

**Translation of the Article Titled:  
“ARDS: Hidden Perils of an Overburdened Diagnosis”**

Translators: **Keivan Gohari-Moghadam<sup>1</sup>, Farshid Rahimibashar<sup>2</sup>, Amir Vahedian-Azimi<sup>\*3</sup>**

<sup>1</sup> Medical ICU and Pulmonary Unit, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Iran

<sup>2</sup> Department of Anesthesiology and Critical Care, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>3</sup> Trauma Research Center, Nursing Faculty, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\* **Corresponding Translator:** Amir Vahedian-Azimi, Trauma Research Center, Nursing Faculty, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran. E-mail: [amirvahedian63@gmail.com](mailto:amirvahedian63@gmail.com)

**How to Cite:** Gohari-Moghadam K, Rahimibashar F, Vahedian-Azimi A. Translation of the Article Titled: “ARDS: Hidden Perils of an Overburdened Diagnosis”. J Crit Care Nurs. 2023;16(1):59-69. doi: [10.30491/JCC.16.1.59](https://doi.org/10.30491/JCC.16.1.59)

**Received: \*\*\*\*\* Accepted: \*\*\*\*\* Online Published: \*\*\*\*\***

The present text is a translation of the article entitled ARDS: Hidden Perils of an Overburdened Diagnosis, which was published in the journal Critical Care on December 17, 2022. Permission to translate the article has been obtained from the author of the article, Professor Martin. Tobin. Critical Care Journal is an open access journal. The original image of the article is provided in the continuation of this text.

Due to the importance of the issue in the field of acute respiratory distress syndrome, the colleagues decided to translate the article in order to provide the possibility of using its valuable content for a wider population.

## ترجمه مقاله با عنوان:

## «سندرم دیسترس تنفسی حاد: مخاطرات پنهان یک تشخیص بیش از حد»

مترجمین: کیوان گوهری مقدم<sup>۱</sup>، فرشید رحیمی بشر<sup>۲</sup>، امیر واحدیان عظیمی<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> بخش ریه و مراقبت‌های ویژه داخلی، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران  
<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات تروما، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

\* مترجم مسئول: امیر واحدیان عظیمی، مرکز تحقیقات تروما، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران. پست الکترونیک: amirvahedian63@gmail.com

دریافت مقاله: \*\*\*\*  
 پذیرش مقاله: \*\*\*\*  
 انتشار مقاله: \*\*\*\*

«متن حاضر ترجمه مقاله با عنوان ARDS: Hidden Perils of an Overburdened Diagnosis است که در مجله پرستاری مراقبت ویژه در تاریخ ۱۷ دسامبر ۲۰۲۲ چاپ شده است. اجازه ترجمه مقاله از نویسنده مقاله پروفیسور مارتین تاین گرفته شده است. مجله پرستاری مراقبت ویژه، مجله‌ای با دسترسی آزاد است. تصویر اصل مقاله در ادامه این متن ارائه شده است.

با توجه به اهمیت موضوع در زمینه سندرم دیسترس تنفسی حاد از یک سو و متن ادبی و سنگین مقاله اصلی همکاران تصمیم به ترجمه مقاله گرفتند تا امکان استفاده از مطالب ارزشمند آن برای جمعیت گسترده‌تری مهیا شود.» برخی جملات برای تأکید از طرف مترجمین به ایتالیک تایپ شده است.

تشخیص سندرم دیسترس تنفسی حاد بهانه‌ای برای انجام اقدامات بالینی پرمخاطره است. کارآزمایی‌های بالینی نشان دادند که حجم جاری ۱۲ میلی‌لیتر/کیلوگرم مرگ و میر بیماران را افزایش می‌دهد لیکن حجم ۶ میلی‌لیتر/کیلوگرم نسبت به ۱۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم یا هر حجم دیگری ارجحیتی ندارد. راهنماهای حال حاضر ۴ میلی‌لیتر/کیلوگرم را توصیه می‌کنند که باعث برانگیخته شدن ولع شدید هوا توسط بیمار می‌شود که خود منجر به تجویز داروهای آرام‌بخش، مواد مخدر و عوامل فلج‌کننده خطرناک (اما بی‌اثر) می‌شود. کاهش نامناسب و غیر فیزیولوژیک حجم جاری باعث تحریک مضاعف تلاش تنفسی بیمار می‌شود. این امر باعث اتساع بیش از حد حجم آلوئول‌ها و آسیب ریه می‌شود. گردهم‌آیی‌های تخصصی پیایی، انرژی قابل توجهی برای توسعه یک تعریف دقیق‌تر از سندرم دیسترس تنفسی حاد به منظور یکسان سازی انتخاب بیماران در کارآزمایی‌های بالینی اختصاص داده‌اند. هر یک از سه ستون تعریف رایج برلین بسیار ضعیف و منشأ سردرگمی و اقدامات غیرعلمی است. برای پزشکان حاضر بر بالین بیمار هیچ یک از تجدید نظرها کیفیت مراقبت از بیمار را نسبت به توصیف ابتدایی آشبک و همکارانش در سال ۱۹۶۷ ارتقاء نداده است. به پزشکان حاضر در بالین بیماران توصیه می‌شود که سندرم دیسترس تنفسی حاد را بر اساس شناخت الگوی بیماری تشخیص دهند و تمرکز خود را بر حل و فصل خطرات پنهان متعددی که به ناچار پس از تشخیص بیماری ایجاد می‌شود، قرار دهند.

کلیدواژه‌ها: سندرم حاد دیسترس تنفسی، مرگ و میر، آشبک و همکاران

## مقدمه

نام بخش مراقبت ویژه بیش از هر بیماری دیگری با سندرم دیسترس تنفسی حاد درهم تنیده شده است. در سال ۲۰۱۷ چندین ژورنال، مقالاتی را به مناسبت پنجاهمین سالگرد مقاله تحقیقی آشبک و همکارانش چاپ کردند (۱). گاتیونی در مورد اینکه چرا تعداد بسیار زیادی از مقالات مجلات و گردهم‌آیی‌ها در کنگره‌های مراقبت ویژه به سندرمی اختصاص داده شده است که هر دو ماه کمتر از یک بستری در بخش مراقبت ویژه را شامل می‌شود (بر طبق معیارهای تعریف دقیق)، به این نتیجه

رسید که دلیل اصلی آن بزرگ‌نمایی موضوع است (۲). اکثر متخصصین و نه همه آنها (۳) به خاطر توصیف یک سندرم ناشناخته قبلی در سال ۱۹۶۷ خود را وامدار آشبک و همکارانش می‌دانند. بعد از یک فاصله زمانی ۴۰ ساله، دو کارآزمایی بالینی برجسته نشان دادند که حجم جاری یک عامل تعیین‌کننده و در عین حال همراه‌کننده در پیامد بالینی است: بیمارانی که حجم جاری ۱۲ میلی‌لیتر/کیلوگرم دریافت نموده بودند نسبت به بیمارانی که حجم جاری ۶ میلی‌لیتر/کیلوگرم گرفته بودند، ۲۲،۱

بیماران بدحال بحرانی ریه‌های ملتهبی دارند و تحریک گیرنده‌های حسی آنها باعث افزایش درایو تنفسی می‌شود (۱۱). بیماران با تنگی نفس سعی در انجام دم‌های عمیق‌تر دارند. زمانی که حجم جاری کم نمی‌تواند مانع این پاسخ جبرانی باشد، احساس تنگی نفس آزردهنده از طریق دیس‌شارژ عصبی بصل‌النخاع به کورتکس مغز منتقل می‌شود (۱۲).

تنگی نفس بوسیله افزایش PaCO<sub>2</sub> که نشان‌دهنده هیپوونتیلیاسیون است، تشدید می‌شود. افزایش در PaCO<sub>2</sub> از ۴۵ تا ۵۰ میلی‌متر جیوه منجر به افزایش حجم دقیقه‌ای ۲۵ لیتر در دقیقه می‌شود و ولع قابل ملاحظه هوا را برای بیمار ایجاد می‌نماید (۱۳). تنها متغیر فیزیولوژیکی که بین دو کارآزمایی بالینی مثبت (۵ و ۴) و سه کارآزمایی بالینی منفی (۱۶-۱۴) تمایز قائل شد، فشار متوسط پلاتو بوده است. بطور قابل ملاحظه‌ای بیماران با فشار پلاتو بیش از ۳۲ سانتی‌متر آب مرگ و میر بالاتری داشتند (۱۷).

فشار کفه متغیری است که اتساع بیش از حد آلئول و احتمال صدمه ربوی را به بهترین شکل منعکس می‌نماید. به جای در نظر گرفتن فشار کفه به عنوان اصل مطلب، راهنماهای پیشین توصیه‌هایی در مورد حجم جاری به صورت میلی‌لیتر بر کیلوگرم را ارائه نمودند. این شبیه یک اورژانس پرفشاری خون به وسیله تنظیم میزان دوز داروهای ضد فشار خون بر اساس وزن بیمار به جای تنظیم میزان دوز دارو در پاسخ به تغییرات مکرر فشار خون است. جدیدترین آنالیز مجدد داده‌های پنج کارآزمایی در مورد حجم جاری زیاد در مقابل حجم جاری کم سرانجام به این نتیجه رسید که حجم جاری دیگر نباید بر اساس میلی‌لیتر بر کیلوگرم داده شود (۱۸).

توسل بدون تفکر به حجم ۶ میلی لیتر بر کیلوگرم شاید فراگیرترین دستور توسط دستیاران بخش مراقبت ویژه بود که در نهایت به عنوان نقض علمی مورد تأیید قرار گرفت (۱۹ و ۱۸). هنگام دریافت حجم جاری غیر طبیعی پایین، بیماران ولع شدید و عذاب‌آور هوا را تحمل نمی‌کنند و با ونتیلاتور مقابله می‌کنند (۲۰). تیم درمان از داروهای آرام‌بخش، مخدر و فلج‌کننده برای رویارویی با بیمارانی که با دستگاه مقابله می‌کنند، استفاده می‌نمایند و حجم جاری ۶ میلی‌لیتر/کیلوگرم را زیر دستگاه تهویه مکانیکی به آنها می‌دهند (۲۲ و ۲۱).

داروهای آرام بخش و مخدر ولع هوا را کاهش نمی‌دهند. بلوک کننده‌های عصبی-عضلانی با حذف سرنخ‌ها و راهنماهای رفتاری - که تیم درمان را از ناراحتی بیمار آگاه می‌کنند- تنگی نفس را تشدید می‌کنند (۱۲). برای متخصصین بالینی که در طی ۴۰ سال گذشته از بیماران تحت تهویه مکانیکی مراقبت کرده‌اند، مشاهده مقادیر بالایی از آرامبخش‌ها، مواد مخدر و عوامل فلج‌کننده که به صورت غیر منتظره و بی‌رویه تجویز می‌شوند، نا امیدکننده است و گام‌های بزرگ دهه

درصد مرگ و میر بیشتری داشتند (۵ و ۴)؛ در واقع قبل از انتشار این کارآزمایی‌های بالینی، پزشکان حاضر در بالین از حجم‌های جاری بالاتر گریزان بودند (۸-۶). اجتناب از حجم جاری ۱۲ میلی‌لیتر/کیلوگرم به عنوان تنها گام به اثبات رسیده در جهت کاهش مرگ و میر سندرم دیسترس تنفسی حاد باقی ماند. با توجه به اینکه حجم جاری ۱۲ میلی‌لیتر/کیلوگرم در هیچ بیمار تحت تهویه مکانیکی داده نمی‌شود، تشخیص سندرم دیسترس تنفسی حاد تأثیری بر تصمیم‌گیری‌های بالینی ندارد (۹-۳). تشخیص سندرم دیسترس تنفسی حاد بهانه‌ای پرمخاطره برای اقدامات بالینی خطرناک است (جدول ۱).

جدول ۱. خطرات ناشی از تشخیص سندرم دیسترس تنفسی حاد

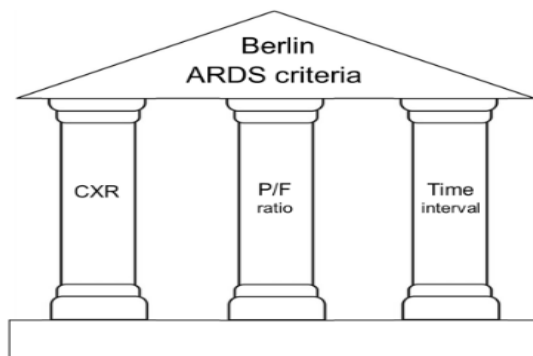
مشکلات بالینی	پیامدهای فیزیولوژیکی	دستور پروتکل
آرام‌بخش‌ها، مخدرها و عوامل فلج‌کننده ولع	ولع شدید هوا زمانی اتفاق می‌افتد که حجم جاری تحویلی به بیمار با شدت تحریک اما ایجادکننده عوارض جانبی هستند.	تجویز حجم جاری ۶ میلی‌لیتر/کیلوگرم در همه بیماران صرف نظر از فشار پلاتو
ونتیلاتور برای تحویل حجم جاری ۶ میلی‌لیتر/کیلوگرم، بیمار در واقع حجم جاری ۱۲ میلی‌لیتر/کیلوگرم را دریافت می‌کند.	گیرنده‌های حسی مطابقت نداشته باشد اگر زمان دم مکانیکی کمتر از زمان دم عصبی باشد، تریگرینگ دوگانه اجتناب ناپذیر است.	گزینه‌های PEEP ثابت
اگر FIO <sub>2</sub> 60 درصد باشد: بیمار PEEP 10 یا ۲۰ سانتی‌متر H <sub>2</sub> O را بدون هیچ گزینه دیگری دریافت می‌کند.	محدودیت‌های اعمال شده با استفاده از جدول PEEP-FIO <sub>2</sub>	گزینه‌های PEEP ثابت
اگر FIO <sub>2</sub> 80 درصد باشد: بیمار PEEP 14 یا ۲۲ سانتی‌متر H <sub>2</sub> O را بدون هیچ گزینه دیگری دریافت می‌کند.		گزینه‌های PEEP ثابت

متعاقب چاپ کارآزمایی‌های بالینی با نتایج مثبت، راهنماهای سندرم دیسترس تنفسی حاد استفاده از حجم جاری ۶ میلی‌لیتر/کیلوگرم را توصیه کردند؛ اگرچه هرگز نشان داده نشده است که ۶ میلی‌لیتر/کیلوگرم نسبت به ۱۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم یا هر حجم دیگری ارجحیتی داشته باشد. گایدلاین‌های جدید، تندروتر شده‌اند: توصیه به ۴ میلی‌لیتر/کیلوگرم - که یک حجم جاری غیرعادی ۲۸۰ میلی‌لیتر برای یک فرد با جثه متوسط است، نموده‌اند (۱۰).

اینستین بر انجام کاری به صورت مکرر و انتظار دریافت پاسخ‌های متفاوت از آن نقد داشت. نتیجه‌گیری او تعریف بی‌جایی نبود. اخیراً خاطر نشان نمودم که تمرکز وسواس‌گونه بر تعریف برلین ARDS ممکن است در مرگ و میر بیماران کووید-۱۹ در اوج پاندمی سهمیم بوده و نقش مهمی داشته باشد (۲۹).

برخی از اعضاء کارگروه ویژه برلین از این برداشت من دلخور شدند (۳۰). با این حال، کارگروه ویژه نمی‌توانست پیش‌بینی کند که چگونه تعریف آنها در طول یک پاندمی بعدی بکار گرفته می‌شود. راهنماهای سازمان بهداشت جهانی در مورد کووید-۱۹ (۳۱) ارتباط واضحی بین تشخیص (ARDS) ارجاع شماره ۱۷ تأکیدی بر ویژگی تعریف برلین است) و لوله‌گذاری زود هنگام داخل تراشه را که بعداً نشان داده شد باعث افزایش مرگ و میر در کووید می‌شود، ترغیب نمود (۳۲). سازمان بهداشت جهانی به صراحت اعلام نمود که نارسایی هیپوکسمیک در ARDS اغلب نیاز به تهویه مکانیکی دارد (متن ما را به نوع تهاجمی آن رهنمون می‌نماید). این اعتقاد درست نیست. بسیاری از بیماران ARDS با تهویه غیرتهاجمی یا اکسیژن کمکی مدیریت می‌شوند (۳۳ و ۳۴). جستجوی PubMed نویسندگان متعددی که ارتباطات جعلی و من درآوردی بین تشخیص ARDS در بیماران کووید و انتوباسیون زودرس گذاشته‌اند، آشکار خواهد ساخت. برای مثال به گزارش Ziehr و همکاران مراجعه کنید (۳۵) (ارجاع ۷ آنها به تعریف برلین اشاره دارد) که بعداً بر روی آن Yarashetskiy و همکاران (۳۶) نقد نمودند.

تعریف ارائه شده توسط آشباگ و همکارانش شامل توصیف‌های کیفی ساده (تنگی نفس شدید، تاکی پنه، هیپوکسمی، کاهش کمپلانس ریوی و انفیلتراسیون آلوئولار) بود. نویسندگان تعاریف بعدی به گونه‌ای عمل کرده‌اند که گویی از Lord Kelvin در مورد دقت عددی پیروی کرده‌اند؛ در واقع در برگرفتن و پوشش عددی دادن به سه ستون (تعریف برلین) است که آنها را بسیار سست ساخته است (شکل ۱).



**Fig. 1** The Berlin criteria for the definition of ARDS consist of three pillars, each of which is flimsy. Chest X-ray (CXR) infiltrates have a kappa interrater agreement score of 0.296. Arterial  $PO_2$  to fractional inspired oxygen (P/F ratio), an index of patient oxygenation, is physiologically flawed and not fit for purpose. A 7-day interval between the inciting insult and onset of symptoms is whimsical

۱۹۸۰ و ۱۹۹۰ که سعی می‌کرد مصرف آنها را کاهش دهد، بی‌تأثیر می‌کند. تجویز حجم جاری به طور غیرطبیعی پایین در بیماری که فشار پلاتو ۲۰ سانتی‌متر آب دارد، با تمام اصول فیزیولوژی در تضاد است. راهنماهای بالینی و منبع ARDS Network یک رویکرد یک جانبه برای مدیریت تهویه مکانیکی را ترویج می‌کنند. طرفداران پروتکل ذکر شده، بدون هیچ پایه و اساس فیزیولوژیکی، تشخیص نمی‌دهند که حجم جاری پایین لزوماً با کوتاه شدن زمان دم مکانیکی همراه است (۱۱).

هنگامی که زمان دم مکانیکی کمتر از زمان دم عصبی شود، تریگرینگ دوگانه به ناچار اتفاق می‌افتد. علاقمندان به پروتکل بر این باورند که آنها در حال تحویل دادن حجم جاری ۶ میلی لیتر بر کیلوگرم هستند اما در واقع بیمار به علت تریگر دوگانه ۱۲ میلی لیتر بر کیلوگرم دریافت می‌کند که ثابت شده است همین وضعیت منجر به افزایش مرگ و میر می‌شود (۵) و (۴).

مدیریت بیماران بر اساس جدول FIO2-PEEP شبکه ARDS متناقض با تمام اصول فیزیولوژی و حتی خرد جمعی است. اگر FIO2 روی ۶۰ درصد که یک انتخاب رایج در ARDS است، تنظیم شود، بیمار می‌تواند PEEP 10 یا ۲۰ سانتی‌متر را بدون هیچ‌گونه انتخاب دیگری داشته باشد (۲۳). اگر FIO2 روی ۸۰ درصد تنظیم شود، بیمار می‌تواند PEEP 14 یا ۲۲ سانتی‌متر را بدون هیچ‌گونه انتخاب دیگری داشته باشد. از زمان آشباگ در تعاریف ARDS بازنگری‌های متعددی شده است. همچنان که فرمول جدید معرفی می‌شد، نویسندگان تجدید نظرکننده، نقص‌های جدی در تعریف پیشین خود را بیان کرده و قول دادند نقایص گذشته را اصلاح نمایند. در فاصله زمانی کوتاهی پس از اینکه آشباگ و همکارانش از سندرم جدید خبر دادند، دکتر Murray منتقدی جنجالی شد و به متخصصین بالینی علیه گذاشتن چنین تشخیصی مشورت می‌داد (۲۴).

دکتر Murray بعداً با چرخش ۱۸۰ درجه‌ای توصیه نمود که تشخیص بهتر است با استفاده از امتیاز دادن صدمه ریوی انجام شود (۲۵). شش سال بعد کمیته اجماع آمریکایی-اروپایی مدعی ضعف‌هایی در امتیاز Murray شدند که یک تعریف جدید را می‌طلبید (۲۶). در سال ۲۰۱۲ کارگروه ویژه برلین نقض‌های متعددی را در نسخه قبلی خود فهرست کرد و اعلام نمود که تعریف آنها اولین تلاش برای پیوند دادن یک پانل اجماع بین‌المللی مورد تأیید جوامع حرفه‌ای با ارزشیابی تجربی معیارهای تجدید نظر شده در هزاران بیمار است (۲۷). در هفته‌های اخیر اظهاراتی رسمی بیان شده‌است که نشانگر این است که گفتمان جدید دیگری در این خصوص در راه است (۲۸).

معیارهای انفیلتراسیون‌های رادیوگرافیک با امتیاز کاپای ۰,۲۹۶ باعث توافق پایین بین ارزیابان می‌شود (۳۷). گروه برلین بیان می‌کند که ARDS تنها در صورتی می‌تواند به صورت قانونی تشخیص داده شود که نارسایی تنفسی در طی ۷ روز پس از یک اختلال شناخته شده شناسایی شود.

شکل ۱: معیار برلین برای تعریف سندرم دیسترس تنفسی حاد شامل سه ستون است که هر کدام سست و ضعیف است. اینفیلتراسیون‌های مشاهده شده در گرافی قفسه سینه دارای امتیاز توافق بین ارزیابان کاپا برابر با ۰/۲۹۶ است. نسبت PO2 شریانی به کسر اکسیژن دمی نسبت (P/F)، شاخصی از اکسیژن‌رسانی بیمار، از نظر فیزیولوژیکی ناقص است و برای این هدف مناسب نیست.

این محدودیت زمانی عجیب، منشأ سردرگمی قابل توجه در طی پاندمی کووید بود؛ زیرا نویسندگان معتقد بودند پنومونی کووید نشان دهنده ARDS نیست زیرا نارسایی تنفسی ۸ تا ۱۲ روز پس از اولین علائم رخ می‌دهد (۳۸). هیپوکسمی شدید همیشه به عنوان پیش نیاز اساسی برای تشخیص ARDS بیان شده است. تعاریف بعد از آشباگ و همکاران به طور مداوم هیپوکسمی را با اصطلاح نسبت PaO2/FIO2 بیان می‌کنند. Murray و همکاران این نسبت را به عنوان مثالی از اختلالات تبادل گازی در نظر می‌گرفتند زیرا "به راحتی از اطلاعاتی که به طور معمول در نمودارهای بیماران در دسترس است"، محاسبه می‌شوند. همیشه بار دیگران را به دوش کشیدیم که به طرز شگفت‌انگیزی نتیجه معکوس داشت.

از قبل می‌دانستیم که PaO2 رابطه منحنی خطی با FIO2 دارد که با درجه عدم تناسب تهویه به خون‌رسانی و شانت متفاوت است (۴۰ و ۳۹). در بیماران با ARDS و شانت ثابت، تغییرات در FIO2 باعث نوسان غیر قابل پیش بینی در نسبت PaO2/FIO2 بیش از ۱۰۰ میلی‌متر جیوه می‌شود (۴۱). در گروهی از بیمارانی که تمام معیارهای ARDS را داشتند، تجویز اکسیژن ۱۰۰ درصد به مدت ۳۰ دقیقه باعث افزایش نسبت PaO2/FIO2 شد تا حدی که ۵۸ درصد از بیماران دیگر معیارهای ARDS را نداشتند (۴۲).

PaO2 یکی از دقیق‌ترین معیارها در پزشکی است. اعضاء متعددی همانند اجسام کاروتید به تغییرات جزئی PaO2 پاسخ می‌دهند و نقش تعیین‌کننده کلیدی در رساندن اکسیژن به قلب و مغز دارد. در مقابل نسبت PaO2/FIO2 هیچ نقشی در هیچ روند بیولوژیک ندارد. PaO2، نه PaO2/FIO2 یا اشباع اکسیژن، سرنخ تعیین‌کننده در حل این معما بود که چرا بعضی از بیماران کووید، هیپوکسمی خاموش (خوشحال Happy hypoxemia) داشتند. (۴۳). هزاران نویسنده اکسیژناسیون بیمار را با این نسبت گزارش نمودند.

در سری‌های اولیه کووید، نویسندگانی از سیاتل، یکی از خاستگاه‌های مراقبت‌های ویژه، اکسیژن‌رسانی را صرفاً برحسب نسبت PaO2/FIO2 و بدون ذکر PaO2 گزارش کردند (۴۴). نسبت PaO2/FIO2 شاید یکی از بارزترین مثال‌های قانون Gresham در پزشکی باشد که یک اندازه‌گیری بد، یک اندازه‌گیری خوب را از بین می‌برد. برای متخصصین مراقبت ویژه عاقلانه خواهد بود اگر درک نمایند که یک تشخیص نمادین مراقبت‌های ویژه با غیر علمی‌ترین معیارها تعریف شده است (۲). قابل درک است که محققان بخواهند معیارهای بسیج آلوئولی (Recruitment) را برای یکسان نمودن ورود بیماران به کارآزمایی‌های بالینی اصلاح کنند اما این کار می‌تواند به صورت بهتری از طریق ارتباطات نزدیک‌تر بین کارآزمایی‌ها بدون منحرف کردن پزشکان حاضر بر بالین بیمار از مسائل مهمتر، انجام شود. پزشکان با تمرکز بر مشکلات فیزیولوژیکی منحصر به فرد برای هر بیمار و ایجاد راه حل‌های بهتر، به بیماران خدمات بهتری خواهند داد (۴۵). هنگامی که من به عنوان یک پزشک بالینی کار می‌کنم، تشخیص ARDS را یک برچسب مفید، البته تا حدودی ناگوار، می‌دانم. مانند بسیاری از سندرم‌ها، ARDS خام است و فاقد مرزهای تعیین‌کننده دقیق اختلالات بالینی مانند بیماری لژیونر یا همی‌پلژی در نتیجه خونریزی کپسول داخلی است.

من بر اساس دانش ضمنی و وجود مجموعه‌ای از تنگی‌نفس، علائم فیزیکی تلاش تنفسی (۴۵)، هیپوکسمی و انفیلتراسیون‌های رادیوگرافیک به تشخیص ARDS می‌رسم؛ بدون اینکه در مورد اعداد و ارقام نگران باشم یا در مورد الگوهای توزیع مشکل داشته باشم (۴۶). تشخیص ARDS پایان نهایی نیست و من به جستجوی علت زمینه‌ای ادامه می‌دهم: درمان پنومونی پنوموکوکی با پانکراتیت متفاوت است. ARDS توسط آرزوهای غیرواقعی محققان (آزمایشگران) که امیدوارند از راهبردهای جامعه شناختی برای تبدیل یک موضوع (موجود) غیرقابل وصف با یک موضوع (موجود) هستی شناختی (یک نوع طبیعی) استفاده کنند، تحلیل بیش از حد می‌شود (۲۹ و ۲۸). علم متفاوت از افسانه هانس کریستین آندرسن تکامل می‌یابد. زمان آن فرا رسیده است که محققان از آرزوی یک قو با شکوه دست بردارند و ARDS را به عنوان جوجه اردک زشت بپذیرند. اگر نشست‌های پیاپی متخصصان برجسته ریوی و مراقبت‌های ویژه نتوانند تعریف علمی رضایت‌بخشی از ARDS ارائه دهند، آیا واقعاً احتمال دارد که نمایندگان بیمار (پیشنهاد اخیر (۲۸)) معماهای عمیق معرفت‌شناختی و هستی‌شناختی را در هسته آن حل کند؟ Peter Medawar برنده جایزه نوبل، برجسته‌ترین معرفت‌شناس زیست‌شناسی قرن گذشته، نسبت به خطر احترام به تعاریف و تمایل آنها به محدود کردن ذهن به جای رهایی آن هشدار داد (۴۷). در مورد برچسب‌هایی که

کاربردی بیش از یک نام ندارند، میل به یقین غیرقابل تغییر  
ابدی، خطرناک است.

**تقدیر و تشکر:** جهت ترجمه مقاله حاضر از نویسنده مقاله  
پروفسور تاین اجازه گرفته شد و نهایت سپاس و قدردانی را از  
ایشان داریم. تصویر مقاله اصلی و مکاتبات ایمیل برای اخذ  
مجوز ترجمه و چاپ آن در این مجله در ادامه پیوست است.

**MARTIN J. TOBIN** <MTOBIN2@lumc.edu>

to me ▼

Dear Dr. vahedian-azimi,

Thank you for your email

I have no problem with you publishing a translation of my article

Thank you

Sincerely

Martin J Tobin MD

**Patrizia Bianchi** <patrizia.bianchi@springer.com>

to OR, me, Maritess ▼

Dear Prof. Amir vahedian-azimi,

Thank you for your email.

The article was made available under the Creative Commons Attribution (CC-BY) license, which means they are accessible online without any restrictions and can be re-used in any way, subject only to proper attribution (which, in an academic context, usually means citation).

You do not need any further permission from our side.

Thanks

Best wishes

**Patrizia Bianchi**

Senior Publisher

## تصویر مقاله اصلی:

Tobin *Critical Care* (2022) 26:392  
<https://doi.org/10.1186/s13054-022-04271-y>

Critical Care

PERSPECTIVE

Open Access

# ARDS: hidden perils of an overburdened diagnosis



Martin J. Tobin\*

### Abstract

A diagnosis of ARDS serves as a pretext for several perilous clinical practices. Clinical trials demonstrated that tidal volume 12 ml/kg increases patient mortality, but 6 ml/kg has not proven superior to 11 ml/kg or anything in between. Present guidelines recommend 4 ml/kg, which foments severe air hunger, leading to prescription of hazardous (yet ineffective) sedatives, narcotics and paralytic agents. Inappropriate lowering of tidal volume also fosters double triggering, which promotes alveolar overdistention and lung injury. Successive panels have devoted considerable energy to developing a more precise definition of ARDS to homogenize the recruitment of patients into clinical trials. Each of three pillars of the prevailing Berlin definition is extremely flimsy and the source of confusion and unscientific practices. For doctors at the bedside, none of the revisions have enhanced patient care over that using the original 1967 description of Ashbaugh and colleagues. Bedside doctors are better advised to diagnose ARDS on the basis of pattern recognition and instead concentrate their vigilance on resolving the numerous hidden dangers that follow inevitably once a diagnosis has been made.

Critical care is more closely entwined with the acute respiratory distress syndrome (ARDS) than with any other diagnosis. In 2017, several journals showcased articles celebrating the 50-year anniversary of Ashbaugh and coauthors' original article [1]. Ruminating on why an inordinately large number of journal articles and sessions at critical care congresses are devoted to a syndrome that accounts for less than one ICU admission every two months (according to strict definition criteria), Gattinoni surmised that the primary reason was sentimentality [2].

Most intensivists—though not all [3]—feel indebted to Ashbaugh and colleagues for describing a previously unrecognized syndrome in 1967. After an interval of 40 years, two landmark clinical trials demonstrated that ventilator tidal volume was a decisive determinant of clinical outcome: patients receiving 12 ml/kg exhibited a 22.1% higher mortality than patients ventilated with

6 ml/kg [4, 5]. In reality, bedside doctors had already turned away from higher tidal volumes before publication of these trials [6–8]. Avoiding tidal volume 12 ml/kg remains the sole therapeutic step proven to decrease ARDS mortality. Given that tidal volume 12 ml/kg is not used in any ventilated patient, making a diagnosis of ARDS has no impact on bedside decisions [3, 9].

A diagnosis of ARDS serves as a pretext for several perilous practices (Table 1). Following publication of the positive trials, ARDS guidelines promoted the use of tidal volume 6 ml/kg, although 6 ml/kg has never been shown to be superior to 11 ml/kg or anything in between. The most recent guidelines are more extreme: recommending 4 ml/kg, which entails an unnatural tidal volume of 280 ml for an average person [10]. Critically ill patients have inflamed lungs and stimulation of sensory receptors produces heightened respiratory drive and dyspnea [11]. Dyspneic patients react by attempting deeper inspirations. When a low tidal volume setting impedes this response, agonizing dyspnea is ensured through corollary discharge from the medulla oblongata to the cerebral cortex [12]. Dyspnea is amplified by hypercapnia that is

\*Correspondence: [mtobin2@lumc.edu](mailto:mtobin2@lumc.edu)

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Hines Veterans Affairs Hospital, Loyola University of Chicago Stritch School of Medicine, Hines, IL 60141, USA



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

**Table 1** Perils that ensue upon making a diagnosis of ARDS

Protocol mandate	Physiologic consequences	Clinical problems
Prescription of tidal volume 6 ml/kg in all patients, irrespective of plateau pressure	Severe air hunger ensues when delivered tidal volume does not match heightened stimulation of sensory receptors If mechanical inspiratory time is shorter than neural inspiratory time, double triggering is inevitable	Sedatives, opiates, and paralytic agents do not allay air hunger but contribute to complications Despite adjusting a ventilator to deliver 6 ml/kg, the patient actually receives 12 ml/kg
Fixed PEEP options	Constraints imposed by use of PEEP-F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> table	If F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> is 0.60: patient got either PEEP 10 or 20 cm H <sub>2</sub> O with no other options If F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> is 0.80: patient got either PEEP 14 or 22 cm H <sub>2</sub> O with no other options

axiomatic to hypoventilation; a rise in PaCO<sub>2</sub> from 45 to 50 mmHg induces increases in minute ventilation of 25 L/min and tremendous air hunger [13].

The only physiological variable that discriminated between the two positive clinical trials [4, 5] and the three negative trials [14–16] was average airway plateau pressure. Patients with plateau pressures greater than 32 cm H<sub>2</sub>O had significantly higher mortality [17]. Plateau pressure is the variable that best reflects alveolar overdistention and likelihood of lung injury. Instead of pivoting on plateau pressure, guideline panelists presented recommendations in terms of tidal volume expressed as milliliters per kilogram. This is analogous to managing a hypertensive emergency by titrating dosage of antihypertensive agents according to patient body weight rather than adjusting dosage in response to iterative changes in blood pressure. The most recent re-analysis of data from the five trials of high versus low tidal volume have finally come around to a conclusion that tidal volume should no longer be ordered in terms of milliliters per kilogram [18]. The unthinking recourse to 6 ml/kg, perhaps the most omnipresent order of ICU residents, has finally been sanctioned as scientifically flawed [18, 19].

When receiving unnaturally low tidal volumes, patients rebel against torturous air hunger and buck the ventilator [20]. Caregivers use sedative, narcotic and paralyzing agents to combat recalcitrant patients and restrain them on the Procrustean bed of 6 ml/kg. Sedative and narcotic agents do not allay air hunger [21, 22], and neuromuscular blockers aggravate dyspnea by removing behavioral clues that alert caregivers to patient discomfort [12]. For clinicians who have cared for ventilated patients over the past 40 years, it is disheartening to observe large doses of sedatives, narcotics and paralyzing agents being prescribed nonchalantly, reversing the great strides in the 1980s–1990s to curtail their use. It contravenes every principle of physiology to prescribe unnaturally low tidal volumes in patients with plateau pressures in the low 20 s.

The ARDS-Network web resource and guidelines promote a one-size-fits-all approach to mechanical ventilation. Protocol advocates, ungrounded in physiology, do not recognize that low tidal volume is necessarily accompanied by shortening of mechanical inspiratory time [11]. Once mechanical inspiratory time becomes less than neural inspiratory time, double triggering is inevitable. Protocol enthusiasts believe they are delivering a tidal volume of 6 ml/kg, but the patient is actually receiving 12 ml/kg—a setting proven to increase mortality [4, 5].

Managing patients according to the PEEP-F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> table of the ARDS-Network contradicts all principles of physiology and even common sense. If F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> was set at 60%—a common choice in ARDS – the patient got either PEEP 10 or 20 cm H<sub>2</sub>O, with no other options [23]. If F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> was set at 80%, the patient got either PEEP 14 or 22 cm H<sub>2</sub>O, with no other options.

Definitions of ARDS have been revised several times since Ashbaugh’s original description. As each new formulation was unfurled, authors justified their revision by specifying grave flaws in the antecedent definition and promising that emendations will remedy past blemishes. Not long after Ashbaugh and colleagues heralded the new syndrome, Dr. Murray became a vociferous critic, counseling clinicians against making the diagnosis [24]. Dr. Murray made a subsequent volte-face, recommending that the diagnosis was best made using a lung injury score [25]. Six years later, the American-European Consensus Committee claimed that weaknesses in the Murray score merited a new definition [26]. In 2012, the Berlin Task Force listed numerous flaws in its predecessor and announced that their definition was the first attempt to link an international consensus panel endorsed by professional societies with an empirical evaluation of the revised criteria in thousands of patients [27]. In recent weeks, intimations have appeared that another iteration is on its way [28]. Doing the same thing over and over and expecting different results is something on which Einstein commented. His conclusion was not flattering.

I recently pointed out that a fetish fixation on the Berlin definition of ARDS may have contributed to patient mortality at the height of the COVID-19 pandemic [29]. Some members of the Berlin Task Force took umbrage at this inference [30]. The Task Force, however, could not have foreseen how their definition was to be employed during a subsequent pandemic. The WHO guidelines on COVID-19 [31] made a clear link between the diagnosis of ARDS (their citation #17 specifies the Berlin definition) and encouraging early endotracheal intubation, which was subsequently shown to contribute to increased Covid mortality [32]. WHO stated explicitly that "Hypoxemic respiratory failure in ARDS ... usually requires mechanical ventilation" (context conveyed the invasive form). This is not true. Many patients with ARDS are sustained with noninvasive ventilation or supplemental oxygen [33, 34]. A PubMed search will reveal numerous authors forging links between making a diagnosis of ARDS in Covid patients and early intubation; see, for example, the report by Ziehr et al. [35] (their citation #7 specifies the Berlin definition), upon which Yaroshetskiy et al. [36] subsequently commented.

The definition put forward by Ashbaugh and colleagues consisted of simple qualitative descriptors (severe dyspnea, tachypnea, hypoxemia, decreased lung compliance, alveolar infiltrates). Authors of subsequent definitions have acted as if they subscribed to Lord Kelvin's dictum on numerical precision.<sup>1</sup> In reality, it is the numerical encasing of the three pillars (of the Berlin definition) that render them very rickety (Fig. 1). The criteria for radiographic infiltrates achieve dismal interrater agreement, with a kappa score of 0.296 [37].

The Berlin group specifies that ARDS can be diagnosed legitimately only if respiratory failure is identified within 7 days of a recognized insult. This whimsical time limit was the source of considerable confusion during the Covid pandemic, with authors believing that Covid pneumonia did not represent ARDS because respiratory failure occurred 8–12 days after first symptoms [38].

Severe hypoxemia has always featured as a constitutive prerequisite for ARDS diagnosis. Definitions subsequent to Ashbaugh consistently express hypoxemia in terms of  $PaO_2/F_iO_2$  ratio. Murray and colleagues selected the ratio as an exemplar of abnormal gas exchange because it "is more easily calculated from information routinely available in patients' charts" [25]. Seldom did an intention of

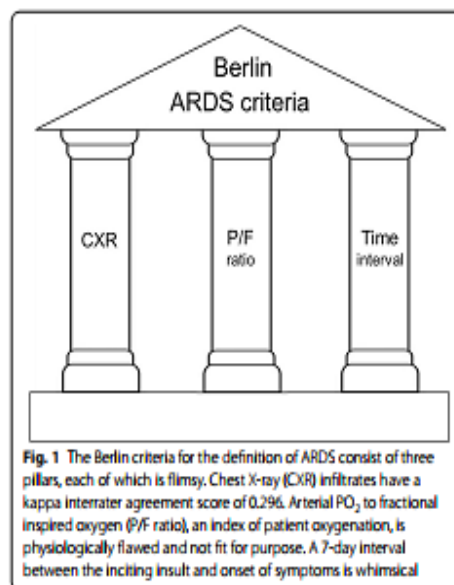


Fig. 1 The Berlin criteria for the definition of ARDS consist of three pillars, each of which is flimsy. Chest X-ray (CXR) infiltrates have a kappa interrater agreement score of 0.296. Arterial  $PO_2$  to fractional inspired oxygen (P/F ratio), an index of patient oxygenation, is physiologically flawed and not fit for purpose. A 7-day interval between the inciting insult and onset of symptoms is whimsical

not wanting to burden others backfire so spectacularly. It was already known that  $PaO_2$  has a curvilinear relationship with  $F_iO_2$ , which varies with the degree of ventilation-perfusion inequality and shunt [39, 40]. In patients with ARDS and a fixed shunt, alterations in  $F_iO_2$  cause  $PaO_2/F_iO_2$  to fluctuate unpredictably by greater than 100 mmHg [41]. In a group of patients who fulfilled all ARDS criteria, administration of 100% oxygen for 30 min produced an increase in  $PaO_2/F_iO_2$  to such an extent that 58.5% of the patients no longer met ARDS criteria [42].

$PaO_2$  is one of the most precise measurements across medicine. Several organs, such as the carotid bodies, respond to miniscule changes in  $PaO_2$  and it is a key determinant of oxygen delivery to the brain and heart. In contrast,  $PaO_2/F_iO_2$  plays no role in any biological process.  $PaO_2$ , not  $PaO_2/F_iO_2$  or oxygen saturation ( $SaO_2$ ), was the decisive clue in solving the mystery of why some Covid patients exhibited silent (happy) hypoxia [43].

Galvanized by the invariable inclusion of  $PaO_2/F_iO_2$  in successive ARDS definitions, thousands of authors have reported patient oxygenation in terms of this ratio. In an early Covid series, authors from Seattle, one of the cradles of critical care, reported oxygenation solely in terms of  $PaO_2/F_iO_2$  with no mention of  $PaO_2$  [44].  $PaO_2/F_iO_2$  ratio is perhaps the most glaring example of Gresham's law in medicine, where a bad measurement drives out a good measurement.

It is cautionary for intensivists to realize that a diagnosis considered iconic of critical care [2] is defined by

<sup>1</sup> "When you can measure what you are speaking about, and express it in numbers, you know something about it; but when you cannot measure it, when you cannot express it in numbers, your knowledge is of a meagre and unsatisfactory kind: it may be the beginning of knowledge, but you have scarcely, in your thoughts, advanced to the stage of science, whatever the matter may be." (delivered 3 May 1883).

the most unscientific of criteria. It is understandable that researchers would wish to refine recruitment criteria to homogenize the entry of patients into clinical trials, but this housekeeping chore could be better handled through private communications among trialists without distracting bedside doctors from more momentous matters. Patients would be better served by clinicians concentrating their attention on physiological problems unique to each individual patient and developing customized solutions [45].

When I work as a bedside doctor, I consider the diagnosis of ARDS to be a useful, if somewhat ragbag, label. Like many syndromes, ARDS is crude and lacks precise defining boundaries of clinical disorders such as Legionnaires disease or hemiplegia consequent to internal-capsule hemorrhage. I reach a diagnosis of ARDS based on tacit knowledge and recognition of a constellation of dyspnea, physical signs of respiratory effort [45], hypoxemia, and radiographic infiltrates without getting pedantic about numbers or finicky about distribution patterns [46]. Making a diagnosis of ARDS is not a final terminus and I carry on searching for the underlying cause: treatment of pneumococcal pneumonia differs from that of pancreatitis.

ARDS is overburdened by unrealistic aspirations of researchers (trialists), hoping to employ sociological stratagems to transform an ineffable entity into an ontological thing of nature (a "natural kind") [28, 29]. Science evolves differently than a Hans Christian Andersen fairytale. It is time for researchers to stop yearning after a glorious swan and accept ARDS as something of an ugly duckling. If successive panels of leading pulmonary and critical care experts cannot come up with a scientifically satisfying definition of ARDS, is it really likely that patient representatives (a recent proposal [28] will resolve the deep epistemological and ontological conundrums at its core? Nobelist Peter Medawar, foremost epistemologist of biology of the last century, warned of the danger of venerating definitions, and their tendency to constrain the mind rather than to liberate it [47]. Labels have no more than a nominalist usage, and craving after immutable apodictic certainty is perilous.

#### Acknowledgements

This manuscript is a review article synthesizing and interpreting previously published information.

#### Author contributions

This manuscript has only one author. I am responsible for developing the ideas in the manuscript, for writing the manuscript for generating the table in the manuscript and for generating the figure in the manuscript. I reviewed the manuscript before submission. I accept responsibility for the content of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

#### Funding

This manuscript was written without grant funding. As such I am not acknowledging any grant funding for the manuscript.

#### Availability of data and materials

When writing the manuscript, I did not have access to any special sets of data beyond what is available in regularly published articles. As such I cannot provide any special access to data sets that readers might desire/

#### Declarations

##### Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

##### Consent for publication

The manuscript contains only calculated measurements in humans or animals that have been previously published. Given that no original data are being presented, consent from individuals to participate or consent to published is not applicable.

##### Competing interests

My Competing interests are that I receive royalties for two books on critical care published by McGraw-Hill, Inc., New York.

Received: 4 December 2022 Accepted: 9 December 2022

Published online: 17 December 2022

#### References

- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2(7511):319–23.
- Gattinoni L, Quintel M. Fifty years of research in ARDS: why is acute respiratory distress syndrome so important for critical care? *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(9):1051–2.
- Vincent JL, Santacruz C. Do we need ARDS? *Intensive Care Med*. 2016;42(2):282–3.
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(9):347–54.
- Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301–8.
- Carmichael LC, Daninsky FM, Higgins SB, Bernard GR, Dupont WD, Swinford B, Wheeler AP. Diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome in adults: an international survey. *J Crit Care*. 1996;11(1):9–18.
- Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1990;16(6):372–7.
- Deans KJ, Minned PC, Danner RL, Eichacker PQ, Natanson C. Practice misalignments in randomized controlled trials: identification, impact, and potential solutions. *Anesth Analg*. 2010;111(2):444–50.
- Tobin MJ. Does making a diagnosis of ARDS in patients with coronavirus disease 2019 matter? *Chest*. 2020;158(6):2275–7.
- Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, Ferguson ND, Gajic O, Gattinoni L, Hess D, Mancebo J, Meade MO, McAuley DF, Pesenti A, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Rubin E, Seckel M, Slutsky AS, Talmor D, Thompson BT, Wunsch H, Ulleryk E, Brozek J, Brochard LJ, American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253–63.
- Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Ventilatory failure, ventilator support and ventilator weaning. *Compr Physiol*. 2012;2:2871–921.
- Banzett RB, Similowski T, Brown R. Addressing respiratory discomfort in the ventilated patient. In: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of mechanical ventilation*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Inc.; 2012. p. 1267–80.

13. Tobin MJ, Gardner WN. Monitoring of the control of ventilation. In: Tobin MJ, editor. Principles and practice of intensive care monitoring. New York: McGraw-Hill, Inc; 1998. p. 415–64.
14. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, Mazer CD, McLean RF, Rogovin TS, Schouten BD, Todd TR, Slutsky AS. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med*. 1998;338(6):355–61.
15. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar E, Clément E, Mancebo J, Factor P, Matamis D, Ranieri M, Blanch L, Rodi G, Mentec H, Dreyfuss D, Ferrer M, Brun-Buisson C, Tobin M, Lemaire F. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(6):1831–8.
16. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr, Wiener CM, Teeter JG, Dodd-o JM, Almog Y, Rantadossi S. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 1999;27(8):1492–8.
17. Tobin MJ. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1360–1.
18. Goligher EC, Costa ELV, Yarnell CJ, Brochard LJ, Stewart TE, Tomlinson G, Brower RG, Slutsky AS, Amato MPB. Effect of lowering Vt on mortality in acute respiratory distress syndrome varies with respiratory system elastance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(11):1378–85.
19. Tobin MJ. The dethroning of 6 ml/kg as the “go-to” setting in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(7):868–9.
20. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. Fighting the ventilator. In: Tobin MJ, editor. Principles and practice of mechanical ventilation, 3rd ed. New York: McGraw-Hill Inc; 2012. p. 1237–58.
21. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Weingartner V, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10).
22. Ekström M, Ferreira D, Chang S, Louw S, Johnson MJ, Eckert DJ, Fazekas B, Clark KJ, Agar MR, Currow DG, Australian National Palliative Care Clinical Studies Collaborative. Effect of regular, low-dose, extended-release morphine on chronic breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease: The BEAMS randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328(20):2022–32.
23. Brower RG, Lanken PN, Madntyne N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327–36.
24. Murray JF. Editorial: The adult respiratory distress syndrome (may it rest in peace). *Am Rev Respir Dis*. 1975;111(6):716–8.
25. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):720–3.
26. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818–24.
27. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(7):2526–33.
28. Ranieri VM, Rubenfeld G, Slutsky AS. Rethinking ARDS After COVID-19. If a “better” definition is the answer, what is the question? *Am J Respir Crit Care Med*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202205-1048CP>.
29. Tobin MJ. Defining ARDS (again): a plea for honesty. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022. <https://doi.org/10.1164/rccm.202210-1987LE>.
30. Ranieri VM, Rubenfeld G, Slutsky AS. Reply to: Defining ARDS (again): a plea for honesty. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022. <https://doi.org/10.1164/rccm.202211-2032LE>.
31. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim guidance 28 January 2020 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330893/WHO-nCoV-Clinical-20203-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Date last accessed: 3 Dec 2022.
32. Doidge JC, Gould DW, Ferrando-Vivas P, Mouncey PR, Thomas K, Shankar-Hari M, Harrison DA, Rowan KM. Trends in intensive care for patients with COVID-19 in England, Wales, and Northern Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(5):565–74.
33. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, Rocco M, Maviglia R, Pennisi MA, Gonzalez-Diaz G, Meduri GL. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007;35(1):18–25.
34. Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S, Miguel-Montanes R, Rafat C, Sztymf B, Dreyfuss D, Ricard JD. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: a 1-year observational study. *Respir Care*. 2015;60(2):162–9.
35. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, Hibbert KA, Thompson BT, Hardin CC. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1560–4.
36. Yaroshetskiy AI, Avdeev SN, Konanykhin VD. Acute respiratory distress syndrome in COVID-19: do all these patients definitely require intubation and mechanical ventilation? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(10):1480–1.
37. Goddard SL, Rubenfeld GD, Manoharan V, Dev SR, Laffey J, Bellani G, Pham T, Fan E. The Randomized Educational Acute Respiratory Distress Syndrome Diagnosis Study: a trial to improve the radiographic diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2018;46(5):743–8.
38. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Crit Care*. 2020;24(1):198.
39. West JB. State of the art: ventilation-perfusion relationships. *Am Rev Respir Dis*. 1977;116(5):919–43.
40. Dantzker DR. Gas exchange in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 1982;3(1):57–67.
41. Gowda MS, Klocke RA. Variability of indices of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1997;25(1):41–5.
42. Ferguson ND, Kamarek RM, Chiche JD, Singh JM, Hallert DC, Mehta S, Stewart TE. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med*. 2004;30(6):1111–6.
43. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):356–60.
44. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, Greninger AL, Pipavath S, Wurfl MM, Evans L, Kritek PA, West TE, Luks A, Gerbino A, Dale CR, Goldman JD, O’Mahony S, Mikencic C. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region: case series. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012–22.
45. Tobin MJ. Why physiology is critical to the practice of medicine: a 40-year personal perspective. *Clin Chest Med*. 2019;40(2):243–57.
46. Aberle DR, Wiener-Kronish JF, Webb WR, Matthay MA. Hydrostatic versus increased permeability pulmonary edema: diagnosis based on radiographic criteria in critically ill patients. *Radiology*. 1988;168(1):73–9.
47. Medawar P, Medawar J. Aristotle to zoos: a philosophical dictionary of biology. Oxford University Press, Oxford, 1983, p. 66.

**Publisher’s Note**

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.