

Unerwünschte Wirkungen der mechanischen Beatmung

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse aus Vorträgen von P. Tuinman (Amsterdam, Niederlande), M. Schultz (Amsterdam, Niederlande) A. Demoule (Paris, Frankreich) und S. Mehta (Toronto, Canada) anlässlich der ersten Konferenz zu „ERS Respiratory Failure and Mechanical Ventilation 2020.“

Die mechanische Beatmung (mechanical ventilation, MV) zielt darauf ab, das versagende Atemsystem zu unterstützen. Häufig fehlen jedoch die Kenntnisse darüber, dass die MV tiefgreifende positive und negative Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System hat. Im Allgemeinen sind die hämodynamischen Effekte der MV eine niedrigere Vorlast des Herzens, eine erhöhte Nachlast der rechten Herzkammer bei jedoch verringerter Nachlast der linken Herzkammer (left ventricle, LV). Bei der Betrachtung der MV-Effekte ist es wichtig daran zu denken, dass der Thorax als Druckkammer fungiert, in der beim Einatmen ein Unterdruck entsteht, der den venösen Rückfluss unterstützt.

Zu den kardiovaskulären Auswirkungen der MV gehören Veränderungen des Lungenvolumens und des intrathorakalen Drucks. Ein mit der MV verbundener erhöhter intrathorakaler Druck kann die externe Belastung erhöhen und die ventrikuläre diastolische Füllung und damit das Herzzeitvolumen begrenzen. Selbst die Spontanatmung unter Belastung ist nicht risikolos: Sie erhöht die Vorlast und die LV-Nachlast, verursacht eine Hypoxämie, und unter extremen Umständen können die hohen Lungenvolumina und -drücke das Herz komprimieren.¹ Intrathorakale Druckschwankungen können zu einem Lungenödem führen, und bei Atemwegsobstruktionen kann es zu Einblutungen in die Lungenbläschen kommen.²

Die MV kann den venösen Rückfluss und den Auswurf des linken Ventrikels stark beeinträchtigen. Es ist wichtig das Konzept der „Thoraxpumpe“ zu berücksichtigen, die bestimmend für den venösen Rückfluss ist. Bei Patienten führt ein niedriger mittlerer systemischer Füllungsdruck zu einem verminderten venösen Rückfluss und einem reduzierten Herzzeitvolumen.³ Die MV kann auch einen Einfluss auf die pulmonalvaskuläre Mechanik haben. Sowohl während der Spontanatmung als auch während der Überdruck-MV beeinflussen die Veränderung des Pleuradrucks, des transpulmonalen Drucks und des Lungenvolumens wichtige Komponenten der Hämodynamik: Vorlast, Nachlast, Herzfrequenz und myokardiale Kontraktilität.⁴ Es ist wichtig, den mittleren Atemwegsdruck zu titrieren, um das Gleichgewicht zwischen mittlerem Lungenvolumen und ventrikulärer Funktion zu optimieren, den pulmonalvaskulären Gefäßwiderstand zu minimieren und die kardiorespiratorischen Parameter routinemäßig engmaschig zu überwachen.⁵

Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) als Ergänzung der MV kann bei Erkrankungen wie ARDS und bei akutem Cor pulmonale mit einem Nutzen verbunden sein. Der PEEP kann erhöht werden, wenn



die hämodynamischen Bedingungen dies zulassen.⁶ Die Vorteile des PEEP sind eine Verringerung der Atemarbeit, der Belastung für das Herz und der LV-Nachlast, nachteilig sind jedoch die niedrigere Vorlast und die Erhöhung des PVR und alveolären Totraums. Bei mittelschwerem bis schwerem ARDS wird PEEP eingesetzt, um den Druck und die Oxygenierung zu erhöhen.⁷ Einige begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung von PEEP sicher ist und hämodynamische Vorteile bei LV-Dysfunktion/-Versagen und kardiogenem Schock bietet.⁸

Die beatmungsinduzierte Lungenschädigung (ventilator-induced lung injury, VILI) ist eine geeignete Bezeichnung für in Tiermodellen zu beobachtende Lungenschädigungen. Bei Menschen wäre der Begriff „beatmungsassoziierte“ oder „therapieassoziierte“ Lungenschädigung treffender, da nicht klar ist, wie viel der Schädigung auf die Behandlung und wie viel auf die Krankheit zurückzuführen ist. VILI entsteht als Ergebnis verschiedener Faktoren:

- Barotrauma (regionale Überdehnung und große Luftlecks)
- Volutrauma (Schädigung durch Volumen statt Druck, subtilere Auswirkungen, Ödeme)^{9,10}
- Atelektrauma (niedriges absolutes Lungenvolumen, wiederholtes Öffnen und Schließen)
- Biotrauma (Sekretion von Zytokinen, die Neutrophile anziehen und zu Entzündungen und Gewebeschäden führen)

Verschiedene Metaanalysen zeigen, dass bei mit MV behandelten Patienten ohne ARDS ein Zusammenhang zwischen höheren Tidalvolumina (6, 6–10 und ≥ 10 ml/kg) und einer Zunahme der Morbidität (pulmonale Komplikationen), Mortalität und einer längeren Beatmungsdauer besteht.^{11,12} Einige der gesichteten Studien erstrecken sich jedoch über lange Zeiträume und in den

letzten Jahren sind die bei der MV verwendeten Tidalvolumina im Allgemeinen niedriger geworden.

Zur Prävention einer LVI ist es notwendig, eine Überdehnung zu verhindern und rekrutierbares Lungengewebe zu rekrutieren. Daher ist ein niedriges Tidalvolumen entscheidend. Dies wurde in einer randomisierten Pivotalstudie mit ARDS-Patienten (n = 821) gezeigt, in der 6 ml/kg PBW (predicted body weight, vorhergesagtes Körpergewicht) mit einer wesentlich besseren Überlebensrate und einem früheren Absetzen der Beatmung als 12 ml/kg PBW assoziiert waren.¹³ In der PREVENT-Studie an Intensivpatienten ohne ARDS (n = 961) wurde nachgewiesen, dass mittlere Tidalvolumina (8–10 ml/kg) zu ähnlichen Ergebnissen in Bezug auf Überlebensraten, Beatmungsfreiheit, Verweildauer auf der Intensivstation und Hospitalisierung führten wie niedrige Tidalvolumina (4–6 ml/kg PBW).¹⁴ Die wichtige Botschaft war, dass sowohl niedrige als auch mittlere Volumina bei diesen Patienten gleich sicher waren.

Auch eine Operation ist mit Verletzungen der Lunge verbunden. Verschiedene Studien zeigen, dass postoperative pulmonale Komplikationen (post-operative pulmonary complications, PPCs) stark mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert sind.^{15,16} Die IMPROVE-Studie (n = 400) ergab, dass niedrige Tidalvolumina (6–8 ml/kg vs. 10–12 ml/kg PBW) zu signifikant weniger PPCs und kürzeren Hospitalisierungsdauern führten (p = 0,001).¹⁷

Mehrere Studien in den letzten 20 Jahren haben gezeigt, dass ein hoher PEEP im Zusammenhang mit der Prävention von Atelektotrauma zu keiner Verbesserung der Ergebnisse von Intensivpatienten mit ARDS führt.¹⁸ Eine anschließende Metaanalyse zeigte, dass ein hoher PEEP bei Patienten mit leichtem ARDS zwar zu einer gewissen Verringerung der Mortalität und der Zeit bis zur nicht unterstützten Atmung führt, diese jedoch bei mäßigem bis schwerem ARDS zunehmen.¹⁹ Eine weitere große Metaanalyse zeigte, dass ein höherer PEEP bei Patienten ohne ARDS in der Regel keinen Nutzen erbringt und während der Operation insgesamt nicht zu einer Verringerung der PPCs führt.²⁰ Eine weitere Analyse zeigte, dass ein höheres Tidalvolumen zwar mit einer 30-Tage-Mortalität assoziiert ist, dies jedoch nicht auf die Erhöhung des Drucks zutrifft.²¹ Insgesamt lagen die Tidalvolumina in den Studien LUNG SAFE (ARDS), PROVENT (kein ARDS) und LAS VEGAS (postoperativ) durchgehend bei 8 ml/kg PBW, obwohl einige Patienten immer noch höhere Volumina erhalten.^{22–24} Die Analysen der LAS VEGAS-Studie ergaben, dass bei Frauen tendenziell höhere Tidalvolumina als notwendig verabreicht und folglich schlechtere Ergebnisse erzielt werden. Dies resultiert aus der Tatsache, dass die Vorhersagen des Körpergewichts bei kleineren Patienten ungenau sind.

Die MV schädigt häufig die Atemmuskulatur, vor allem das Zwerchfell. Ein akutes Zwerchfellversagen tritt häufig kurz nach der Aufnahme auf der Intensivstation auf und ist die Folge einer Sepsis, eines Schocks und eines systemischen Entzündungsreaktionssyndroms. Studien zur Stimulation des Nervus phrenicus zeigen, dass 64 % der Patienten nach 24h Intubation eine Zwerchfellschwäche aufweisen.²⁵ Zu den Hauptrisikofaktoren für diese Schwäche zählten Schwere der Erkrankung und Sepsis, und sie war mit einer erheblich erhöhten Mortalität auf der Intensivstation und im Krankenhaus verbunden.

Eine erworbene Zwerchfellschwäche tritt tendenziell während einer MV als Folge der Zwerchfellentlastung auf und nimmt mit

der Beatmungszeit zu.²⁶ Dies wird durch Studien unterstützt, in denen ein zunehmender Abbau und eine Größenabnahme der Zwerchfellmuskelfasern des Patienten, der Zwerchfelldicke und der kontraktiven Aktivität im Verlauf der MV nachweisbar sind.^{27,28} Eine Zwerchfellschwäche führt darüber hinaus zu einer schwierigen und prolongierten Entwöhnung der Patienten von der Beatmung sowie einer höheren Morbidität und Mortalität.²⁹ Es gibt jedoch keine offensichtliche Korrelation zwischen einer Schwäche der Zwerchfell- und der Extremitätenmuskulatur.³⁰ Eine diaphragmale Dysfunktion kann mittels sub- oder interkostalem Ultraschall und die Dicke mittels hochauflösendem Ultraschall bestimmt werden.

Auch andere Gruppen der Atemmuskulatur können ebenfalls von MV betroffen sein. Neuere Studien zeigen, dass mit einer Schwächung des Zwerchfells eine entsprechende Verdickung der Interkostalmuskulatur einhergeht, was auf eine Kompensation durch diese Muskeln schließen lässt. Andere Studien zeigen, dass eine Verdickung der interkostalen Muskelfraktion von > 8 % auf ein Versagen der Entwöhnung hinweist.³¹

Zusätzlich zu den unmittelbaren unerwünschten Ereignissen hat eine kritische Atemwegserkrankung mit MV oft langfristige Auswirkungen und ist mit komplexen Morbiditäten verbunden, die die Lebensqualität stark beeinträchtigen können. In einer Studie mit ARDS-Überlebenden (n = 109) wurden bis zu 12 Monate nach der Entlassung ein signifikanter Behinderungsgrad (Gehstrecke und SF-36-Punktzahl für die körperliche Funktionsfähigkeit) und ein Gewichtsverlust (meist aufgrund von Muskelabbau) nachgewiesen.³² Nach 5 Jahren wurden bei diesen Patienten immer noch reduzierte Gehstrecken und SF-36-Punktzahlen unterhalb der Normwerte festgestellt.³³ In anderen Studien wurde Fibrose, Myopathie und tiefgreifende strukturelle Veränderungen im Muskel gezeigt, die die beobachteten Komorbiditäten erklären könnten.³⁴ Diese sind weitgehend mit Sepsis, medikamentöser Behandlung und Immobilität verbunden.

Die MV ist darüber hinaus mit neurokognitiven Folgen assoziiert, die sich die Verarbeitungsgeschwindigkeit (70 % der Patienten), das Gedächtnis (60 %), die exekutiven Funktionen (40 %), die Aufmerksamkeit (30 %) und den IQ (20 %) auswirken, wobei der Normalzustand dieser Funktionen in der Regel nicht mehr erreicht wird.³⁵ Diese Effekte sind mit einer im MRT nachweisbaren Hirnatrophie und Veränderungen der weißen Substanz verbunden. Eine groß angelegte Studie an Patienten mit Zustand nach einer kritischen Erkrankung (n = 821) ergab, dass bei 40 % der Patienten eine kognitive Dysfunktion mit 1,5 SD unter dem Mittelwert und bei 26 % eine kognitive Dysfunktion mit 2 SD unter dem Mittelwert vorlag.³⁶ Diese Veränderungen waren nach 3 und 12 Monaten vergleichbar und wurden nicht durch das Alter der Patienten beeinflusst. Die Dauer des Deliriums auf der Intensivstation korrelierte mit dem Grad der nachfolgenden kognitiven Dysfunktion. Darüber hinaus kam es bei vielen Patienten während und nach der MV zu Verfolgungswahn.³⁷ Weitere häufige neuropsychologische Folgen nach der Entlassung von der Intensivstation sind klinisch signifikante Depressionen (17 %) und posttraumatische Belastungsstörungen (18–23 %). Die wichtigsten Risikofaktoren für diese Erkrankungen sind Morbidität vor und während der Intensivstation, höheres Alter, kognitive Beeinträchtigung, Krankheitsleiden, Organfunktionsstörungen, Dauer der MV und schwere Sepsis. Trotz Kenntnis dieser Faktoren ist es nicht einfach, die Ergebnisse der Patienten zu verändern und der

allgemeine Gesundheitszustand und die Vitalität sind selbst nach 5 Jahren erheblich beeinträchtigt.³³

Nach einer kritischen Erkrankung bleiben bei den Patienten häufig unterschiedliche Probleme zurück, darunter Lungen- und Luftröhrenschädigungen, Muskel- und Skelettprobleme, chronische Dialysepflichtigkeit, Dysphagie, Wundinfektionen, Gefäßschäden und Hörverlust. Das Risiko für diese Ereignisse und Muskelbeeinträchtigung steigt im Allgemeinen im Lauf der Zeit unter MV. Es ist auch besorgniserregend, dass sich der Zustand vieler Patienten innerhalb von 12 Monaten nach der Entlassung verschlechtert und ein erheblicher Anteil der Patienten nach 5 Jahren arbeitsunfähig ist.^{32,38} Im RECOVER-Programm zur Untersuchung der Langzeitergebnisse der MV (n = 343) wurde herausgefunden, dass bei älteren Patienten nach einem Jahr die Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung, erneute Einweisung auf die Intensivstation oder Überweisung in eine Rehabilitationsmaßnahme höher ist als bei jüngeren Patienten. In dieser Studie wurde auch eine signifikante Belastung der Pflegepersonen durch Depressionen im Jahr nach der Entlassung des Patienten identifiziert.^{39,40} Dies wirft ein Schlaglicht auf die umfassende Belastung der Pflegepersonen, die zu verschiedenen Erkrankungen wie psychiatrischen Erkrankungen, PTBS und verminderter Lebensqualität führt.

Insgesamt hat die MV sowohl positive als auch negative kardiovaskuläre Auswirkungen, die aus einer verminderten Vorlast und LV-Nachlast und einer erhöhten RV-Nachlast resultieren. Die nachteiligen hämodynamischen Auswirkungen der MV müssen erkannt und minimiert werden. Die Wahrscheinlichkeit für eine LMI nach einer MV besteht bei allen Patienten und resultiert aus verschiedenen Schadensmechanismen. Es ist besonders wichtig, sich der Schäden bewusst zu sein, die durch Volutraumen, aber auch durch Atelektraumen und Biotraumen verursacht werden, und Maßnahmen zu deren Prävention zu ergreifen. Bei MV tritt häufig eine Dysfunktion der Atemmuskulatur auf, die mit einer schlechteren Prognose verbunden ist und die Genesung behindert. Diese kann zwar frühzeitig erkannt werden, doch ihre Prävention ist eine große Herausforderung. Die MV verursacht zahlreiche unterschiedliche Komorbiditäten, einschließlich neurokognitiver Folgen, die noch viele Jahre nach der Entlassung andauern können. Diese haben langfristige Auswirkungen auf die Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität und stellen eine schwere Belastung für die Pflegepersonen dar. Ein nahtloser Behandlungspfad nach der Intensivstation ist von wesentlicher Bedeutung, da er die Ergebnisse sowohl für Patienten als auch für Pflegepersonen nach einer MV-Behandlung aufgrund einer kritischen Krankheit verbessern würde.

Literaturverzeichnis

1. Verhoeff KM, J.R. . Cardiopulmonary Physiology: Why the Heart and Lungs Are Inextricably Linked. *Anv Physiol Educ* 2017;41:348-53.
2. Lemyze M, Mallat J. Understanding negative pressure pulmonary edema. *Intensive care medicine* 2014;40:1140-3.
3. Berger D, Takala J. Determinants of systemic venous return and the impact of positive pressure ventilation. *Annals of translational medicine* 2018;6:350.
4. Cortes-Puentes GA, Oeckler RA, Marini JJ. Physiology-guided management of hemodynamics in acute respiratory distress syndrome. *Annals of translational medicine* 2018;6:353.
5. Cheifetz IM. Cardiorespiratory interactions: the relationship between mechanical ventilation and hemodynamics. *Respiratory Care* 2014;59:1937-45.
6. Canada E, Benumof JL, Tousdale FR. Pulmonary vascular resistance correlates in intact normal and abnormal canine lungs. *Crit Care Med* 1982;10:719-23.
7. Rezoagli E, Bellani G. How I set up positive end-expiratory pressure: evidence-

- and physiology-based! *Crit Care* 2019;23:412.
8. Wiesen J, Ornstein M, Tonelli AR, Menon V, Ashton RW. State of the evidence: mechanical ventilation with PEEP in patients with cardiogenic shock. *Heart* 2013;99:1812-7.
 9. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1159-64.
 10. 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* 1974;110:556-65.
 11. Serpa Neto A, Pelos iP. Use of Lower Tidal Volumes Benefits Patients without ARDS for the PROVE Network. *Crit Care Med* 2015;43:4155.
 12. Serpa Neto A, Simonis FD, Barbas CS, et al. Association between tidal volume size, duration of ventilation, and sedation needs in patients without acute respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis. *Intensive care medicine* 2014;40:950-7.
 13. Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, 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* 2000;342:1301-8.
 14. Writing Group for the PI, Simonis FD, Serpa Neto A, et al. Effect of a Low vs Intermediate Tidal Volume Strategy on Ventilator-Free Days in Intensive Care Unit Patients Without ARDS: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:1872-80.
 15. Fernandez-Bustamante A, Frenzl G, Sprung J, et al. Postoperative Pulmonary Complications, Early Mortality, and Hospital Stay Following Noncardiothoracic Surgery: A Multicenter Study by the Perioperative Research Network Investigators. *JAMA Surg* 2017;152:157-66.
 16. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, et al. Incidence of mortality and morbidity related to postoperative lung injury in patients who have undergone abdominal or thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2014;2:1007-15.
 17. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013;369:428-37.
 18. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646-55.
 19. Briel M, Meade M, Mercat A, 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* 2010;303:865-73.
 20. Serpa Neto A, Filho RR, Cherpanath T, et al. Associations between positive end-expiratory pressure and outcome of patients without ARDS at onset of ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care* 2016;6:109.
 21. Lanspa MJ, Peltan ID, Jacobs JR, et al. Driving pressure is not associated with mortality in mechanically ventilated patients without ARDS. *Crit Care* 2019;23:424.
 22. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016;315:788-800.
 23. Investigators LV. Epidemiology, practice of ventilation and outcome for patients at increased risk of postoperative pulmonary complications: LAS VEGAS - an observational study in 29 countries. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:492-507.
 24. Neto AS, Barbas CSV, Simonis FD, et al. Epidemiological characteristics, practice of ventilation, and clinical outcome in patients at risk of acute respiratory distress syndrome in intensive care units from 16 countries (PROVENT): an international, multicentre, prospective study. *Lancet Respir Med* 2016;4:882-93.
 25. Demoule A, Jung B, Prodanovic H, et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact-a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:213-9.
 26. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:364-71.
 27. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, et al. Evolution of Diaphragm Thickness during Mechanical Ventilation. Impact of Inspiratory Effort. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1080-8.
 28. Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 2008;358:1327-35.
 29. Dres M, Dube BP, Mayaux J, 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* 2017;195:57-66.
 30. Dres M, Jung B, Molinari N, et al. Respective contribution of intensive care unit-acquired limb muscle and severe diaphragm weakness on weaning outcome

- and mortality: a post hoc analysis of two cohorts. *Crit Care* 2019;23:370.
31. Dres M, Dube BP, Goligher E, et al. Usefulness of Parasternal Intercostal Muscle Ultrasound during Weaning from Mechanical Ventilation. *Anesthesiology* 2020;132:1114-25.
 32. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:683-93.
 33. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1293-304.
 34. Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013;310:1591-600.
 35. Hopkins RO, Collingridge D, Weaver LK, Chan K, Orme JFJ. Neuropsychological sequelae following acute respiratory distress syndrome: two year outcome. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9.
 36. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369:1306-16.
 37. Mehta S, Burry L, Cook D, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1985-92.
 38. Unroe M, Kahn JM, Carson SS, et al. One-year trajectories of care and resource utilization for recipients of prolonged mechanical ventilation: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;153:167-75.
 39. Cameron JI, Chu LM, Matte A, et al. One-Year Outcomes in Caregivers of Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2016;374:1831-41.
 40. Herridge MS, Chu LM, Matte A, et al. The RECOVER Program: Disability Risk Groups and 1-Year Outcome after 7 or More Days of Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:831-44.