsabili del VILI non determinano soltanto alterazioni strutturali del parenchima, ma attivano anche una complessa risposta biologica. Questo processo, definito biotrauma, favorisce il reclutamento di neutrofili e di altre cellule infiammatorie, amplificando ulteriormente il danno locale. Studi sperimentali condotti da Slutsky hanno dimostrato come il mancato utilizzo di una ventilazione protettiva determini un importante incremento della produzione di citochine, mentre i lavori di Bellani e Guerra hanno osservato un incremento dell'attività metabolica (riconducibile all'attività delle cellule infiammatorie) nelle

aree del polmone maggiormente soggette al VILI, evidenziando perciò un contributo dell'inflammation nella progressione del danno.(16,25)

Alla luce di queste teorie, le moderne strategie di ventilazione protettiva mirano a limitare i meccanismi responsabili del VILI mediante l'impiego di bassi volumi correnti, per ridurre il volotrauma, e l'applicazione di livelli adeguati di PEEP per prevenire l'atelectrauma. Una recente metanalisi ha inoltre evidenziato che l'impiego di livelli più elevati di PEEP nei pazienti con ARDS si associa a una riduzione della mortalità, confermando come il mantenimento di un adeguato volume polmonare di fine espirazione rappresenti un punto cardine nella prevenzione del VILI.(26)

1.4.2. P-SILI: Patient Self-Induced Lung Injury

Meno evidente rispetto al VILI, ma altrettanto impattante nella gestione del paziente critico, è il danno polmonare indotto da uno sforzo inspiratorio eccessivo in un polmone già compromesso. Questa condizione si osserva principalmente nei pazienti con un elevato *drive* respiratorio, generalmente dovuto a gravi lesioni polmonari.(27)

Le prime evidenze di alterazioni del parenchima polmonare causate dallo sforzo inspiratorio provengono dagli esperimenti storici di Mascheroni, il quale, inducendo uno stato di iperventilazione con aumento del *drive* respiratorio in un campione di pecore, osservò un progressivo peggioramento dei parametri dell'emogasanalisi. Tale fenomeno non si verificava quando gli stessi animali venivano sedati e sottoposti a una ventilazione meccanica protettiva.(28)

Nel 2017 Brochard e Slutsky formalizzarono il concetto di danno polmonare autoindotto dal paziente (P-SILI), sulla base di numerose evidenze sperimentali che dimostravano come un eccessivo sforzo inspiratorio fosse in grado di produrre lesioni polmonari macroscopicamente e istologicamente sovrapponibili a quelle del VILI, anche in assenza di ventilazione meccanica invasiva.(29)

La fisiopatologia del P-SILI è legata al fatto che, nel contesto di un polmone già fortemente danneggiato, caratterizzato da ampie disomogeneità dovute alla presenza di regioni collassate o consolidate, lo *swing* negativo della pressione pleurica sviluppato durante l'inspirazione e necessario all'espansione polmonare,

non si distribuisce uniformemente su tutta la superficie, ma si concentra sulle aree ancora ventilate, causandone la sovradistensione locale. Questo determina un sostanziale incremento dello stress meccanico su regioni del polmone ancora funzionanti.(30)

Questo fenomeno è particolarmente evidente nei pazienti con un elevato *drive* respiratorio sottoposti a ventilazione meccanica in pressione di supporto. In questi casi è pertanto fondamentale il monitoraggio della pressione applicata agli alveoli, ossia la pressione transpolmonare (P_L), esprimibile con la seguente equazione:

$$P_L = P_{aw} - P_{pl} \text{ (Figura 4)}$$

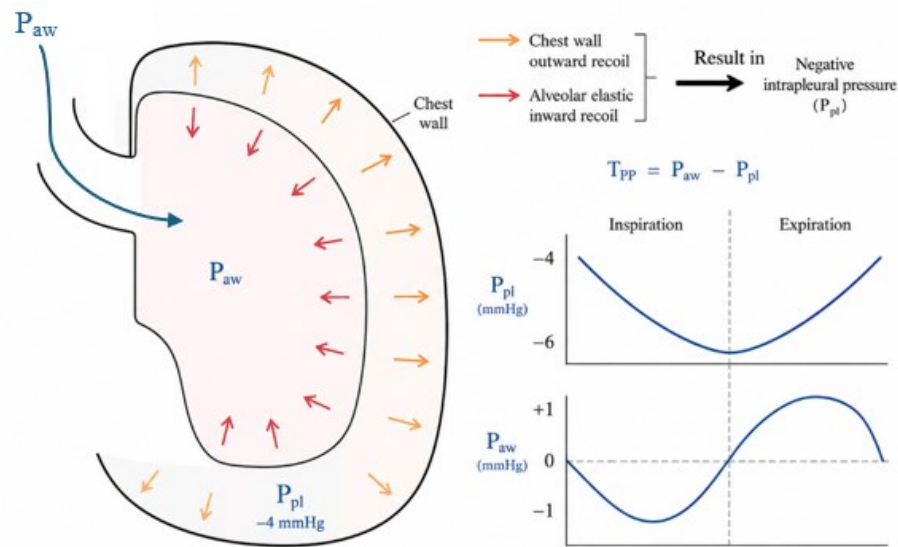


Figura 4: rappresentazione grafica della relazione tra pressione nelle vie aeree (P_{aw}), pressione pleurica (P_{pl}) e pressione transpolmonare.

La P_{aw} corrisponde alla pressione erogata dal ventilatore, mentre la P_{pl} (pressione intrapleurica) può essere stimata mediante il posizionamento, tramite sondino nasogastrico, di un palloncino a livello dell'esofago. Poiché l'esofago è a stretto contatto con le pleure, le variazioni della pressione esofagea offrono una buona approssimazione della P_{pl} .(31)

Per quanto riguarda la prevenzione del P-SILI, gli studi di Yoshida e Grieco hanno dimostrato il ruolo favorevole della PEEP (Figura 5), il cui effetto protettivo si spiega attraverso due principali meccanismi:

- l'impiego di livelli adeguati di PEEP previene il collasso alveolare al termine dell'espiazione, riducendo la quota di parenchima atelettasico. In questo modo si riducono le disomogeneità del polmone, limitando la comparsa di fenomeni di sovradistensione locale in corrispondenza di aree ancora ventilate;
- l'applicazione di livelli elevati di PEEP aumenta il volume polmonare di fine espiazione (capacità funzionale residua, CFR), riducendo la curvatura del diaframma e migliorandone l'efficienza meccanica, con possibile riduzione dello sforzo inspiratorio richiesto al paziente.(32)

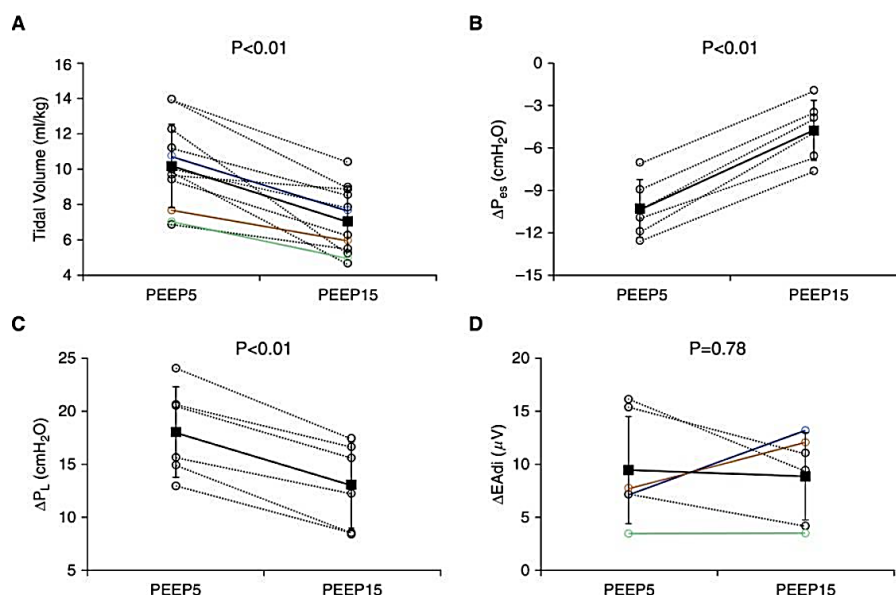


Figura 5: Effetti dell'aumento della PEEP sullo sforzo respiratorio in pazienti con ARDS. Livelli più elevati riducono il volume corrente (A), la variazione della pressione esofagea (B) e della P_L (C), mentre la risposta dell'attività elettrica del diaframma, misura dello sforzo inspiratorio, risulta variabile (D).(30)

1.4.3. VIDD: Ventilator-Induced Diaphragmatic Dysfunction

Il diaframma costituisce il principale muscolo respiratorio ed è responsabile di circa il 70% del lavoro inspiratorio. L'utilizzo prolungato della ventilazione meccanica può determinarne un disuso che favorisce l'insorgenza di una disfunzione indotta dalla ventilazione (VIDD), con un importante impatto sul futuro successo del *weaning*.(33)

È stato rilevato come, nelle biopsie dei pazienti in ventilazione meccanica per almeno 18 ore, vi fosse una evidente riduzione del diametro delle fibre muscolari (*Figura 6*) rispetto ai casi di controllo (pazienti ventilati per un massimo di 2-3 ore). Anche sotto il profilo biochimico si riscontrano alterazioni compatibili con l'atrofia: quali una riduzione della concentrazione intracellulare di glutazione, l'aumento delle caspasi e dei livelli di atrogin-1 e MuRF-1; tutti fattori correlati con una marcata proteolisi.(34)

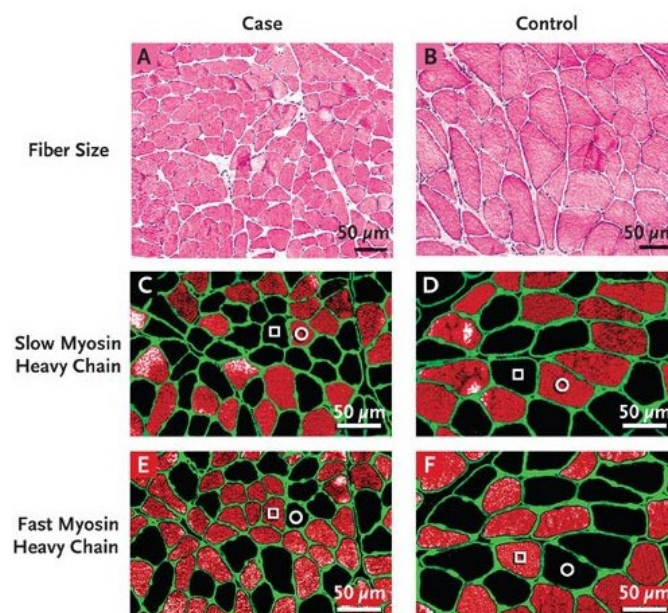


Figura 6: Riduzione del diametro delle fibre muscolari del diaframma in un paziente sottoposto a ventilazione meccanica prolungata rispetto a un controllo.(34)

Gli studi di Goligher legarono ancor di più queste alterazioni all'utilizzo del ventilatore. Venne infatti osservata, tramite controlli ecografici eseguiti dopo l'estubazione, una rapida diminuzione dello spessore diaframmatico nei pazienti con ridotta attività contrattile, mentre lo stesso parametro aumentava nei soggetti con maggiore contrattilità.

Quest'ultima era maggiore nei pazienti in PSV soggetti a minori pressioni di supporto, dimostrando quindi l'importanza di preservare un buon *drive* respiratorio per prevenire il VIDD.(35,36)

Nonostante l'eccessiva assistenza meccanica possa favorire l'insorgenza di VIDD, lo stesso fenomeno può essere osservato anche in presenza di un supporto ventilatorio insufficiente. In questo caso il meccanismo di danno è legato all'incremento eccessivo del *drive* respiratorio, con conseguente aumento del lavoro respiratorio e rischio di infiammazione e lesione delle fibre muscolari.(37)

Nella prevenzione di questo evento è utile l'utilizzo di livelli adeguati di PEEP, che mantengano un buon volume polmonare al termine dell'espirazione. Il diaframma, infatti, può mantenere una certa attività anche durante la fase espiratoria, opponendosi al ritorno elastico del polmone (*expiratory braking*) e contribuendo a preservare il volume polmonare di fine espirazione. Questo è particolarmente rilevante nei soggetti affetti da ARDS, nei quali, come osservato da Pellegrini in modelli animali, questa azione di freno, pur essendo di aiuto contro il collasso alveolare, può causare un affaticamento del muscolo.(38)

1.4.4. VAP: Ventilator-Associated Pneumonia

La polmonite associata alla ventilazione meccanica (VAP) è una complicanza infettiva che insorge in pazienti soggetti a ventilazione invasiva da almeno 48 ore. Si tratta di un evento molto comune nei reparti di terapia intensiva che arriva a complicare il decorso del 28% dei pazienti, con una mortalità sensibilmente più elevata rispetto ad infezioni ad altri organi.(39)

La VAP deriva dalla colonizzazione batterica delle alte vie respiratorie e, nel paziente sottoposto a ventilazione meccanica, diversi fattori ne favoriscono la progressione verso la polmonite. L'intubazione altera infatti i normali meccanismi di difesa dell'apparato respiratorio, compromettendo il riflesso della tosse, la funzione delle ciglia e la clearance del muco. Inoltre, il tubo endotracheale favorisce la formazione di un biofilm batterico che rappresenta un serbatoio di microrganismi. Secrezioni contaminate possono accumularsi al di sopra della cuffia del tubo e raggiungere le basse vie respiratorie per effetto del flusso inspiratorio del ventilatore o in seguito a fenomeni di *cuff leakage*. Infine, la sedazione, riducendo il livello di coscienza, aumenta il rischio di microaspirazione, favorendo ulteriormente lo sviluppo della polmonite.(40)

Gli agenti eziologici maggiormente coinvolti nella VAP variano a seconda del tempo di insorgenza rispetto all'inizio della ventilazione: nella prima settimana sono comuni infezioni da *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus Pneumoniae* e *Hemophilus Influenzae*; nella seconda prevalgono batteri multiresistenti come *Pseudomonas Aeruginosa*, *Staphylococcus Aureus* meticillino-resistente (MRSA) e *Acinetobacter Baumannii*. Nei pazienti immunodepressi vanno tenute in considerazione anche possibili colonizzazioni micotiche.(41)

La prevenzione della VAP si basa sul rispetto delle norme igienico-sanitarie durante gestione del paziente, sulla preferenza per l'intubazione orotracheale rispetto a quella nasotracheale e, quando possibile, sulla limitazione della sedazione profonda.(42)

1.5. Il Weaning

Lo svezzamento dalla ventilazione meccanica (*weaning*) rappresenta un processo fondamentale nella gestione del paziente critico, il cui obiettivo è ottenere il ripristino di una respirazione spontanea efficace nel minor tempo possibile, limitando al contempo le complicanze associate alla ventilazione invasiva descritte precedentemente. Le linee guida dell'American Thoracic Society e dell'American College of Chest Physicians sottolineano come la ventilazione meccanica costituisca un presidio salvavita, ma evidenziano anche la necessità di interromperla non appena la causa dell'insufficienza respiratoria sia sufficientemente risolta e il paziente sia in grado di sostenere autonomamente un'adeguata respirazione spontanea.(43)

Il processo di *weaning* comprende diverse fasi successive: il trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta, il riconoscimento della possibile idoneità allo svezzamento, la valutazione della prontezza del paziente, l'esecuzione di una Spontaneous Breathing Trial (SBT), l'estubazione e, qualora necessario, la reintubazione. Il fallimento del *weaning* è definito come l'insuccesso della SBT o la necessità di riprendere il supporto ventilatorio entro le 48 ore successive.(44)

Le attuali evidenze indicano che l'impiego quotidiano delle SBT rappresenta la strategia più efficace per identificare i pazienti pronti all'estubazione. Le linee guida ATS/ACCP, infatti, riportano che l'estubazione immediata dopo il superamento di

una SBT riduce la durata della ventilazione meccanica rispetto a strategie basate su un progressivo e prolungato decremento del supporto ventilatorio, senza compromettere la sicurezza del paziente.

La previsione del successo dello svezzamento rimane complessa e multifattoriale. Come evidenziato da Yang e Tobin, nessun singolo parametro fisiologico è in grado di predire con accuratezza l'esito del *weaning*. Tra gli indici maggiormente studiati compaiono il rapporto tra frequenza respiratoria e volume corrente (f/V_T o Rapid Shallow Breathing Index) e il CROP index, che integra informazioni relative agli scambi gassosi, al carico respiratorio e alla riserva neuromuscolare. In particolare, i parametri che compongono il CROP index sono strettamente influenzati dall'efficienza degli scambi gassosi e, pertanto, dal grado di accoppiamento ventilazione/perfusione. (45)

In questo contesto, l'ottimizzazione della PEEP finalizzata al miglioramento della distribuzione regionale della ventilazione e del rapporto V/Q rappresenta un elemento di particolare interesse, con il potenziale beneficio di ridurre la durata dell'esposizione alla ventilazione meccanica.

1.6. PEEP: Pressione Positiva di Fine Espirazione

Nell'ambito della terapia intensiva, un aspetto fondamentale nella gestione del paziente sottoposto a ventilazione meccanica risiede nella corretta impostazione delle pressioni erogate dal ventilatore.

I principali parametri regolabili sono la pressione di supporto (PS), ossia la pressione applicata dal ventilatore durante la fase inspiratoria, e la pressione positiva di fine espirazione (PEEP), cioè la pressione mantenuta nelle vie aeree al termine dell'espirazione. Va inoltre considerato che nei pazienti affetti da patologie ostruttive o con frequenza respiratoria elevata può svilupparsi una PEEP intrinseca (*auto-PEEP*), dovuta all'intrappolamento di aria nelle vie respiratorie a seguito di un'espirazione incompleta.

1.6.1. Ruolo della PEEP nella Ventilazione Meccanica

L'utilizzo della PEEP favorisce il miglioramento della dinamica respiratoria del paziente attraverso diversi meccanismi.

La PEEP può essere d'aiuto nel ridurre il lavoro richiesto ai muscoli respiratori, soprattutto nei pazienti con bassa compliance per i quali respirare può comportare un elevato consumo di energia. Questo determina un aumento della produzione di anidride carbonica e lattato, con possibili alterazioni dell'equilibrio acido-base.

L'applicazione di PEEP consente inoltre di mantenere distesi alveoli che altrimenti sarebbero a rischio di collasso per via delle condizioni patologiche del paziente. Questo riduce la quota di atelettasia, facendo sì che rimangano reclutati un maggior numero di alveoli lungo tutto il ciclo respiratorio. L'incremento della superficie ventilata permette anche di ottenere scambi gassosi più efficienti, riducendo il mismatch V/Q.(46)

Tuttavia, l'effetto dell'aumento della PEEP sul rapporto V/Q non è uniforme, ma è in larga misura dipendente dalla capacità del polmone di essere reclutato. Nei pazienti con un'elevata reclutabilità alveolare, l'incremento della PEEP determina prevalentemente la riapertura di regioni precedentemente collassate, con conseguente riduzione dello shunt e miglioramento del mismatch V/Q. Al contrario, nei pazienti con scarsa reclutabilità, l'incremento della PEEP determina un reclutamento limitato e favorisce soprattutto la sovradistensione delle regioni già ventilate. In questo caso, l'aumento della ventilazione di aree scarsamente perfuse può incrementare lo spazio morto, con un peggioramento del rapporto V/Q.(47)

Pertanto, livelli eccessivi di PEEP possono favorire la sovradistensione alveolare e aumentare il rischio di danno polmonare indotto dalla ventilazione (VILI).(48)

Infine, la PEEP influenza anche sulla perfusione del parenchima polmonare. Il suo utilizzo può infatti determinare un aumento della pressione intratoracica che riduce il flusso ematico diretto al polmone e, soprattutto, a una compressione dei capillari alveolari, aumentando lo spazio morto alveolare.(49)

È quindi parte cruciale del lavoro del clinico selezionare il livello di PEEP più adeguato a ciascun paziente, che bilanci il reclutamento alveolare e la riduzione del lavoro respiratorio con la sovradistensione e la compromissione emodinamica.

1.6.2. Ottimizzazione della PEEP

Nel corso degli anni sono stati proposti numerosi metodi per ottimizzare e personalizzare i valori di PEEP. Nonostante l'ampia varietà di metodi studiati in ambito clinico, ad oggi non esiste un unico metodo di titolazione della PEEP raccomandato in ogni contesto, in quanto ciascun metodo si focalizza su parametri diversi della fisiologia respiratoria.(50)

Tra le prime strategie utilizzate vi è lo studio della compliance polmonare. Il razionale dietro questo approccio si basa sul fatto che l'aumento della PEEP determina il reclutamento di un numero sempre maggiore di alveoli, ma che, oltre un certo livello, può determinarne la sovradistensione. Questo comporta una riduzione della compliance e un aumento dello spazio morto fisiologico. L'obiettivo di questa strategia è dunque selezionare un valore di PEEP che massimizzi la compliance del sistema respiratorio.(51)

Un ulteriore approccio storico, oggi meno utilizzato, è rappresentato dal monitoraggio transcutaneo della pressione parziale di ossigeno (P_{TCO_2}). In pazienti con insufficienza respiratoria, la P_{TCO_2} ha mostrato una buona correlazione con la PaO_2 , mentre presenta una correlazione inversa con lo shunt polmonare. Il monitoraggio continuo e non invasivo della P_{TCO_2} rappresenta perciò uno strumento utile per guidare la titolazione della PEEP e ottimizzare l'ossigenazione.(52)

A partire dagli inizi degli anni 2000, l'ARDS network ha proposto un metodo che prevede l'utilizzo di tabelle in cui si associa la frazione inalata di ossigeno (FiO_2) applicata al paziente con il range di PEEP necessario per mantenere un'adeguata ossigenazione (*Figura 7*). (53)

Queste tabelle rappresentano una strategia standardizzata e semplice da applicare, ma consentono una personalizzazione della PEEP limitata.

Lower PEEP/FiO ₂ Combination*													
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	1.0
PEEP, cm H ₂ O	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18-24

Higher PEEP/FiO ₂ Combination†													
FiO ₂	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.7	0.8	0.8	0.9	1.0
PEEP, cm H ₂ O	12	14	14	16	16	18	20	20	20	20	22	22	22-24

Figura 7: Protocollo ARDSnet per l'impostazione accoppiata di FiO₂ e PEEP. Vengono illustrati due differenti algoritmi terapeutici applicabili in base alla gravità del quadro clinico e al target di reclutamento alveolare.(54)

Più recentemente, è stato introdotto un sistema di ottimizzazione della PEEP incentrato sulla pressione transpolmonare (P_L). Gli studi di Mauri hanno infatti dimostrato la possibilità di misurare tale pressione, nel paziente ventilato meccanicamente, mediante un sondino posizionato in esofago. Questo metodo consente di valutare la pressione che distende il polmone durante la respirazione, tenendo conto dei contributi offerti dal ventilatore e dai muscoli respiratori del paziente, particolarmente utile nella ventilazione di supporto. Lo svantaggio di questa procedura risiede nella maggior complessità richiesta per la sua applicazione, in quanto necessita di strumentazione aggiuntiva e di personale qualificato per il corretto posizionamento e calibrazione del sondino.(55,31)

Un'altra possibilità per la titolazione della PEEP prevede l'utilizzo della tomografia ad impedenza elettrica (EIT), mediante la quale sono stati sviluppati diversi metodi per la selezione del livello ottimale di PEEP.

Nella strategia proposta da Costa, si ricerca il miglior livello di PEEP sulla base della compliance, ovvero il rapporto tra la variazione di volume e la variazione di pressione. Nel caso dell'EIT, la variazione di volume regionale può essere approssimata attraverso la variazione di impedenza (ΔZ) di un determinato pixel.

Per individuare la PEEP ottimale, Costa esegue una titolazione decrementale della PEEP, registrando, per ciascun pixel, in quale step viene raggiunta la miglior compliance. La percentuale di collasso e di sovradistensione viene calcolata come differenza tra la miglior compliance e quella osservata allo step attuale:

$$\frac{(Best\ Compliance_{pixel} - Current\ Compliance_{pixel})}{Best\ Compliance_{pixel}} \times 100$$

La stessa formula si applica sia al collasso che alla sovradistensione (*Figura 8*). Il collasso corrisponde alla riduzione di compliance osservata negli step con PEEP inferiore rispetto a quello caratterizzato dalla migliore compliance, mentre la sovradistensione viene identificata allo stesso modo ma negli step con PEEP superiore rispetto all'ottimale.

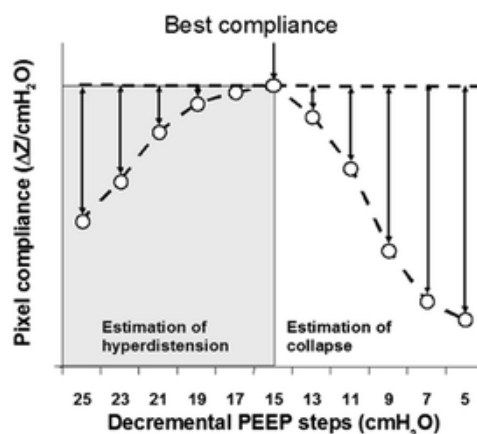


Figura 8: rappresentazione grafica della formula utilizzata per la valutazione di collasso e sovradistensione. In entrambi i casi, il fenomeno viene stimato sulla base della differenza rispetto al livello di PEEP con migliore compliance.(56)

Il valore ottimale di PEEP viene quindi individuato ricercando il miglior compromesso tra collasso e sovradistensione, sulla base dei valori percentuali ottenuti dalla sommatoria dei singoli pixel a ciascun livello di PEEP.(56)

Un altro approccio fondato sull'EIT prevede la valutazione della stabilità dell'impedenza polmonare di fine espirazione (EELI). Questo metodo, sviluppato a partire dagli studi di Eronia, osserva la variazione dell'EELI ($\Delta EELI$) nei dieci

minuti successivi all'esecuzione di una manovra di reclutamento (*recruitment maneuver*, RM). Se, dopo dieci minuti, il $\Delta EELI$ risulta superiore al 10% rispetto al valore iniziale, viene eseguita una nuova RM aumentando la PEEP di 2 cm₂H₂O, fino a ottenere una variazione inferiore al 10% (indice di stabilità del reclutamento alveolare e corrispondente al valore di PEEP ottimale).(57)

Questo metodo consente la selezione di valori di PEEP superiori rispetto a quelli indicati dalle tabelle ARDSnet, con un miglioramento dell'ossigenazione e una diminuzione della *driving pressure*.(58,59)

I metodi basati sull'EIT descritti finora sono stati valutati principalmente su pazienti sottoposti a ventilazione controllata. Per quanto riguarda la PSV, nel 2022, con il lavoro di Slobod e collaboratori, viene proposta una strategia che integra il metodo di Costa con il monitoraggio della pressione transpolmonare mediante manometria esofagea. Questo sistema permette di considerare anche il contributo dello sforzo inspiratorio del paziente, consentendo una titolazione della PEEP potenzialmente più personalizzata.(60)

1.6.3. Effetto della PEEP sul Match V/Q

L'applicazione della PEEP può modificare in maniera significativa la distribuzione della ventilazione e della perfusione polmonare e, di conseguenza, il match V/Q. L'effetto finale dipende dal bilanciamento tra fenomeni potenzialmente favorevoli, come il reclutamento di regioni polmonari precedentemente collassate, e fenomeni potenzialmente sfavorevoli, come la sovradistensione di regioni già ventilate.

Livelli di PEEP più elevati, favorendo il reclutamento alveolare, possono migliorare il match V/Q riaprendo unità polmonari perfuse ma non adeguatamente ventilate, riducendo così shunt e basso V/Q. Contemporaneamente, un'eccessiva distensione delle regioni già ventilate può comprimere il letto capillare, modificando la distribuzione della perfusione con la comparsa di regioni caratterizzate da un elevato rapporto V/Q o assimilabili allo spazio morto. Il reclutamento indotto dalla PEEP non implica quindi necessariamente un miglioramento del match V/Q, in quanto quest'ultimo dipende anche dalla contemporanea sovradistensione e dalle modificazioni della perfusione polmonare.(61)

He et al. hanno osservato mediante EIT che l'aumento della PEEP determina contemporaneamente reclutamento e sovradistensione, entrambi associati alle variazioni del match V/Q. Per descrivere il rapporto tra i due effetti, gli autori hanno utilizzato l'*overdistension-to-recruitment* ratio (O/R ratio), definito come il rapporto tra il numero di pixel sovradistesi e quello dei pixel reclutati in seguito all'applicazione di PEEP elevata. Un O/R ratio basso identifica quindi una condizione nella quale il reclutamento prevale sulla sovradistensione, mentre valori maggiori indicano una quota relativamente più elevata di sovradistensione rispetto al reclutamento. I pazienti con un O/R ratio basso hanno mostrato un significativo miglioramento del match V/Q con l'aumento della PEEP, non osservato invece nei pazienti con O/R ratio elevato, evidenziando l'importanza di considerare complessivamente gli effetti PEEP sul polmone, senza focalizzarsi unicamente sul reclutamento alveolare.(62)

Inoltre, in uno studio di Pavlovsky et al., è emersa una possibile relazione tra le modificazioni regionali del mismatch V/Q in risposta alla PEEP e la reclutabilità polmonare, stimata mediante il recruitment-to-inflation ratio (R/I ratio). Tale indice mette in relazione la compliance associata al volume reclutato con la compliance del sistema respiratorio a bassa PEEP, permettendo quindi di stimare quanto l'incremento del volume polmonare ottenuto aumentando la PEEP sia attribuibile al reclutamento rispetto alla semplice inflazione delle regioni già ventilate.

Nello studio, l'aumento della PEEP determinava effetti differenti in diverse regioni polmonari, con effetti favorevoli maggiormente evidenti nei pazienti caratterizzati da una maggiore reclutabilità, mostrando quindi una relazione tra R/I ratio e risposta del V/Q all'aumento della PEEP.(63)

Nel complesso, questi risultati evidenziano come l'effetto della PEEP sul match V/Q non sia uniforme e non possa essere previsto considerando esclusivamente il livello di PEEP applicato. Lo stesso incremento pressorio può determinare prevalentemente reclutamento in un paziente e una maggiore sovradistensione in un altro, con conseguenze differenti sulla distribuzione della ventilazione e della perfusione.(61,63)

1.7. EIT: Tomografia a Impedenza Elettrica

La Tomografia a Impedenza Elettrica (EIT) nasce nei primi anni '80, quando Barber e Brown proposero l'utilizzo di una cintura di elettrodi per ottenere, attraverso l'analisi dell'impedenza, immagini in sezione della regione corporea studiata.(64)

Il principale vantaggio di questa tecnica è la possibilità di ottenere un imaging funzionale in tempo reale senza l'utilizzo di radiazioni. L'EIT trova una particolare applicazione nello studio della funzione polmonare, in quanto le variazioni del contenuto di aria associate agli atti respiratori determinano significative variazioni dell'impedenza elettrica del tessuto, che possono essere rilevate e utilizzate per visualizzare la distribuzione regionale della ventilazione.(65)

1.7.1. Principi Fisici dell'EIT

Nei tessuti biologici, la conduzione della corrente elettrica dipende principalmente dalla quantità di acqua, aria e ioni presenti nel tessuto. Nel polmone, la corrente non attraversa direttamente gli alveoli, poiché l'aria è un cattivo conduttore, ma si distribuisce prevalentemente lungo i setti alveolari e sui tessuti circostanti. Durante l'inspirazione, l'aumento del volume alveolare determina un allungamento e una riduzione dello spessore dei percorsi attraversati dalla corrente, aumentando l'impedenza elettrica del tessuto; durante l'espirazione, al contrario, si verifica una riduzione dell'impedenza.

L'EIT sfrutta queste variazioni per ricostruire la distribuzione regionale dell'impedenza all'interno di una sezione del torace. A tal fine, una corrente di bassa intensità viene applicata sequenzialmente attraverso diverse coppie di elettrodi disposti sulla superficie toracica, mentre le differenze di potenziale generate vengono misurate dagli elettrodi rimanenti.(66)

L'elaborazione di queste misure consente di ricostruire una mappa delle variazioni di impedenza, generando immagini dinamiche formate da una matrice di pixel che rappresentano la distribuzione regionale dell'aria nel polmone. Le correnti utilizzate sono caratterizzate da frequenze generalmente comprese tra 20 e 100 kHz e da intensità molto basse, in modo da evitare la stimolazione di nervi e muscoli e garantire la sicurezza del paziente.(67)

1.7.2. Utilizzo dell'EIT

Nell'ambito della terapia intensiva l'EIT trova numerose applicazioni, consentendo di monitorare sia la ventilazione che la perfusione polmonare.

In merito alla ventilazione, è stato osservato come le variazioni di impedenza registrate siano correlate alla presenza di collasso e sovradistensione alveolare. Inoltre, l'EIT consente una visualizzazione dinamica e in tempo reale della distribuzione dell'aria all'interno del polmone. Tutto ciò può essere di grande aiuto nella gestione del paziente con insufficienza respiratoria, consentendo di ottimizzare e personalizzare i parametri della ventilazione meccanica.(65)

Per quanto riguarda la perfusione, le variazioni di impedenza associate al passaggio di sangue nel parenchima polmonare sono insufficienti per essere rilevate direttamente. Per renderle visibili mediante EIT vengono quindi utilizzati dei boli di soluzione salina, che agiscono come mezzo di contrasto aumentando la conduttività del sangue. Dagli studi di Bluth è emerso come l'utilizzo di boli di soluzione ipertonica, a diverse concentrazioni, permetta di osservare una distribuzione della perfusione sovrapponibile a quella osservata tramite tomografia a emissione di positroni (PET) (*Figura 9*). Studi successivi su pazienti pediatrici hanno poi valutato la sicurezza dell'utilizzo di boli di ipertonica, evidenziando che, con concentrazioni fino al 10%, non si osservano effetti collaterali quali ipernatriemia, ipercloremia o alterazioni dell'equilibrio acido-base.(68,69)

La possibilità di registrare la perfusione mediante l'EIT consente di identificare le regioni polmonari prevalentemente ventilate, prevalentemente perfuse o caratterizzate dalla presenza di entrambe, permettendo una valutazione dinamica del rapporto V/Q del paziente. Questa informazione può essere utilizzata per guidare la gestione dei parametri della ventilazione meccanica e favorire l'ottimizzazione del match V/Q.(65)

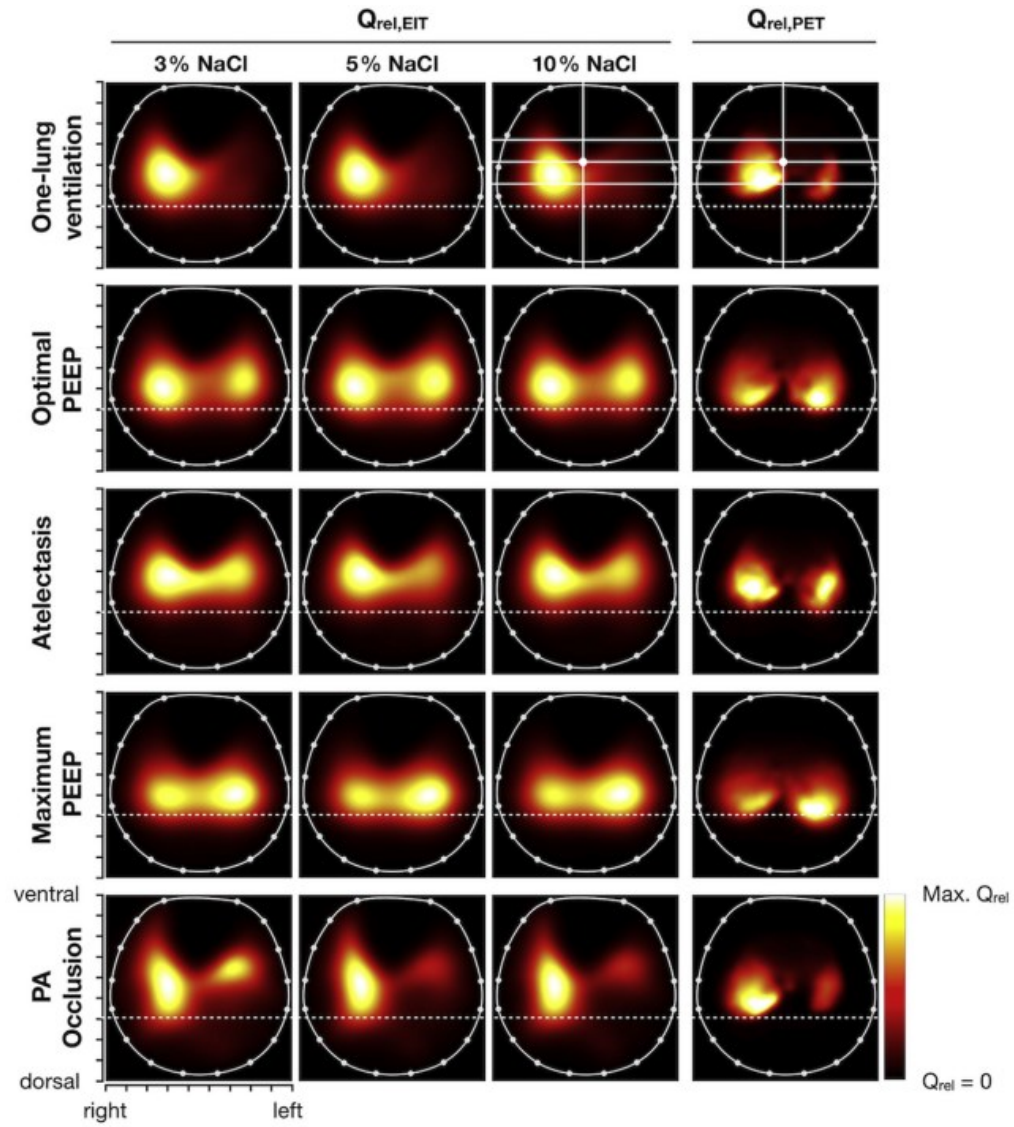


Figura 9: Confronto della perfusione polmonare ottenuta mediante EIT e PET a diverse concentrazioni di soluzione salina.(68)

2. SCOPO DELLO STUDIO

La selezione di un livello di PEEP adeguato rappresenta un aspetto fondamentale nella gestione della ventilazione meccanica. Nei pazienti sottoposti a ventilazione a pressione di supporto, la risposta alla PEEP può presentare un'elevata variabilità individuale, rendendo particolarmente importante l'utilizzo di strumenti che consentano una valutazione fisiologica personalizzata. In questo contesto, l'EIT permette di studiare in maniera dinamica sia la ventilazione sia la perfusione regionale.

L'obiettivo primario dello studio è valutare l'effetto globale della PEEP sul match V/Q, calcolato a ciascun livello di PEEP come percentuale di *matched pixels* rispetto al numero totale di pixel polmonari identificati mediante EIT. Contestualmente vengono valutate le componenti del mismatch V/Q, espresse come percentuali di shunt e spazio morto.

Inoltre, sono state svolte delle analisi esplorative per caratterizzare più approfonditamente la risposta fisiologica ai differenti livelli di PEEP, considerando variabili relative alla meccanica respiratoria, al *drive* e allo sforzo respiratorio, alla pressione transpolmonare, all'emodinamica e alla distribuzione di collasso e sovradistensione polmonare.

Infine, viene esplorata la concordanza tra il livello di PEEP associato al miglior match V/Q e quello individuato mediante criteri ventilatori, in particolare attraverso il bilanciamento tra sovradistensione e collasso e il criterio basato sulla variazione dell'impedenza polmonare di fine espirazione ($\Delta EELI$).

Come obiettivi secondari, verrà valutato mediante emogasanalisi l'effetto sulla natriemia del paziente dell'infusione di boli di soluzione ipertonica al 5%, necessari per lo svolgimento dell'EIT perfusoria.

3. MATERIALI E METODI

3.1. Disegno dello Studio

Questa tesi tratta uno studio sperimentale fisiologico in cui, per ogni paziente arruolato, è stato effettuato un monitoraggio continuo con EIT e manometria esofagea durante lo svolgimento di un PEEP trial incrementale (da 4 a 14cmH₂O, se tollerato) nel contesto della ventilazione a pressione di supporto.

Lo studio è di tipo prospettico e monocentrico, svolto da dicembre 2025 a luglio 2026 presso la terapia intensiva dell'UOC Istituto di Anestesia e Rianimazione "ISTAR 3" dell'Azienda Ospedale dell'Università di Padova.

Tutti gli interventi effettuati rientrano nella normale pratica assistenziale della terapia intensiva.

3.2. Criteri di Inclusione

I pazienti arruolati nello studio rispettano i seguenti criteri di inclusione:

età ≥ 18 anni;

- ventilazione meccanica invasiva a pressione di supporto (PSV);
- insufficienza respiratoria ipossiémica acuta con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200\text{mmHg}$;
- Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) compresa tra 0 e -2;(70)
- stabilità emodinamica, definita come:
- frequenza cardiaca (FC) $< 110\text{bpm}$;
- supporto vasopressorio basso (adrenalina o noradrenalina in dosaggio inferiore o uguale a $0,1 \mu\text{g/kg/min}$).

3.3. Criteri di Esclusione

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che presentavano:

- età < 18 anni;
- $\text{FiO}_2 > 0,8$;
- instabilità emodinamica;
- pneumotorace;

- impossibilità di posizionamento della cintura dell'EIT;
- controindicazioni assoluta all'utilizzo dell'EIT: la presenza di pacemaker o defibrillatori impiantabili può interferire con la registrazione dell'EIT, al contrario non ci sono rischi per il paziente in quanto l'EIT non influenza il funzionamento dei dispositivi impiantabili;(71)
- controindicazioni al posizionamento del catetere esofageo: la procedura è generalmente sicura ma si preferisce evitarla in pazienti con recente chirurgia esofagea o varici esofagee.(72)

3.4. Procedure e Interventi Sperimentali

I pazienti candidabili allo studio sono stati individuati, nel reparto di terapia intensiva, tra quelli in PSV che rispettavano i criteri di inclusione ed esclusione precedentemente descritti. Ciascun reclutamento si è sviluppato con una fase iniziale di preparazione del paziente e il successivo svolgimento del PEEP trial incrementale.

I parametri ventilatori utilizzati come *baseline* (ovvero PS, PEEP e FiO₂) sono stati quelli impostati dal medico di guardia secondo il proprio giudizio clinico.

Come prima cosa sono stati raccolti i dati anamnestici del paziente, i parametri vitali, i risultati degli esami ematochimici più recenti e l'attuale terapia di supporto pressoria e ventilatoria. È stato quindi eseguito un prelievo arterioso, utilizzando la via di accesso arteriosa già presente, per l'esecuzione di un emogasanalisi iniziale.

Il sondino esofageo è stato posizionato secondo il metodo descritto da Mauri, verificandone il corretto posizionamento attraverso l'osservazione della presenza di artefatti cardiaci. Il sondino presenta nella sua porzione distale un palloncino che, una volta gonfiato e correttamente calibrato, permette la rilevazione pressione esofagea (P_{es}) e, indirettamente, della pressione transpolmonare (P_L). La calibrazione è stata effettuata utilizzando lo score di Baydur, calcolato come rapporto tra la pressione esofagea (P_{es}) e la P_{aw} durante un test di occlusione. Sono stati considerati accettabili valori dello score compresi tra 0,8 e 1,2.(31)

Per il monitoraggio con EIT è stata utilizzata una cintura in silicone da sedici elettrodi, posizionata tra il 5° e il 6° spazio intercostale (*Figura 10*), collegata al

monitor PulmoVista 500 (Dräger Medical GmbH, Lübeck, Germany) che ha permesso la lettura dei dati registrati dall'impedenzometria.(73)

La perfusione polmonare è stata valutata con la tecnica del bolo di soluzione ipertonica al 5%, somministrato per via endovenosa.(68)

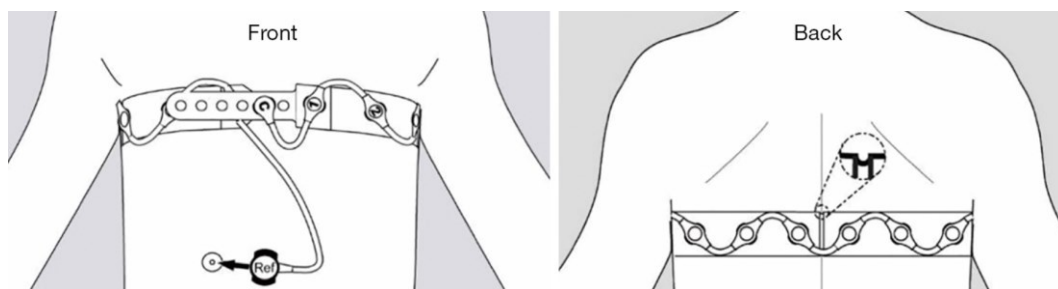


Figura 10: posizionamento della cintura di elettrodi per il monitoraggio EIT.(74)

Il PEEP trial incrementale è stato svolto mantenendo invariata la PS e la FiO₂, partendo da una PEEP di 4 cmH₂O e aumentandola di 2 cmH₂O ogni dieci minuti. Il trial si è concluso una volta raggiunti i 14 cmH₂O o qualora il paziente non fosse in grado di tollerare il nuovo livello di PEEP.

Per ciascuno step è stata svolta un'emogasanalisi e sono stati raccolti i parametri ventilatori ed emodinamici del paziente. Inoltre, al termine di ogni step, è stato eseguito un bolo da 10 mL di soluzione ipertonica per la valutazione della perfusione polmonare.

Al termine del protocollo, basandosi sui dati raccolti, ogni paziente è stato riportato al livello di supporto adeguato.

3.5. Raccolta Dati

3.5.1. Informazioni Cliniche del Paziente Arruolato

Dalla consultazione della documentazione clinica sono state raccolte, per ciascun paziente, le seguenti informazioni:

- dati anagrafici e antropometrici: età, peso, altezza;
- data di ingresso in ospedale e data di ammissione nel reparto di terapia intensiva;

- durata della ventilazione meccanica invasiva;
- tecnica utilizzata per l'intubazione: orotracheale (IOT), nasotracheale (IRT), tracheotomia (TS);
- punteggio SAPS II: sistema di classificazione utilizzato per definire la gravità del quadro clinico del paziente. Viene calcolato a 24 ore dal ricovero in terapia intensiva e permette di stimare la mortalità prevista;(75)
- SOFA score: indice prognostico che definisce l'entità della disfunzione d'organo del paziente;(76)
- quadro patologico del paziente;
- sedazione e analgesia;
- supporto aminico.

3.5.2. Variabili di Meccanica Respiratoria

Prima dell'avvio del PEEP trial incrementale, vengono registrati i seguenti parametri basali:

- pressione di supporto (PS);
- PEEP;
- frazione inspirata di ossigeno (FiO_2);
- volume corrente (*tidal volume*, V_T);
- frequenza respiratoria (RR)
- pressione di occlusione delle vie aeree (ΔP_{occ}): corrisponde alla massima deflessione della P_{aw} sviluppata durante uno sforzo inspiratorio contro la valvola chiusa del ventilatore. È rappresentativa dello sforzo muscolare esercitato del paziente durante la respirazione;(77)
- ΔP_{es} : variazione della pressione esofagea durante gli atti respiratori, rappresenta un'approssimazione della pressione intrapleurica (P_{pl}) e permette di calcolare indirettamente la pressione transpolmonare (P_L);(31)
- pressione transpolmonare (ΔP_L): ossia la differenza tra pressione delle vie aeree e pressione pleurica, indice dello stress meccanico a cui è sottoposto il parenchima polmonare;

- $P_{0,1}$: ovvero il nadir della P_{aw} raggiunto nei primi cento millisecondi durante un test di occlusione. Questa pressione costituisce un parametro che quantifica l'attivazione neuromuscolare dei muscoli respiratori, indice dell'intensità del segnale che i centri respiratori inviano ai muscoli per respirare;(78)
- indice di Baydur ($\Delta P_{es}/\Delta P_{aw}$).

Per ciascuno step del PEEP trial sono stati raccolti i seguenti dati:

- V_T ;
- RR ;
- ΔP_{es} ;
- ΔP_L ;
- $P_{0,1}$;
- pressione arteriosa;
- frequenza cardiaca.

3.5.3. Esami Ematochimici

Nell'esecuzione del protocollo, per ogni paziente, dagli esami ematochimici più recenti sono stati raccolti i valori dei globuli bianchi, della procalcitonina, della proteina-C-reattiva e del D-dimero. Inoltre, per ciascun arruolamento, è stata eseguita un'emogasanalisi iniziale, successivamente ripetuta per ciascun livello di PEEP, riportando i valori di:

- pH;
- PaO_2 ;
- $PaCO_2$;
- $H_2CO_3^- act$;
- lattati;
- natriemia (Na^+).

3.6. Outcome Measures

L'outcome primario dello studio è valutare l'impatto globale della PEEP sul match V/Q. Tramite EIT sono state ottenute delle mappe polmonari costituite da una matrice di pixel, classificati come:

- *matched pixels*: derivano dal confronto tra la mappa ventilatoria e quella perfusoria e corrispondono ai pixel sia ventilati che perfusi. Sono indicativi di un rapporto V/Q adeguato;
- *shunt-like pixels*: corrispondono a regioni polmonari individuate dall'EIT come perfuse ma non ventilate, rappresentative di una condizione assimilabile allo shunt;
- *dead-space-like pixels*: corrispondono a regioni polmonari identificate dall'EIT come ventilate ma non perfuse, indicative di spazio morto alveolare.(62)

Per le analisi fisiologiche secondarie sono stati valutati il rapporto tra volume corrente e peso corporeo predetto (PBW) e il rapporto P_aO_2/FiO_2 . Nell'analisi sono state incluse anche la frequenza respiratoria, la $P_{0,1}$, la pressione esofagea, la pressione transpolmonare dinamica, la pressione transpolmonare di fine espirazione, la pressione arteriosa media e la frequenza cardiaca.

Inoltre, sono stati ottenuti dall'EIT dati riguardanti l'impedenza polmonare di fine espirazione e le percentuali di collasso e sovradistensione alveolare, utilizzati per l'analisi esplorativa della concordanza tra diversi criteri di selezione della PEEP.(56)

L'effetto dei boli di soluzione ipertonica al 5% sulla natriemia del paziente è stato valutato confrontando i livelli di sodio plasmatico misurati mediante emogasanalisi a PEEP 4 e PEEP 14 cmH₂O.

3.7. Analisi Statistica

Il paziente rappresenta l'unità dell'analisi statistica. L'obiettivo primario dello studio consiste nella valutazione globale del match ventilo-perfusorio (V/Q), calcolato per ciascun livello di PEEP come il rapporto, espresso in percentuale, tra i *matched pixels* e i pixel totali del polmone registrati mediante EIT. Analogamente, sono state calcolate le quote assimilabili a spazio morto e shunt.

Poiché i campi relativi alle percentuali nel dataset originale non erano riportati in modo uniforme, le frazioni di *matched pixels*, spazio morto e shunt sono state ricavate direttamente dal conteggio dei pixel. Inoltre, quando il numero di *matched pixels* corrispondeva al numero totale di pixel polmonari e i conteggi di spazio morto e shunt erano mancanti, quest'ultime componenti sono state arbitrariamente considerate con valore pari a zero.

Per il rapporto P_aO_2/FiO_2 sono stati utilizzati i valori di P_aO_2 e FiO_2 *baseline* in quanto mancanti i dati relativi ai singoli step del PEEP trial.

Le variabili continue sono riportate come media (deviazione standard, SD) per le misure fisiologiche ripetute e come mediana [intervallo interquartile, IQR] per le variabili descrittive basali; le variabili categoriche sono riportate come numero (percentuale).

I vari livelli di PEEP sono stati considerati come fattore intra-soggetto a sei livelli, per cui ogni partecipante allo studio è stato sottoposto sequenzialmente, se tollerati, ai sei step di PEEP previsti dal trial. I risultati ottenuti per ciascun livello sono stati confrontati tra loro all'interno dello stesso paziente. Come analisi principale per valutare l'effetto globale della PEEP sul match V/Q è stata utilizzata l'analisi della varianza per misure ripetute a una via (ANOVA), con *p-values* corretti secondo Greenhouse-Geisser per tenere conto di possibili violazioni dell'assunzione di sfericità.

La solidità dell'endpoint primario è stata ulteriormente definita mediante il test di Friedman, utilizzato come analisi di sensibilità con un approccio non parametrico. Non sono stati definiti come analisi primarie confronti inferenziali a coppie tra i singoli livelli di PEEP.

Per lo studio della variabili fisiologiche con misurazioni ripetute incomplete, l'analisi statistica è stata effettuata utilizzando solo i pazienti che disponevano di

tutti i valori necessari per quella specifica variabile, riportando il numero di pazienti (N) inclusi nell'analisi.

La concordanza tra il livello di PEEP associato al match V/Q ottimale e il livello di PEEP selezionato sulla base di criteri ventilatori è stata considerata un'analisi esplorativa ed è stata descritta mediante statistiche descrittive. Sono stati applicati test a due code con un livello di significatività (α) pari a 0,05. Poiché le analisi fisiologiche secondarie erano di natura esplorativa, non sono state effettuate correzioni del *p-value* tenendo conto della molteplicità dei confronti, per cui i risultati di queste analisi vanno interpretati considerando questa limitazione.

Per quanto riguarda l'endpoint secondario, la natriemia è stata confrontata ai livelli di PEEP 4 e 14 cmH₂O utilizzando un t-test per dati appaiati, riportando la differenza media tra le coppie con il relativo intervallo di confidenza al 95%. Come analisi di sensibilità è stato utilizzato il test dei ranghi con segno di Wilcoxon.

4. RISULTATI

4.1. Popolazione dello Studio

Il PEEP trial incrementale è stato completato in tutti i suoi step in quindici pazienti con sei misurazioni valutabili del match V/Q per ciascun paziente, per un totale di novanta osservazioni relative all'endpoint primario.

L'età mediana della popolazione di studio era di 72 [53-75] anni e 11 pazienti (73,3%) erano di sesso maschile. Al momento dell'arruolamento la durata mediana della ventilazione invasiva era di 3 [2-7] giorni, la PEEP clinica mediana di 9 [8-10] cmH₂O, la pressione di supporto mediana di 9 [8-10] cmH₂O e la FiO_2 mediana del 40 [30-40]%. Il rapporto P_aO_2/FiO_2 , ricavato dai valori registrati, era di 235 [218-312] mmHg.

Si riportano nella *Tabella 1* le caratteristiche al *baseline* della popolazione di studio.

Caratteristiche	Popolazione di Studio (n=15)
Età, anni	72 [53-75]
Sesso Maschile, n (%)	11 (73.3)
Body Mass Index (BMI), kg/m ²	26.1 [22.6-28.8]
Predicted Body Weight (PBW), kg	67.1 [58.5-70.2]
Durata della Ventilazione Invasiva all'Arruolamento, giorni	3 [2-7]
Variabili di Meccanica Respiratoria	
PEEP Clinica, cmH ₂ O	9 [8-10]
Pressione di Supporto, cmH ₂ O	9 [8-10]
FiO_2 , %	40 [30-40]
PaO_2/FiO_2 , mmHg	235 [218-312]
Volume Corrente/PBW, mL/kg	7.0 [6.3-7.1]
Frequenza Respiratoria, respiri/min	19 [16-27]

Caratteristiche	Popolazione di Studio (n=15)
P0.1, cmH ₂ O	0.8 [0.5-1.1]
Pressione Arteriosa Media, mmHg	90 [76-93]
Frequenza Cardiaca, battiti/min	85 [81-100]
Eziologia dell'Insufficienza Respiratoria	
Polmonite, n (%)	11 (73.3)
Shock Settico, n (%)	7 (46.7)
Complicanze Post-Chirurgiche, n (%)	6 (40.0)
Trauma, n (%)	2 (13.3)

Tabella 1: Caratteristiche della Popolazione di Studio. Per ciascuna caratteristica i valori indicati corrispondono alla mediana [IQR] se non altrimenti indicato.

4.2. Effetto della PEEP sul Match V/Q

Il match medio V/Q è risultato pari al 58,8% (15,7) a PEEP 4 cmH₂O; 52,3% (19,4) a PEEP 6 cmH₂O; 53,5% (17,3) a PEEP 8 cmH₂O; 48,4% (19,0) a PEEP 10 cmH₂O; 53,9% (21,2) a PEEP 12 cmH₂O; 59,0% (23,4) a PEEP 14 cmH₂O.

Nel complesso, non è emersa evidenza di un effetto globale statisticamente significativo della PEEP sul match V/Q (*p-value* corretto secondo Greenhouse-Geisser = 0,506; η^2 parziale = 0,055). Il risultato è stato confermato dall'analisi di sensibilità non parametrica, che ha mostrato risultati concordanti (χ^2 di Friedman = 0,65; *P* = 0,986; *W* di Kendall = 0,009).

È stata inoltre osservata una marcata eterogeneità delle traiettorie individuali del match V/Q in risposta alle variazioni della PEEP, evidenziando una considerevole variabilità interindividuale, come illustrato nella *Figura 11*.

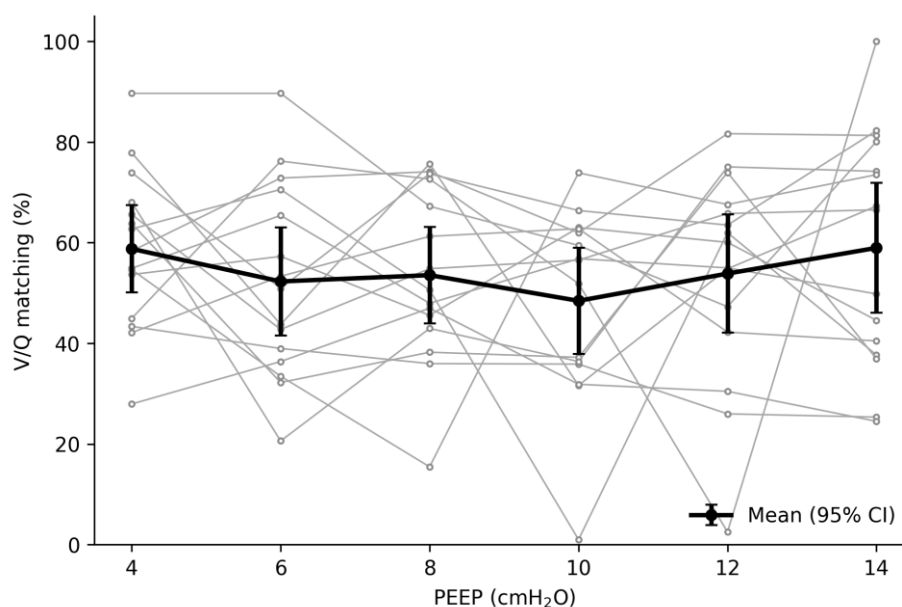


Figura 11: Traiettorie individuali del match V/Q nei diversi livelli di PEEP. Le linee grigie indicano i singoli pazienti; la linea nera rappresenta il match V/Q medio, le barre di errore il relativo intervallo di confidenza del 95%. Non si osservano effetti globali della PEEP sulla media della popolazione, nonostante l'ampia eterogeneità dei risultati tra pazienti diversi.

4.2.1. Componenti del mismatch V/Q

Sulla base delle registrazioni ottenute mediante EIT, la quota riconducibile a spazio morto non ha mostrato differenze significative nei diversi livelli di PEEP (p -value globale = 0,613).

La componente *shunt-like* ha invece mostrato un incremento dal 6,3% (4,8) a PEEP 4 fino a un valore medio massimo del 14,3% (13,4) a PEEP 10, per poi ridursi all'11,0% (10,6) a PEEP 14. In questo caso, l'effetto globale della PEEP si è avvicinato la convenzionale significatività statistica, in seguito alla correzione secondo Greenhouse-Geisser (p -value = 0,057).

Nella *Tabella 2* e nella *Figura 12* viene riportata la distribuzione media delle componenti polmonari caratterizzate da un rapporto V/Q adeguato e assimilabili allo spazio morto o allo shunt.

Variabile	PEEP 4	PEEP 6	PEEP 8	PEEP 10	PEEP 12	PEEP 14	p-value
V/Q matching, %	58.8 (15.7)	52.3 (19.4)	53.5 (17.3)	48.4 (19.0)	53.9 (21.2)	59.0 (23.3)	0.506
Dead-Space-like fraction, %	34.9 (15.4)	39.1 (18.6)	38.5 (18.9)	37.3 (16.0)	33.8 (18.4)	30.0 (15.8)	0.613
Shunt-like fraction, %	6.3 (4.8)	8.6 (5.1)	8.0 (7.2)	14.3 (13.4)	12.4 (11.5)	11.0 (10.6)	0.057

Tabella 2: Indici del rapporto V/Q derivati dall'EIT durante il PEEP trial incrementale. I valori riportati corrispondono alla media (SD) dei pazienti arruolati. I p-values si riferiscono ai test globali per misure ripetute, corretti secondo Greenhouse-Geisser.

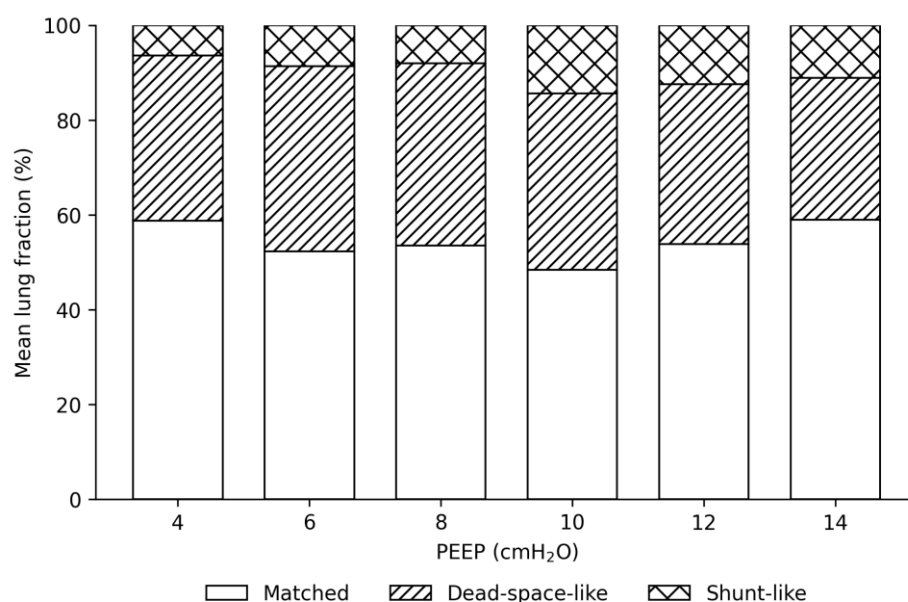


Figura 12: Quota media di polmone, derivata dall'EIT, classificata come V/Q adeguato, componente simil-spazio morto o componente shunt-like a ciascun livello di PEEP. Le quote sono state calcolate sulla base del conteggio dei pixel e la loro somma corrisponde al 100% a ciascun livello di PEEP.

4.3. Analisi Fisiologiche Secondarie

L'incremento della PEEP si è associato a una progressiva crescita del *drive* respiratorio, osservato dai valori di $P_{0,1}$ che sono passati da 1,06 (0,95) cmH₂O a PEEP 4, fino a 1,84 (1,51) cmH₂O a PEEP 14, con un (*p-value* globale = 0,001).

La pressione transpolmonare di fine espirazione è aumentata da -3,30 (3,94) a 0,81 (3,09) cmH₂O ($p\text{-value} < 0,001$).

Coerentemente con quanto osservato nella distribuzione della ventilazione mediante EIT, all'aumentare della PEEP il collasso polmonare globale si è ridotto marcatamente, mentre la sovradistensione è progressivamente cresciuta (con un $p\text{-value} < 0,001$ per l'effetto della PEEP in entrambi i casi).

Non sono invece stati osservati effetti globali sulla frequenza respiratoria, sulla deflessione inspiratoria della P_{es} , sulla pressione transpolmonare dinamica, sulla pressione arteriosa media e sulla frequenza cardiaca. I rapporti tra volume corrente (V_t) e peso corporeo predetto (PBW) e quello tra P_aO_2 e FiO_2 hanno mostrato variazioni nei diversi livelli di PEEP, tuttavia, dopo alla correzione di Greenhouse-Geisser, non è stata raggiunta la soglia di significatività statistica (rispettivamente $p\text{-value} = 0,079$ e $p\text{-value} = 0,053$).

I risultati sopracitati sono esposti nella *Tabella 3A* e nella *Tabella 3B*.

Variabile	N	PEEP 4	PEEP 6	PEEP 8	PEEP 10	PEEP 12	PEEP 14	p-value
Vt/PBW, mL/kg	15	7.0 (1.7)	7.6 (1.8)	7.6 (1.5)	7.6 (1.6)	7.6 (1.5)	7.3 (1.5)	0.079
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	15	249 (90)	261 (90)	264 (82)	270 (85)	273 (87)	272 (87)	0.053
FR, respiri/min	15	21.4 (8.4)	20.2 (7.3)	20.1 (7.2)	19.9 (7.6)	20.3 (8.3)	21.3 (8.2)	0.150
P0.1, cmH ₂ O	15	1.1 (1.0)	1.1 (0.9)	1.1 (1.1)	1.3 (1.0)	1.4 (1.5)	1.8 (1.5)	0.001
ΔPes, cmH ₂ O	15	6.4 (3.5)	6.6 (3.6)	5.7 (4.0)	6.6 (3.5)	7.2 (4.7)	7.2 (4.7)	0.142
ΔPL, cmH ₂ O	15	10.3 (2.0)	10.3 (2.1)	10.1 (2.7)	10.4 (2.7)	10.9 (3.0)	11.0 (3.4)	0.179
PL Fine Espirazione, cmH ₂ O	15	-3.3 (3.9)	-2.4 (3.6)	-1.4 (2.8)	-0.6 (3.0)	0.1 (2.5)	0.8 (3.1)	<0.001

Tabella 3A: Meccanica e drive respiratorio nei differenti livelli di PEEP. I valori indicati corrispondono alla media (SD). I p-values sono riferiti ai test globali a misure ripetute, corretti secondo Greenhouse-Geisser.

Variabile	N	PEEP 4	PEEP 6	PEEP 8	PEEP 10	PEEP 12	PEEP 14	p-value
Collasso, %	13	19.8 (16.9)	15.2 (13.7)	7.9 (8.2)	4.5 (5.8)	1.3 (1.7)	0.0 (0.0)	<0.001
Sovradistensione, %	12	0.0 (0.0)	6.3 (16.2)	9.3 (11.1)	14.7 (13.5)	24.3 (15.8)	28.9 (15.4)	<0.001
PA Media, mmHg	14	82.8 (15.9)	83.0 (15.6)	81.8 (14.7)	83.8 (13.0)	86.4 (15.2)	87.0 (15.6)	0.345
FC, battiti/min	14	87.3 (17.4)	86.5 (16.2)	87.2 (16.0)	86.5 (15.4)	86.1 (15.4)	87.2 (17.3)	0.866

Tabella 3B: EIT ventilatoria e variabili emodinamiche nei vari livelli del PEEP trial. I valori indicati corrispondono alla media (SD). “N” rappresenta numero di pazienti con una serie completa di misurazioni ai sei livelli di PEEP per il corrispondente test per misure ripetute. I valori di P sono corretti secondo Greenhouse-Geisser.

4.4. Concordanza Esplorativa nella Selezione della PEEP Ottimale

La PEEP associata al miglior match V/Q ha mostrato un’ampia variabilità tra i pazienti nell’intervallo di valori testato, con i seguenti risultati: PEEP 4 cmH₂O in 3 pazienti, PEEP 6 in 2, PEEP 8 in 1, PEEP 10 in 3, PEEP 12 in 3 e PEEP 14 in 3 pazienti.

La concordanza esatta tra la PEEP ottimale individuata sulla base del match V/Q e quella selezionata in base al bilanciamento tra sovradistensione e collasso è stata osservata in 2 pazienti su 15 (13,3%). Considerando invece come concordanti valori di PEEP con una differenza entro ± 2 cmH₂O, la concordanza è stata riscontrata in 4 pazienti su 15 (26,7%). La differenza assoluta mediana tra i valori di PEEP individuati con i due criteri è risultata pari a 4 [3–6] cmH₂O.

Analogamente, la concordanza esatta tra la PEEP ottimale basata sul match V/Q e quella individuata mediante il criterio basato sulla $\Delta EELI$ è stata osservata in 2 pazienti su 15 (13,3%), mentre una concordanza entro ± 2 cmH₂O è stata riscontrata in 5 pazienti su 15 (33,3%). In questo caso, la differenza assoluta mediana tra i valori di PEEP selezionati con i due metodi è risultata pari a 6 [2–7] cmH₂O.

Nella *Figura 13* viene illustrata relazione tra la PEEP selezionata sulla base del match V/Q e quella individuata mediante il bilanciamento tra sovradistensione e collasso. Tali analisi sono state considerate esplorative e non sono state utilizzate per l'analisi inferenziale primaria.

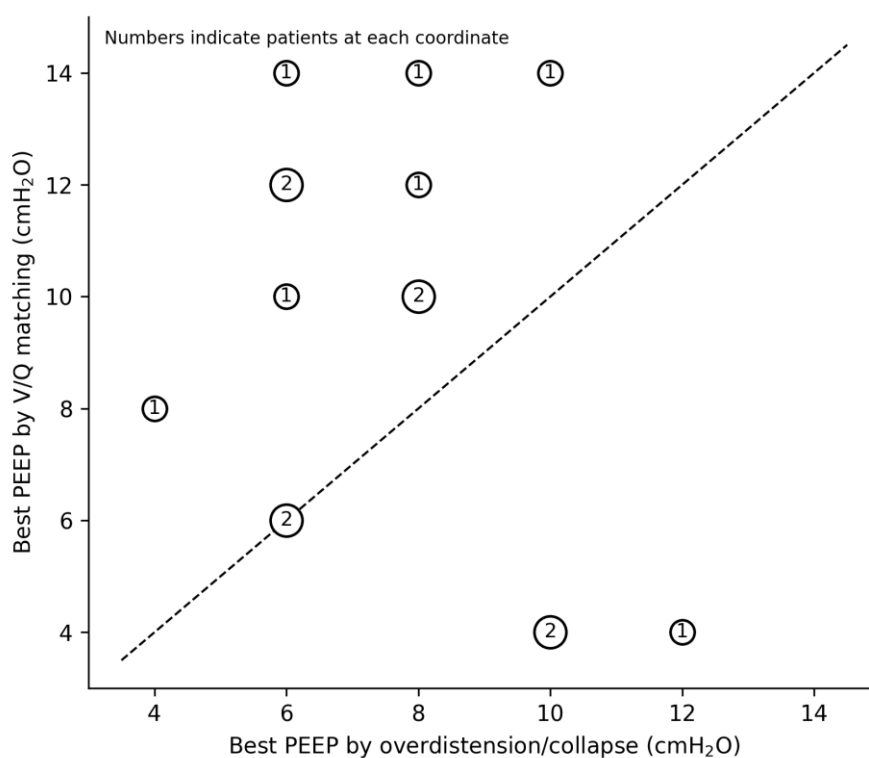


Figura 13: Concordanza tra la PEEP individuata come ottimale sulla base del match V/Q e quella selezionata mediante il bilanciamento tra sovradistensione e collasso, valutato con EIT. La linea tratteggiata rappresenta la concordanza perfetta tra i due criteri; i numeri all'interno dei cerchi indicano il numero di pazienti corrispondenti a ciascuna combinazione di valori di PEEP.

4.5. Natriemia durante lo Svolgimento della EIT Perfusoria

La natriemia media è aumentata da 136,2 (5,5) mmol/L a PEEP 4 cmH₂O a 137,7 (5,3) mmol/L a PEEP 14 cmH₂O. L'incremento medio appaiato è risultato pari a 1,47 mmol/L (IC 95%: 0,22–2,71; t-test per dati appaiati, *p-value* = 0,024). L'analisi di sensibilità mediante test dei ranghi con segno di Wilcoxon ha fornito un risultato concordante (*p-value* = 0,011). I risultati vengono riportati nella *Tabella 4*.

PEEP 4, mmol/L	PEEP 14, mmol/L	Variazioni Appaiate, mmol/L (95% CI)	p-value
136.2 (5.5)	137.7 (5.3)	+1.47 (0.22 to 2.71)	0.024

Tabella 4: Livelli medi di natriemia, espressi come media (SD), all'inizio e alla fine del PEEP trial. Il p-value è stato ottenuto mediante t-test per dati appaiati; il test dei ranghi con segno di Wilcoxon, utilizzato come analisi di sensibilità, ha mostrato un p-value = 0,011.

La variazione individuale mediana della natriemia è stata di 1,2 [0,2–2,2] mmol/L, con variazioni comprese tra -1,3 e +8,3 mmol/L. Valori di natriemia superiori a 145 mmol/L non sono stati osservati in nessuno dei 15 pazienti a PEEP 4 cmH₂O, mentre erano presenti in 2 pazienti su 15 a PEEP 14 cmH₂O. Il valore massimo registrato al termine del trial è stato di 147,2 mmol/L.

Le variazioni individuali appaiate della natriemia tra PEEP 4 e PEEP 14 cmH₂O sono rappresentate nella *Figura 14*.

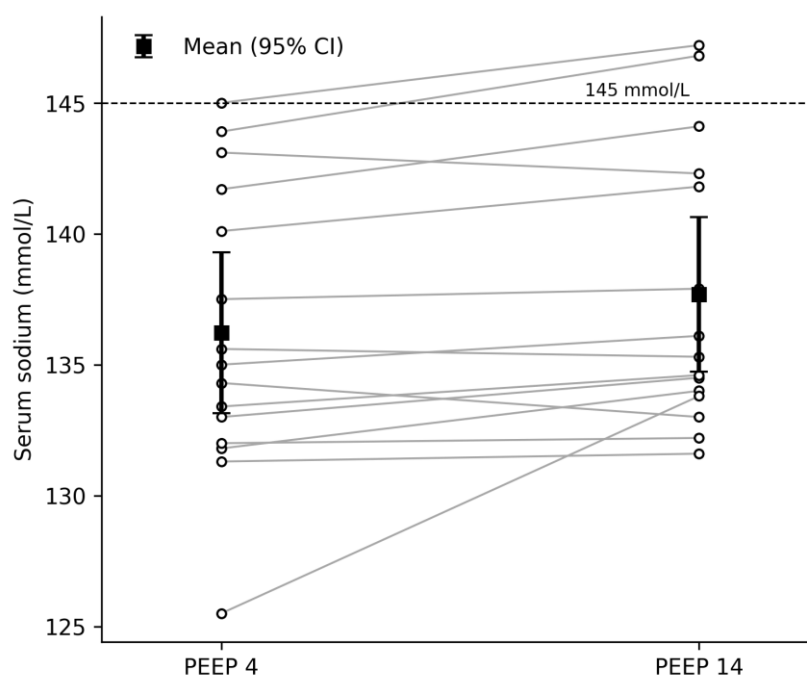


Figura 14: Valori individuali della natriemia a PEEP 4 e PEEP 14 cmH₂O. Le linee grigie collegano le misurazioni ripetute relative allo stesso paziente; i quadrati neri e le barre di errore rappresentano rispettivamente la media e il relativo intervallo di confidenza al 95%. La linea orizzontale tratteggiata indica il valore soglia di 145 mmol/L.

5. DISCUSSIONE

Il principale obiettivo del presente studio era di valutare l'eventuale presenza di un effetto globale della PEEP sul match V/Q. Il valore medio del match V/Q ha mostrato delle variazioni durante il trial, passando da un minimo del 48,4% a PEEP 10 cmH₂O fino a raggiungere un valore massimo del 59,0% a PEEP 14 cmH₂O.

Nonostante queste modifiche non abbiano raggiunto la soglia di significatività statistica ($p\text{-value} = 0,506$), dalle traiettorie dei singoli pazienti è emersa una notevole variabilità della risposta individuale. Dai dati che abbiamo raccolto, il livello di PEEP associato al miglior match V/Q è risultato infatti distribuito lungo l'intero intervallo analizzato: 3 pazienti hanno mostrato il miglior match a PEEP 4, 2 a PEEP 6, 1 a PEEP 8, 3 a PEEP 10, 3 a PEEP 12 e 3 a PEEP 14 cmH₂O. Alla luce di questi risultati, l'assenza di un effetto medio significativo sembra riflettere una marcata eterogeneità della risposta individuale alla PEEP, con variazioni del match V/Q differenti e, in alcuni casi, di direzione opposta tra i pazienti.

Questo fenomeno potrebbe essere spiegato dalle differenti caratteristiche fisiologiche dei singoli pazienti; in particolare, un elemento fondamentale potrebbe essere il diverso equilibrio tra reclutamento e sovradistensione indotto dall'aumento della PEEP. Nei pazienti maggiormente reclutabili, l'incremento della PEEP può favorire la riapertura di regioni precedentemente collassate e perfuse ma scarsamente ventilate, determinando una riduzione dello shunt e un miglioramento del match V/Q. Al contrario, nei pazienti nei quali il reclutamento è limitato, l'aumento della PEEP può determinare prevalentemente la sovradistensione delle regioni già ventilate, limitando il beneficio sul rapporto V/Q.(47,62)

Un ulteriore elemento che può contribuire a spiegare l'eterogeneità osservata riguarda la risposta della perfusione polmonare all'aumento della PEEP. Il reclutamento di nuove regioni polmonari, infatti, pur determinando un aumento della ventilazione, non è necessariamente accompagnato da un corrispondente aumento della perfusione nelle stesse regioni. Inoltre, la sovradistensione delle aree già ventilate può comprimere il letto capillare modificando ulteriormente la distribuzione del flusso ematico.(61)

Questo concetto assume particolare rilevanza sulla base di quanto osservato nel nostro studio. Con l'incremento della PEEP è stata osservata una progressiva

riduzione del collasso associata a un aumento della sovradistensione polmonare, con un effetto globale statisticamente significativo per entrambe le variabili ($p\text{-value} < 0,001$). Parallelamente, la pressione transpolmonare di fine espirazione è aumentata progressivamente, passando da valori medi negativi a PEEP 4 a valori positivi a PEEP 14 cmH₂O ($p\text{-value} < 0,001$). Nonostante queste evidenti modificazioni della meccanica e dell'aerazione polmonare, non è stato osservato un parallelo miglioramento uniforme del match V/Q. Questo rafforza l'ipotesi che le modificazioni della ventilazione rappresentino soltanto una componente della risposta complessiva alla PEEP, poiché ventilazione e perfusione possono modificarsi e ridistribuirsi in maniera differente.

L'assenza di un effetto medio uniforme della PEEP sul match V/Q potrebbe quindi derivare dalla combinazione di questi fenomeni: in alcuni pazienti il reclutamento può prevalere e determinare un miglioramento del rapporto V/Q, mentre in altri la sovradistensione e le modificazioni della perfusione possono controbilanciare o annullare tale beneficio.(63)

In questo senso, la variabilità delle traiettorie individuali osservata nel nostro studio non rappresenta semplicemente una dispersione dei dati, ma potrebbe riflettere differenti modalità fisiologiche di risposta alla PEEP.

Un'analogha variabilità interindividuale è stata descritta in letteratura riguardo agli effetti della pressione di supporto. Coerentemente con quanto osservato dal nostro studio per la PEEP, la variazione del supporto ventilatorio non determina necessariamente una risposta uniforme del match V/Q, ma può produrre effetti differenti nei singoli pazienti.(79)

Questo sottolinea ulteriormente come gli effetti delle modificazioni dei parametri ventilatori sul rapporto V/Q siano fortemente individuali e possano essere difficilmente rappresentati dal solo andamento medio della popolazione.

Anche con l'analisi separata delle quote *shunt-like* e *dead-space-like* non sono state evidenziate variazioni globali associate ai livelli di PEEP, sebbene la componente *shunt-like* abbia mostrato una variazione più evidente, pur non raggiungendo la soglia convenzionale di significatività statistica dopo la correzione di Greenhouse-Geisser ($p\text{-value} = 0,057$). Considerata la ridotta numerosità del campione, questo

risultato deve essere interpretato con cautela, ma suggerisce un possibile maggiore coinvolgimento della componente *shunt-like* nelle variazioni del mismatch V/Q osservate durante il PEEP trial.

In merito all'analisi esplorativa dei criteri di selezione della PEEP, un risultato particolarmente interessante è rappresentato dalla ridotta concordanza tra il livello pressorio associato al miglior match V/Q e quello individuato attraverso metodi basati prevalentemente sulla ventilazione. La concordanza esatta con il criterio basato sul bilanciamento tra collasso e sovradistensione è stata osservata solamente in 2 pazienti su 15 (13,3%) e, anche considerando una tolleranza di ± 2 cmH₂O, è aumentata solamente al 26,7%.⁽⁵⁶⁾

Un risultato analogo è stato osservato utilizzando il criterio basato sulla $\Delta EELI$, con una concordanza esatta del 13,3% e una concordanza entro ± 2 cmH₂O del 33,3%.⁽⁵⁷⁾

La scarsa concordanza appare coerente con quanto descritto in precedenza e contribuisce a evidenziare come i diversi criteri di titolazione esplorino componenti differenti della fisiologia polmonare. Il bilanciamento tra collasso e sovradistensione valuta prevalentemente la risposta regionale della ventilazione, mentre la $\Delta EELI$ considera maggiormente la stabilità del reclutamento al termine dell'espiazione. La valutazione del match V/Q introduce invece una dimensione ulteriore, considerando contemporaneamente la distribuzione della ventilazione e quella della perfusione. Il livello definito come ottimale può quindi differire nello stesso paziente a seconda dell'obiettivo fisiologico considerato.

Nel contesto specifico della PSV, l'interpretazione della risposta alla PEEP risulta ulteriormente complessa per la presenza dell'attività respiratoria spontanea, che incide sulla distribuzione regionale della ventilazione e sulle pressioni sviluppate a livello polmonare. L'integrazione dell'EIT con il monitoraggio della pressione transpolmonare può quindi fornire informazioni complementari, permettendo di valutare contemporaneamente la distribuzione regionale della ventilazione e la pressione distendente effettivamente applicata al polmone.⁽⁶⁰⁾

L'analisi delle variabili fisiologiche ha evidenziato soprattutto due modificazioni significative durante il PEEP trial. La pressione transpolmonare di fine espirazione è aumentata progressivamente con l'incremento della PEEP, passando da valori medi negativi a PEEP 4 a valori positivi a PEEP 14 ($p\text{-value} < 0,001$). Questo risultato indica un progressivo aumento della pressione distendente il polmone, coerente con la contemporanea riduzione del collasso osservata mediante EIT.

Un secondo risultato rilevante riguarda la $P_{0,1}$, aumentata da 1,06 cmH₂O a PEEP 4 a 1,84 cmH₂O a PEEP 14 ($p\text{-value} = 0,001$). L'aumento significativo della $P_{0,1}$ osservato con l'incremento della PEEP suggerisce un aumento del *drive* respiratorio ai livelli di PEEP più elevati. Una possibile spiegazione potrebbe essere rappresentata dalle modificazioni della meccanica respiratoria associate all'incremento della PEEP, tra cui la progressiva sovradistensione osservata mediante EIT che potrebbe aver determinato una riduzione della compliance polmonare. Ciononostante, l'assenza di variazioni significative della deflessione inspiratoria della pressione esofagea e della pressione transpolmonare dinamica suggerisce un possibile disaccoppiamento tra *drive* e sforzo inspiratorio. Questo rappresenta un elemento interessante, che richiede comunque cautela nell'interpretazione anche in considerazione della ridotta numerosità del campione.(31,78)

Le altre variabili respiratorie ed emodinamiche analizzate, tra cui frequenza respiratoria, volume corrente rapportato al PBW, pressione arteriosa media e frequenza cardiaca, non hanno mostrato variazioni globalmente significative durante il trial.

L'outcome secondario dello studio si è focalizzato sull'effetto delle somministrazioni ripetute di boli di soluzione salina ipertonica al 5%, elemento centrale del protocollo che ha permesso di ottenere le mappe di perfusione polmonare.(68)

Nel corso del PEEP trial la natriemia media è aumentata da 136,2 a 137,7 mmol/L. La media delle differenze tra i livelli di natriemia a inizio e fine protocollo, calcolate per ciascun paziente, è risultata di 1,47 mmol/L. L'aumento osservato è risultato statisticamente significativo e il risultato è stato confermato dall'analisi di

sensibilità mediante test di Wilcoxon ($p\text{-value} = 0,011$). Tuttavia, dal punto di vista quantitativo, l'incremento medio è stato contenuto.

Questi risultati forniscono quindi indicazioni favorevoli sulla tollerabilità della metodica nelle condizioni del presente studio. La variabilità individuale osservata, con due pazienti che hanno raggiunto valori superiori a 145 mmol/L, rende comunque opportuno il monitoraggio della natriemia durante protocolli che prevedano somministrazioni ripetute.

6. LIMITI DELLO STUDIO

Nell'interpretazione dei dati va considerata la ridotta numerosità campionaria dello studio, che limita la potenza statistica dei risultati ottenuti. Inoltre, il carattere monocentrico dello studio monocentrico e la selezione della popolazione selezionata impongono prudenza nella generalizzazione dei dati raccolti. Si tenga presente anche che la natura prevalentemente fisiologica ed esplorativa dello studio non consente di stabilire se la selezione della PEEP sulla base del match V/Q possa tradursi in un effettivo beneficio clinico.

Vanno poi considerati i limiti propri dell'EIT, la quale fornisce informazioni relative a una sezione trasversale del polmone, non necessariamente rappresentativa della distribuzione globale della ventilazione e della perfusione dell'intero organo. Per di più, l'utilizzo di boli di soluzione salina ipertonica, per quanto validato dalla letteratura, non è ancora equivalente a una tecnica quantitativa di riferimento per la valutazione della perfusione polmonare.(68)

Infine, la sequenzialità degli step del trial non permette di escludere completamente che le modificazioni osservate siano influenzate, oltre che dal livello di PEEP, anche dalla progressione temporale del protocollo e dagli effetti degli step precedenti sulla meccanica e sul reclutamento polmonare. La breve durata dei singoli step consente inoltre di valutare principalmente gli effetti fisiologici acuti delle variazioni della PEEP, senza permettere di stabilire se le modificazioni osservate persistano nel tempo.

7. CONCLUSIONI

Nel complesso, i risultati hanno permesso di caratterizzare gli effetti di differenti livelli di PEEP sul match ventilo-perfusorio e su diversi parametri fisiologici in pazienti sottoposti a ventilazione a pressione di supporto. Sebbene non sia emerso un effetto globale statisticamente significativo della PEEP sul match V/Q, è stata osservata una notevole eterogeneità individuale, con il miglior livello di PEEP che è risultato molto diverso da paziente a paziente.

Alla luce degli studi presenti in letteratura, tale eterogeneità potrebbe riflettere differenti modalità individuali di risposta alla PEEP, determinate dal bilanciamento tra reclutamento e sovradistensione e dalle contemporanee modificazioni della distribuzione della perfusione. L'assenza di un effetto medio uniforme non esclude quindi la presenza di modificazioni rilevanti del match V/Q nel singolo paziente, ma evidenzia i limiti di una valutazione basata esclusivamente sulla risposta media della popolazione.(61,62)

L'incremento della PEEP ha determinato importanti modificazioni della fisiologia polmonare, con una progressiva riduzione del collasso associata a un aumento della sovradistensione e a un incremento della pressione transpolmonare di fine espirazione. È stato inoltre osservato un aumento della $P_{0,1}$, indicativo di una possibile modificazione del *drive* respiratorio, pur non accompagnato tuttavia da un parallelo incremento degli indici di sforzo inspiratorio.

Particolarmente interessante è risultata la ridotta concordanza tra il livello di PEEP associato al miglior match V/Q e quello individuato mediante criteri basati sulla ventilazione, quali il bilanciamento tra collasso e sovradistensione e la $\Delta EELI$. Questo risultato evidenzia come criteri differenti possano identificare livelli di PEEP diversi nello stesso paziente a seconda della risposta ricercata.

Nel complesso, i risultati evidenziano la potenziale rilevanza di un approccio personalizzato per la titolazione della PEEP nei pazienti in PSV, nel quale gli effetti sulla ventilazione siano considerati insieme alle modificazioni della perfusione polmonare. In quest'ottica, l'integrazione delle informazioni relative alla perfusione con quelle relative alla ventilazione mediante EIT potrebbe quindi fornire una caratterizzazione più completa della risposta individuale alla PEEP.

Infine, le somministrazioni ripetute di soluzione salina ipertonica al 5% necessarie per l'EIT perfusoria hanno determinato un incremento medio contenuto della natriemia, fornendo indicazioni favorevoli sulla tollerabilità della metodica nelle condizioni del presente studio. La variabilità individuale osservata rende comunque opportuno il monitoraggio della natriemia durante protocolli con somministrazioni ripetute.

La ridotta numerosità del campione, il carattere monocentrico e la breve durata dei singoli step impongono tuttavia cautela nella generalizzazione dei risultati. Studi futuri su popolazioni più ampie saranno necessari per confermare l'eterogeneità individuale osservata e per valutare se l'integrazione del match V/Q nella titolazione della PEEP possa contribuire a identificare strategie di ventilazione maggiormente personalizzate e, in ultima analisi, tradursi in benefici clinicamente rilevanti.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Vincent JL, Akça S, de Mendonça A, Haji-Michael P, Sprung C, Moreno R, et al. The Epidemiology of Acute Respiratory Failure in Critically Ill Patients. *Chest*. 1 maggio 2002;121(5):1602–9. doi:10.1378/chest.121.5.1602
2. Lagina M, Valley TS. Diagnosis and Management of Acute Respiratory Failure. *Crit Care Clin*. 1 aprile 2024;40(2):235–53. doi:10.1016/j.ccc.2024.01.002
PubMed PMID: 38432694.
3. Mirabile VS, Shebl E, Sankari A, Burns B. Respiratory Failure in Adults. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [citato 8 luglio 2026]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526127/>
PubMed PMID: 30252383.
4. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 20 giugno 2012;307(23):2526–33.
doi:10.1001/jama.2012.5669 PubMed PMID: 22797452.
5. Petersson J, Glenny RW. Gas exchange and ventilation–perfusion relationships in the lung. *Eur Respir J*. 30 settembre 2014;44(4):1023–41.
doi:10.1183/09031936.00037014 PubMed PMID: 25063240.
6. Hopkins SR. Ventilation/Perfusion Relationships and Gas Exchange: Measurement Approaches. *Compr Physiol*. 8 luglio 2020;10(3):1155–205.
doi:10.1002/cphy.c180042 PubMed PMID: 32941684; PubMed Central PMCID: PMC8274320.
7. Slobod D, Damia A, Leali M, Spinelli E, Mauri T. Pathophysiology and Clinical Meaning of Ventilation-Perfusion Mismatch in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Biology*. 30 dicembre 2022;12(1):67.
doi:10.3390/biology12010067 PubMed PMID: 36671759; PubMed Central PMCID: PMC9855693.

8. Linz D, Hendriks J. Remote heart rhythm assessment by a smartphone camera: How a mobile app made the difference during the COVID-19 pandemic. *Physiol News*. 22 marzo 2021. doi:10.36866/pn.121.14
9. Galvin I, Drummond GB, Nirmalan M. Distribution of blood flow and ventilation in the lung: gravity is not the only factor. *Br J Anaesth*. 1 aprile 2007;98(4):420–8. doi:10.1093/bja/aem036
10. Szafran JC, Patel BK. Invasive Mechanical Ventilation. *Crit Care Clin*. aprile 2024;40(2):255–73. doi:10.1016/j.ccc.2024.01.003 PubMed PMID: 38432695; PubMed Central PMCID: PMC12590542.
11. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc*. 1 settembre 2017;92(9):1382–400. doi:10.1016/j.mayocp.2017.05.004 PubMed PMID: 28870355.
12. Tobin MJ. Advances in Mechanical Ventilation. *N Engl J Med*. 28 giugno 2001;344(26):1986–96. doi:10.1056/NEJM200106283442606
13. Hess D. Applied Respiratory Physiology: Use of Ventilator Waveforms and Mechanics in the Management of Critically Ill Patients. *Respir Care*. 1 marzo 2005;50:26–7. doi:10.4187/respcare.05500026
14. Yoshida T, Torsani V, Gomes S, De Santis RR, Beraldo MA, Costa ELV, et al. Spontaneous Effort Causes Occult Pendelluft during Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 dicembre 2013;188(12):1420–7. doi:10.1164/rccm.201303-0539OC
15. Abramovitz A, Sung S. Pressure Support Ventilation (PSV)(Archived). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [citato 23 luglio 2026]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546706/> PubMed PMID: 31536312.
16. Slutsky AS. Lung Injury Caused by Mechanical Ventilation. *CHEST*. 1 luglio 1999;116:9S-15S. doi:10.1378/chest.116.suppl_1.9S-a

17. DREYFUSS D, SAUMON G. Ventilator-induced Lung Injury: Lessons from Experimental Studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 gennaio 1998;157(1):294–323. doi:10.1164/ajrccm.157.1.9604014
18. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. 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*. 4 maggio 2000;342(18):1301–8. doi:10.1056/NEJM200005043421801 PubMed PMID: 10793162.
19. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung”. *Intensive Care Med*. 1 giugno 2005;31(6):776–84. doi:10.1007/s00134-005-2627-z
20. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 19 febbraio 2015;372(8):747–55. doi:10.1056/NEJMs1410639
21. Bayram B, Şancı E. Invasive mechanical ventilation in the emergency department. *Turk J Emerg Med*. 1 aprile 2019;19(2):43–52. doi:10.1016/j.tjem.2019.03.001
22. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med*. 28 novembre 2013;369(22):2126–36. doi:10.1056/NEJMr1208707
23. Gaver DP, Nieman GF, Gatto LA, Cereda M, Habashi NM, Bates JHT. The POOR Get POORer: A Hypothesis for the Pathogenesis of Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 ottobre 2020;202(8):1081–7. doi:10.1164/rccm.202002-0453CP PubMed PMID: 33054329; PubMed Central PMCID: PMC7560804.
24. Webb HH, Tierney DF. Experimental Pulmonary Edema due to Intermittent Positive Pressure Ventilation with High Inflation Pressures.

- Protection by Positive End-Expiratory Pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1 novembre 1974;110(5):556–65. doi:10.1164/arrd.1974.110.5.556
25. Bellani G, Guerra L, Musch G, Zanella A, Patroniti N, Mauri T, et al. Lung Regional Metabolic Activity and Gas Volume Changes Induced by Tidal Ventilation in Patients with Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 maggio 2011;183(9):1193–9. doi:10.1164/rccm.201008-1318OC PubMed PMID: 21257791; PubMed Central PMCID: PMC3114052.
 26. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 3 marzo 2010;303(9):865–73. doi:10.1001/jama.2010.218
 27. Bachmann MC, Cruces P, Díaz F, Oviedo V, Goich M, Fuenzalida J, et al. Spontaneous breathing promotes lung injury in an experimental model of alveolar collapse. *Sci Rep.* 25 luglio 2022;12(1):12648. doi:10.1038/s41598-022-16446-2
 28. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med.* 1988;15(1):8–14. doi:10.1007/BF00255628 PubMed PMID: 3230208.
 29. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 febbraio 2017;195(4):438–42. doi:10.1164/rccm.201605-1081CP
 30. Morais CCA, Koyama Y, Yoshida T, Plens GM, Gomes S, Lima CAS, et al. High Positive End-Expiratory Pressure Renders Spontaneous Effort Noninjurious. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 maggio 2018;197(10):1285–96. doi:10.1164/rccm.201706-1244OC PubMed PMID: 29323536; PubMed Central PMCID: PMC5955057.

31. Mauri T, Yoshida T, Bellani G, Goligher EC, Carteaux G, Rittayamai N, et al. Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. *Intensive Care Med.* 1 settembre 2016;42(9):1360–73. doi:10.1007/s00134-016-4400-x
32. Yoshida T, Grieco DL, Brochard L, Fujino Y. Patient self-inflicted lung injury and positive end-expiratory pressure for safe spontaneous breathing. *Curr Opin Crit Care.* febbraio 2020;26(1):59–65. doi:10.1097/MCC.0000000000000691 PubMed PMID: 31815775.
33. Dres M, Dubé BP, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, et al. Coexistence and Impact of Limb Muscle and Diaphragm Weakness at Time of Liberation from Mechanical Ventilation in Medical Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 gennaio 2017;195(1):57–66. doi:10.1164/rccm.201602-0367OC
34. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid Disuse Atrophy of Diaphragm Fibers in Mechanically Ventilated Humans. *N Engl J Med.* 27 marzo 2008;358(13):1327–35. doi:10.1056/NEJMoa070447
35. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, Murray A, Vorona S, Brace D, et al. Evolution of Diaphragm Thickness during Mechanical Ventilation. Impact of Inspiratory Effort. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 novembre 2015;192(9):1080–8. doi:10.1164/rccm.201503-0620OC
36. Sassoon CSH, Zhu E, Caiozzo VJ. Assist–Control Mechanical Ventilation Attenuates Ventilator-induced Diaphragmatic Dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 settembre 2004;170(6):626–32. doi:10.1164/rccm.200401-042OC
37. Fu W, Guan L, Liu Q, Xie Z, You J, Chen R. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: pathophysiology, monitoring and advances in potential treatment and prevention. *Eur Respir Rev.* 8 ottobre 2025;34(178). doi:10.1183/16000617.0069-2025

38. Pellegrini M, Hedenstierna G, Roneus A, Segelsjö M, Larsson A, Perchiazzi G. The Diaphragm Acts as a Brake during Expiration to Prevent Lung Collapse. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 giugno 2017;195(12):1608–16. doi:10.1164/rccm.201605-0992OC
39. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 aprile 2002;165(7):867–903. doi:10.1164/ajrccm.165.7.2105078
40. Kohbodi GA, Rajasurya V, Noor A. Ventilator-Associated Pneumonia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [citato 31 luglio 2026]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507711/> PubMed PMID: 29939533.
41. Rello J, Torres A. Microbial causes of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Infect*. marzo 1996;11(1):24–31. PubMed PMID: 8885060.
42. Force M of the T, Bouza E, Brun-Buisson C, Chastre J, Ewig S, Fagon JY, et al. Ventilator-associated pneumonia: European Task Force on ventilator-associated pneumonia Chairmen of the Task Force: A. Torres and J. Carlet. *Eur Respir J*. 1 maggio 2001;17(5):1034–45. doi:10.1183/09031936.01.17510340 PubMed PMID: 11488306.
43. Girard TD, Alhazzani W, Kress JP, Ouellette DR, Schmidt GA, Truwit JD, et al. An Official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. Rehabilitation Protocols, Ventilator Liberation Protocols, and Cuff Leak Tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 gennaio 2017;195(1):120–33. doi:10.1164/rccm.201610-2075ST
44. Boles JM, Bion J, Connors J Alfred, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 1 giugno 2007;29:1033–56. doi:10.1183/09031936.00010206

45. Yang KL, Tobin MJ. A Prospective Study of Indexes Predicting the Outcome of Trials of Weaning from Mechanical Ventilation. *N Engl J Med.* 23 maggio 1991;324(21):1445–50. doi:10.1056/NEJM199105233242101
46. Rossi A, Santos C, Roca J, Torres A, F  lez MA, Rodríguez-Roisin R. Effects of PEEP on VA/Q mismatching in ventilated patients with chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* maggio 1994;149(5):1077–84. doi:10.1164/ajrccm.149.5.8173744 PubMed PMID: 8173744.
47. Zha Z, Wang Z, Cheng Q, Meng S, Xu J, Xie J, et al. Impact of PEEP on V/Q mismatch according to patient position and recruitability: a clinical prospective study. *Ann Intensive Care.* 9 marzo 2026;16:100046. doi:10.1016/j.aicj.2026.100046 PubMed PMID: 41852673; PubMed Central PMCID: PMC12993242.
48. Levine A, Mora JL. Positive End-Expiratory Pressure. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [citato 6 agosto 2026]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441904/> PubMed PMID: 28722933.
49. Nieman GF, Paskanik AM, Bredenberg CE. Effect of positive end-expiratory pressure on alveolar capillary perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1 aprile 1988;95(4):712–6. doi:10.1016/S0022-5223(19)35741-1
50. Edginton S, Kruger N, Stelfox HT, Brochard L, Zuege DJ, Gaudet J, et al. Methods for determining optimal positive end-expiratory pressure in patients undergoing invasive mechanical ventilation: a scoping review. *Can J Anaesth.* 2024;71(11):1535–55. doi:10.1007/s12630-024-02871-6 PubMed PMID: 39565498; PubMed Central PMCID: PMC11602853.
51. Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD. Optimum End-Expiratory Airway Pressure in Patients with Acute Pulmonary Failure. *N Engl J Med.* 6 febbraio 1975;292(6):284–9. doi:10.1056/NEJM197502062920604

52. Tremper KK, Waxman K, Shoemaker WC. Use of transcutaneous oxygen sensors to titrate PEEP. *Ann Surg.* febbraio 1981;193(2):206–9.
doi:10.1097/00000658-198102000-00014 PubMed PMID: 7008720; PubMed Central PMCID: PMC1345043.
53. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 22 luglio 2004;351(4):327–36. doi:10.1056/NEJMoa032193 PubMed PMID: 15269312.
54. Daoud E, Shimabukuro R. Mechanical ventilation for the non-critical care trained practitioner. Part 1. *J Mech Vent.* 1 dicembre 2020;1:39–51.
doi:10.53097/JMV.10011
55. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical Ventilation Guided by Esophageal Pressure in Acute Lung Injury. *N Engl J Med.* 13 novembre 2008;359(20):2095–104.
doi:10.1056/NEJMoa0708638 PubMed PMID: 19001507; PubMed Central PMCID: PMC3969885.
56. Costa ELV, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Bohm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med.* 1 giugno 2009;35(6):1132–7. doi:10.1007/s00134-009-1447-y
57. Eronia N, Mauri T, Maffezzini E, Gatti S, Bronco A, Alban L, et al. Bedside selection of positive end-expiratory pressure by electrical impedance tomography in hypoxemic patients: a feasibility study. *Ann Intensive Care.* 20 luglio 2017;7:76. doi:10.1186/s13613-017-0299-9 PubMed PMID: 28730554; PubMed Central PMCID: PMC5519511.
58. Hsu HJ, Chang HT, Zhao Z, Wang PH, Zhang JH, Chen YS, et al. Positive end-expiratory pressure titration with electrical impedance tomography and pressure–volume curve: a randomized trial in moderate to severe ARDS. *Physiol Meas.* febbraio 2021;42(1):014002. doi:10.1088/1361-6579/abd679

59. Sella N, Pettenuzzo T, Zarantonello F, Andreatta G, Cassai AD, Schiavolin C, et al. Electrical impedance tomography: A compass for the safe route to optimal PEEP. *Respir Med.* 1 ottobre 2021;187.
doi:10.1016/j.rmed.2021.106555 PubMed PMID: 34352563.
60. Slobod D, Leali M, Spinelli E, Grieco DL, Spadaro S, Mauri T. Integrating electrical impedance tomography and transpulmonary pressure monitoring to personalize PEEP in hypoxemic patients undergoing pressure support ventilation. *Crit Care.* 18 ottobre 2022;26:314. doi:10.1186/s13054-022-04198-4 PubMed PMID: 36258227; PubMed Central PMCID: PMC9578192.
61. Karbing DS, Panigada M, Bottino N, Spinelli E, Protti A, Rees SE, et al. Changes in shunt, ventilation/perfusion mismatch, and lung aeration with PEEP in patients with ARDS: a prospective single-arm interventional study. *Crit Care.* 23 marzo 2020;24:111. doi:10.1186/s13054-020-2834-6 PubMed PMID: 32293506; PubMed Central PMCID: PMC7092565.
62. He H, Chi Y, Long Y, Yuan S, Frerichs I, Möller K, et al. Influence of overdistension/recruitment induced by high positive end-expiratory pressure on ventilation–perfusion matching assessed by electrical impedance tomography with saline bolus. *Crit Care.* 29 settembre 2020;24(1):586. doi:10.1186/s13054-020-03301-x
63. Pavlovsky B, Pesenti A, Spinelli E, Scaramuzzo G, Marongiu I, Tagliabue P, et al. Effects of PEEP on regional ventilation-perfusion mismatch in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 11 luglio 2022;26:211.
doi:10.1186/s13054-022-04085-y PubMed PMID: 35818077; PubMed Central PMCID: PMC9272883.
64. Barber DC, Brown BH. Applied potential tomography. *J Phys [E].* settembre 1984;17(9):723–33. doi:10.1088/0022-3735/17/9/002
65. Cui Z, Liu X, Qu H, Wang H. Technical Principles and Clinical Applications of Electrical Impedance Tomography in Pulmonary Monitoring.

- Sensors. 13 luglio 2024;24(14):4539. doi:10.3390/s24144539 PubMed PMID: 39065936; PubMed Central PMCID: PMC11281055.
66. Leonhardt S, Lachmann B. Electrical impedance tomography: the holy grail of ventilation and perfusion monitoring? *Intensive Care Med.* 1 dicembre 2012;38(12):1917–29. doi:10.1007/s00134-012-2684-z
 67. Baker LE. Principles of the impedance technique. *IEEE Eng Med Biol Mag.* marzo 1989;8(1):11–5. doi:10.1109/51.32398
 68. Bluth T, Kiss T, Kircher M, Braune A, Bozsak C, Huhle R, et al. Measurement of relative lung perfusion with electrical impedance and positron emission tomography: an experimental comparative study in pigs. *Br J Anaesth.* agosto 2019;123(2):246–54. doi:10.1016/j.bja.2019.04.056
 69. Zhang J, Liu S, Li N, Li W, Qu D. Safety and Feasibility of Bedside Electrical Impedance Tomography With Hypertonic Saline Contrast for Assessing Pulmonary Perfusion in Mechanically Ventilated Children With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot Study. *Crit Care Explor.* 5 agosto 2026;8(8):e1445. doi:10.1097/CCE.0000000000001445 PubMed PMID: 42545870; PubMed Central PMCID: PMC13441157.
 70. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O’Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation–Sedation Scale: Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 novembre 2002;166(10):1338–44. doi:10.1164/rccm.2107138
 71. Scaramuzzo G, Pavlovsky B, Adler A, Baccinelli W, Bodor DL, Damiani LF, et al. Electrical impedance tomography monitoring in adult ICU patients: state-of-the-art, recommendations for standardized acquisition, processing, and clinical use, and future directions. *Crit Care.* 19 novembre 2024;28:377. doi:10.1186/s13054-024-05173-x PubMed PMID: 39563476; PubMed Central PMCID: PMC11577873.

72. Baldwin DL, Puckett Y. Esophageal Manometry. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [citato 17 agosto 2026]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559237/> PubMed PMID: 32644663.
73. Santini A, Spinelli E, Langer T, Spadaro S, Grasselli G, Mauri T. Thoracic electrical impedance tomography: an adaptive monitor for dynamic organs. *J Emerg Crit Care Med.* 3 settembre 2018;2(9). doi:10.21037/jeccm.2018.08.08
74. Santini A, Spinelli E, Langer T, Savino S, Grasselli G, Mauri T. Thoracic electrical impedance tomography: an adaptive monitor for dynamic organs. *J Emerg Crit Care Med.* 1 agosto 2018;2:71–71. doi:10.21037/jeccm.2018.08.08
75. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA.* 22 dicembre 1993;270(24):2957–63. doi:10.1001/jama.1993.03510240069035
76. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* luglio 1996;22(7):707–10. doi:10.1007/BF01709751 PubMed PMID: 8844239.
77. Bertoni M, Telias I, Urner M, Long M, Del Sorbo L, Fan E, et al. A novel non-invasive method to detect excessively high respiratory effort and dynamic transpulmonary driving pressure during mechanical ventilation. *Crit Care.* 6 novembre 2019;23:346. doi:10.1186/s13054-019-2617-0 PubMed PMID: 31694692; PubMed Central PMCID: PMC6836358.
78. Telias I, Damiani F, Brochard L. The airway occlusion pressure (P0.1) to monitor respiratory drive during mechanical ventilation: increasing awareness of a not-so-new problem. *Intensive Care Med.* 1 settembre 2018;44(9):1532–5. doi:10.1007/s00134-018-5045-8

79. Ippolito M, Grasselli G, Giarratano A, Mauri T, Cortegiani A. Assessment of V/Q mismatch during pressure support ventilation with electrical impedance tomography: a prospective physiological study. *Intensive Care Med Exp.* 11 dicembre 2025;13:125. doi:10.1186/s40635-025-00837-6 PubMed PMID: 41379351; PubMed Central PMCID: PMC12698925.