

Alveolo-arteriální diference kyslíku v intenzivní péči

Kutěj M.^{1,2}, Haiduk F.^{1,2}, Sagan J.^{3,4}, Máca J.^{1,5}

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

²Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta, Brno

³Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

⁴Katedra interních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

⁵Ústav fyziologie a patofyziologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Alveolo-arteriální diference kyslíku ($P_{(A-a)}O_2$) popisuje rozdíl mezi alveolární a arteriální tenzí kyslíku. Primární význam kalkulace $P_{(A-a)}O_2$ je rozlišení mezi extra- a intra-pulmonálními příčinami hypoxemie. Do popředí zájmu se $P_{(A-a)}O_2$ opětovně dostala v souvislosti s pandemií koronavirovou infekcí SARS-CoV-2 (COVID-19), kdy se hledaly relativně jednoduché metody triáže pacientů a terapeutických postupů. V prostředí intenzivní péče, kde je často zřejmé, zdali se jedná o extrapulmonální nebo intrapulmonální příčinu hypoxemie, je $P_{(A-a)}O_2$ využívána spíše k hodnocení míry závažnosti, dynamiky a terapeutických intervencí u stavů spojených s plicním postižením, než k původnímu rozlišení plicních a mimoplicních příčin hypoxemie. Tento přehledový článek si klade za cíl představit soubor publikované literatury, která se věnuje využití kalkulace $P_{(A-a)}O_2$ v prostředí intenzivní péče.

Klíčová slova: alveolo-arteriální diference, alveolo-arteriální gradient, rovnice alveolárních plynů, intenzivní péče, ventilačně perfuzní nepoměr, pravo-levý zkrat.

Alveolar-arterial oxygen difference in intensive care

The alveolo-arterial oxygen difference ($P_{(A-a)}O_2$) describes the difference between alveolar and arterial oxygen tension. The primary purpose of $P_{(A-a)}O_2$ is to distinguish between extra- and intra-pulmonary causes of hypoxemia. $P_{(A-a)}O_2$ has come to the forefront again in the context of the SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus pandemic, where relatively simple methods of patient triage and therapeutic approaches have been sought. In the intensive care setting, where it is almost always obvious whether the cause of hypoxemia is extrapulmonary or intrapulmonary, the importance of $P_{(A-a)}O_2$ has shifted toward assessing the severity, dynamics, and therapeutic interventions for conditions associated with pulmonary impairment rather than to the initial differentiation between pulmonary and extrapulmonary causes of hypoxemia. This review article aims to present the body of published literature that addresses the use of $P_{(A-a)}O_2$ calculation in the intensive care setting.

Key words: alveolo-arterial difference, alveolar-arterial gradient, alveolar gas equation, intensive care, ventilation-perfusion impairment, right-to-left shunt.

Úvod

Alveolo-arteriální diference kyslíku ($P_{(A-a)}O_2$) neboli alveolo-arteriální gradient kyslíku je fyziologický koncept popisující rozdíly mezi parciálními tlaky kyslíku v alveolu (P_AO_2) a arteriálním řečišti (P_aO_2). Hodnoty P_aO_2 jsou obvykle snadno dostupné z laboratorní analýzy arteriálních krevních plynů. Hodnoty P_AO_2 jsou naopak technicky přímo neměřitelné, a proto se k jejich odhadu používá rovnice výpočtu alveolárních plynů

(alveolar gas equation) [1]. Kompletní rovnice má podobu: $P_{(A-a)}O_2 = P_AO_2 - P_aO_2$ (Obr. 1). Za ideálních podmínek neexistuje žádná překážka při výměně plynů na alveolokapilární membráně (ACM), tedy $P_{(A-a)}O_2$ nabývá teoreticky nulových hodnot. Tato situace nicméně nenastává ani za fyziologických podmínek, kdy existují přirozené strukturální překážky při výměně plynů a také fyziologický ventilačně perfuzní nepoměr. Za fyziologických podmínek je $P_{(A-a)}O_2 > 0$ mmHg a její hod-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Kutěj, martin.kutej@fno.cz

Článek přijat redakcí: 8. 1. 2025; Článek přijat k tisku: 5. 3. 2025

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2025;36(1):22-28

Obr. 1. Rovnice výpočtu alveolárních plynů

$$P_{(A-a)}O_2 = P_AO_2 - P_aO_2$$

$$P_AO_2 = [(P_{atm} - P_{H_2O}) * F_iO_2] - (PaCO_2 / RQ)$$

$$P_{(A-a)}O_2 = \{[(P_{atm} - P_{H_2O}) * F_iO_2] - (PaCO_2 / RQ)\} - P_aO_2$$

$P_{(A-a)}O_2$ – alveolo-arteriální diference (mmHg); P_AO_2 – parciální tlak kyslíku v alveolech (mmHg); P_aO_2 – parciální tlak kyslíku v arteriální krvi (mmHg); P_{atm} – atmosférický tlak (mmHg); P_{H_2O} – parciální tlak vodních par při dané teplotě (mmHg); F_iO_2 – inspirační frakce kyslíku; P_aCO_2 – parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi (mmHg); RQ – respirační kvocient

nota stoupá s věkem. Orientační odhad fyziologické $P_{(A-a)}O_2$ je možné určit výpočtem: $P_{(A-a)}O_2 = (\text{věk} + 10) / 4$ mmHg [1]. Jiné práce uvádějí podobný výpočet: $P_{(A-a)}O_2 = (\text{věk} / 4) + 4$ mmHg [2]. Jinak řečeno, $P_{(A-a)}O_2$ stoupá v dospělém věku přibližně o 2 mmHg každou dekádu života. Obdobně je potřeba také zohlednit případnou vyšší inspirační frakci kyslíku, kdy platí nárůst $P_{(A-a)}O_2$ o cca 6 mmHg na každých 10 % F_iO_2 . Primárním smyslem $P_{(A-a)}O_2$ je rozlišení příčiny hypoxemie na 1) extrapulmonální, způsobené hypoventilací nebo nízkým parciálním tlakem vdechovaného kyslíku ($P_{(A-a)}O_2$ zůstává nezvýšená) nebo 2) intrapulmonální, způsobené neefektivním přenosem kyslíku přes ACM ($P_{(A-a)}O_2$ nepřiměřeně zvýšená nad odhadovanou fyziologickou normou) [3]. Cílem tohoto přehledového článku je poskytnout tematicky strukturované poznatky o využití $P_{(A-a)}O_2$ v podmínkách intenzivní péče o dospělé pacienty.

Metodologie

Podkladem tohoto přehledového článku byla rešerše všech dostupných odborných článků za dobu existence databáze PubMed [4] provedena dne 5. června 2024. Klíčové vyhledávané termíny byly („alveolar arterial difference“ OR „alveolar arterial gradient“) AND („intensive care“ OR „critical care“) s použitím booleanovských operátorů. Pro výběr byly použity pouze články v anglickém jazyce.

Výsledky

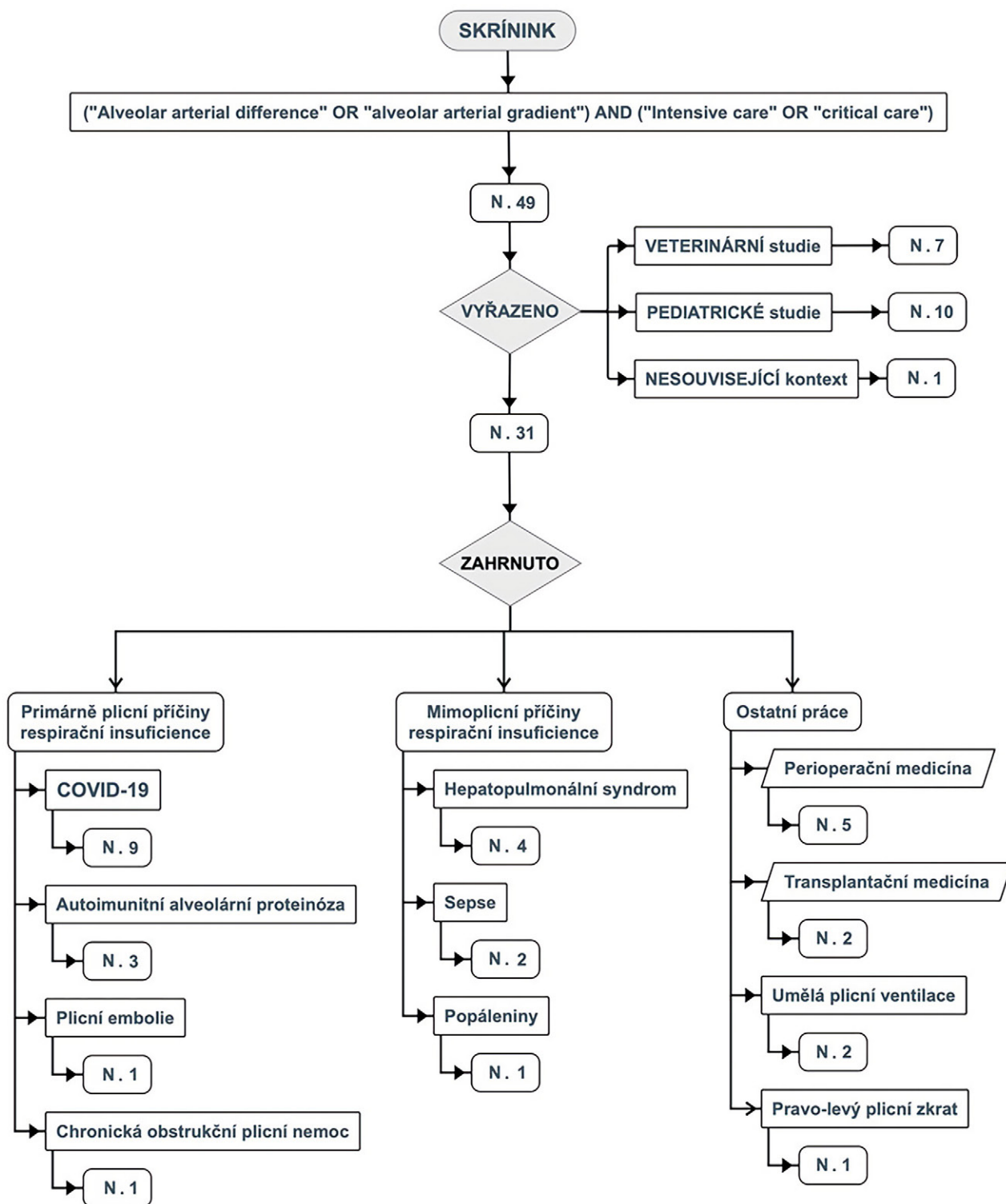
Dle výše uvedených kritérií bylo nalezeno celkem 49 článků, z nichž byly vyřazeny práce věnující se veterinární problematice nebo výzkumu na zvířatech ($n = 7$) a pediatrické populaci ($n = 10$). Jeden článek byl vyřazen pro obsah nesouvisející s intenzivní péčí (studie deklaruje, že žádný pacient nevyžadoval intenzivní péči). Zbylé práce ($n = 31$) byly rozděleny do tematických skupin podle patofyziologických mechanismů na 1) primárně plicní příčiny respirační insuficience, 2) mimoplicní příčiny respirační insuficience a 3) ostatní práce bez jednoznačného určení mechanismů plicní patologie (Obr. 2). Výsledky jsou v jednotlivých sekcích prezentovány v pořadí dle počtu publikací k danému tématu.

Primárně plicní příčiny respirační insuficience**Covid-19**

Pandemie koronavirovou infekcí SARS-CoV-2 (covid-19) svým nečekaným a rychlým nástupem a závažností průběhu přinesla do popředí téma poruchy výměny plynů v plicích a s ním bezprostředně související

$P_{(A-a)}O_2$. Tomu odpovídal i větší počet studií ($n = 9$) věnujících se $P_{(A-a)}O_2$ u covidu-19 v intenzivní péči. Singh et al. [2] v retrospektivní průřezové studii na 215 pacientech s covidem-19 přijatých na jednotku intenzivní péče (intensive care unit; ICU) neprokázali prediktivní hodnotu na mortalitu na ICU u $P_{(A-a)}O_2$ vypočítané při přijetí na ICU. Druhým sledovaným parametrem byl respirační index (RI), vypočítaný jako podíl $P_{(A-a)}O_2$ a parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi (P_aO_2): $P_{(A-a)}O_2 / PaO_2$. Obdobně ani v případě RI neprokázali jeho prediktivní hodnotu na mortalitu na ICU. Vetrugno et al. [5] se věnovali ve studii COVIMIX-2 vlivu různých typů neinvazivní ventilace (high-flow nasal oxygenation, pressure support ventilation vs. konvenční oxygenoterapie) na výskyt barotraumatů u pacientů mimo ICU. V této studii prokázali, že vyšší hodnoty $P_{(A-a)}O_2$ byly spojeny s nižším rizikem barotraumatů u všech zkoumaných skupin včetně kontrol. Přímé vysvětlení autoři nepřikládají, nicméně v této souvislosti zmiňují důležitý poznatek, že kdykoli je potřeba navyšovat inspirační frakci kyslíku a toto navyšení se neprojeví v růstu P_aO_2 , rostoucí $P_{(A-a)}O_2$ bude patrně znamenat větší V/Q nepoměr anebo intrapulmonální perfúzní zkrat, a tedy včasnější potřebu invazivní ventilace. Kamran et al. [6] publikovali v roce 2020 pilotní studii, ve které navrhli zavedení tzv. Respiratory Assessment Scoring (RAS) jako prediktivní model progresu onemocnění a mortality. V rámci navrhované škály RAS je posuzována dechová frekvence, hodnota zbytkové saturace po zátěžovém testu chůze 10 stop a zvýšené hodnoty $P_{(A-a)}O_2$. RAS vykazoval signifikantní prediktivní hodnotu pro progresi a mortalitu pacientů. Nicméně, jak autoři sami uvedli, je potřeba ještě dalšího ověření výsledků. Nouredine, Roux-Claudé et al. [7] zmínili $P_{(A-a)}O_2$ jen okrajově, a to jako rozšíření špičkového $P_{(A-a)}O_2$ u pacientů podstupujících kardiopulmonální zátěžový test (cardiopulmonary exercise testing – CPET) u pacientů 12 měsíců po infekci covidu-19. Perchiazzi et al. [8] posuzovali vliv steroidů podávaných pacientům s covidem-19 pomocí dual-energy CT vyšetření, které je schopné v jeden čas zobrazit jak perfúzi, tak i ventilaci dle okrsků. V této souvislosti zjistili, že skupina pacientů, které byly podávány steroidy, vykazovala pokles $P_{(A-a)}O_2$, což si vysvětlovali převažujícím pozitivním vlivem steroidů na snížení plicního edému, ve srovnání s potenciálně negativním vlivem (steroidů) na hypoxickou plicní vazokonstrikci. Wendel Garcia et al. [9] ve své prospektivní observační kohortové studii (RISC-19-ICU) z roku 2020 zmínili $P_{(A-a)}O_2$ jako nezávislý prediktor mortality u kriticky nemocných pacientů s covidem-19 ($n = 639$). Na rozdíl od studie Singh et al. [2], kde byla zkoumána pouze vstupní hodnota $P_{(A-a)}O_2$, v RISC-19-ICU sledovali dynamiku $P_{(A-a)}O_2$ v průběhu hospitalizace u pacientů, kteří nepřežili, resp. přežili pobyt na ICU. Lupieri et al. [10] zkoumali během první vlny pandemie covidu-19 vliv „awake“ pronace (awake prone position; aPP) na změnu oxygenační funkce plic u pacientů s covidem-19 pneumonií nevyžadujících časnou intubaci. Jako sledovaný parametr byly zvoleny parametry P_aO_2 / F_iO_2 (P/F ratio) a $P_{(A-a)}O_2$. Jednalo se o retrospektivní observační studii, ve které prokázali příznivý vliv aPP vyjádřený zlepšením $P_{(A-a)}O_2$. Raimondi et al. [11] představili v dopise editorovi (2021) závěry explorativní studie zabývající se dvoustupňovým postupem hodnocení oxygenačních nároků pacienta s využitím neinvazivního systému pro měření plicního zkratu (Beacon

Obr. 2. Metodologie rešerše



COVID-19 – Coronavirus Disease 2019 (infekce SARS-CoV-2), n – počet článků, AND, OR – booleovské operátory

Caresystem, Mermaid Care A/S, Denmark). Studie spočívala v měření a následném porovnání hodnot $P_{(A-a)}O_2$ a P/F ratio při různých (navyšovaných) F_{iO_2} . Cílem metody bylo stanovení míry pravolevého plicního zkratu způsobeného pneumonií a selháním hypoxické plicní vazokonstrikce a alveolárního mrtvého prostoru v částech plic postižených mikroembolizací typickou pro covid-19. Ve studii na 12 pacientech zjistili

jednotnou tendenci rostoucí $P_{(A-a)}O_2$ s rostoucím F_{iO_2} , přičemž strmost přímky odražela míru zhoršení výměny plynů. Platilo pravidlo, že čím byl závažnější průběh onemocnění, tím byla přímka strmější.

Wagner et al. [12] publikovali v roce 2022 studii, která se věnovala výpočtům míry plicního zkratu a mrtvého prostoru při současném výskytu těchto dvou forem V/Q nepoměru. Impulzem dle autorů sa-

motných byla situace kolem covidu-19, kde se kombinovaly faktory zvyšující plicní zkrat (pneumonie) a mrtvý prostor (plicní vaskulární obstrukce – mikroembolizace). Využitím Rileyho a Cournanova tříkompartimentového modelu výměny plynů [13] vytvořili koncept, pomocí kterého lze odhadnout z měření parciální tlaků kyslíku a oxidu uhličitého v arteriální krvi a alveolární směsi plynů procentuální zastoupení plicního zkratu, respektive mrtvého prostoru. Na této studii je mj. zajímavé, že jako jediná ze všech studií zmíněných v tomto přehledovém článku nepoužívá „tradiční“ rovnici pro výpočet $P_{(A-a)}O_2$ a naopak její význam zpochybňuje v situacích, kdy se V/Q vzdaluje fyziologickému poměru. Studie obsahuje rozsáhlou teoretickou část, ve které jsou vysvětleny důvody pro neplatnost „tradiční“ rovnice $P_{(A-a)}O_2$ kdykoli existuje významný V/Q nepoměr. „Tradiční“ rovnice výpočtu $P_{(A-a)}O_2$ totiž předpokládá, že alveolární parciální tlak oxidu uhličitého je možné aproximovat arteriálním parciálním tlakem oxidu uhličitého, což v dané situaci neplatí. Studie byla provedena na spontánně ventilujících lehce nemocných pacientech, kteří byli schopni (dle metodologických požadavků) dýchat okolní vzduch po dobu 5–10 minut.

Autoimunitní alveolární proteinóza

Relativně větší počet článků (n = 3) sledujících význam $P_{(A-a)}O_2$ v intenzivní medicíně se týkal vzácného plicního onemocnění, autoimunitní alveolární proteinózy (aPAP), charakterizovaného progresivním ukládáním surfaktantu v alveolech. Patogeneze onemocnění je způsobena autoproti látkami, které blokují signální dráhu pro růstový hormon pro granulocytární řadu leukocytů a makrofágů (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; GM-CSF) potřebnou pro makrofágy k odstraňování přebytečného surfaktantu. Progrese tohoto onemocnění je spojena s nárůstem $P_{(A-a)}O_2$. Trapnell et al. [14] prokázali na vzorku 138 pacientů z 18 zemí (34 pracovišť) pozitivní efekt inhalace molgramostimu (rekombinantní granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; GM-CSF) v terapii aPAP vyjádřeného zlepšením výměny plynů, tedy krom jiného i $P_{(A-a)}O_2$. Mariani et al. [15] zkoumali v retrospektivní studii na 13 pacientech přínos redukované plicní laváže (mini-WLL) ve srovnání s běžnou plicní laváží (WLL) jako standardním terapeutickým výkonem u aPAP. Jedním ze sledovaných parametrů byla $P_{(A-a)}O_2$. Studie prokázala signifikantní zlepšení $P_{(A-a)}O_2$ v observační fázi po WLL, resp. mini-WLL. Nicméně multivariační regresní analýza neprokázala statisticky významný rozdíl mezi skupinou podstupující mini-WLL a kontrolní WLL skupinou. Bai et al. [16] v multicentrické kohortové studii (2023) porovnávali zavedenou skórovací škálu onemocnění aPAP (severity and prognosis score of pulmonary alveolar proteinosis; SPSP) s nově navrhovanou SPSPII. Změny se týkaly popisu nálezu na HRCT. V souvislosti s $P_{(A-a)}O_2$ je zde pouze konstatováno, že v prospektivní části studie, kde byla $P_{(A-a)}O_2$ měřena, vycházely vyšší hodnoty u pacientů se závažným průběhem onemocnění ve srovnání se středně těžkým, resp. lehkým průběhem.

Plicní embolie

Marconi et al. [17] sledovali po dobu jednoho roku pomocí perfúzní plicní scintigrafie (perfusion lung scintigraphy; PLS) přítomnost

defektů perfúze plic u pacientů (n = 183) po prodělané symptomatické plicní embolii (PE). Pozorovali, že hodnoty $P_{(A-a)}O_2$ vykazovaly klesající tendenci od úvodního měření PLS (do 48 hod od potvrzení diagnózy pomocí CT angiografie). Signifikantní pokles $P_{(A-a)}O_2$ byl pozorován do prvního měsíce od události a dále klesala $P_{(A-a)}O_2$ již pozvolněji. Ve studii navrhli sledování dynamiky $P_{(A-a)}O_2$ spolu se systolickým plicním tlakem jako nástroj k identifikaci pacientů s rizikem pozdních komplikací PE.

Chronická obstrukční plicní nemoc

Seneff et al. [18] publikovali v roce 1995 rozsáhlou prospektivní multicentrickou kohortovou studii na vybraných pacientech přijatých na ICU z nechirurgických příčin pro akutní exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) (n = 362). Hlavním cílem studie bylo určit které ze sledovaných komponent Acute Physiology Score (APS) obsažených v Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III jsou nezávislými prediktory přežití (hospitalizace, 90denní, 180denní a roční). Respirační komponenty APS, mezi které patřila i $P_{(A-a)}O_2$, byly spojeny s vyšší 180denní mortalitou (22 % explanatory power). Překvapivě tyto proměnné neměly vliv na hospitalizační mortalitu. Dalším zajímavým poznatkem studie byl fakt, že samotná umělá plicní ventilace po zohlednění ostatních rizikových faktorů pacienta neměla signifikantní vliv na krátkodobou ani dlouhodobou mortalitu.

Mimoplicní příčiny respirační insuficience

Hepatopulmonální syndrom (HPS)

HPS je charakterizován triádou – jaterní postižení, porucha výměny plynů v plicích a rozsáhlá dilatace plicních cév, zejména na prekapilární a kapilární úrovni s přímými arteriovenózními spojkami [19]. Mechanismus této vazodilatace není zcela objasněn. Pravděpodobnou roli zde hraje oxid dusnatý (NO), jehož volné radikály způsobují prostřednictvím aktivovaného cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) vazodilataci, a tím zhoršují pravo-levý plicní zkrat. Diagnostika HPS se opírá o naplnění třech základních kritérií – chronického jaterního selhání, intrapulmonální vazodilataci a arteriální hypoxemii. K posouzení míry arteriální hypoxemie je možné použít parciální tlak kyslíku v arteriální krvi (P_aO_2) nebo (přesněji) $P_{(A-a)}O_2$, která tím, že obsahuje v rovnici také parciální tlak oxidu uhličitého (P_aCO_2) zohledňuje vliv kompenzační hyperventilace. Schenk et al. [20] zkoumali efekt podávání methylenové modři (jednorázový bolus 3 mg/kg tělesné hmotnosti) na zlepšení výměny plynů v plicích a úpravu hemodynamických abnormalit u HPS. Prokázali, že po podání methylenové modři byl u všech sedmi zkoumaných pacientů průkazný pokles $P_{(A-a)}O_2$ oproti vstupním hodnotám. Entuziasticky prezentované závěry této studie vyvolaly následnou diskuzi, která poukazovala na malý vzorek pacientů, nedostatečné dlouhodobé sledování pacientů a v neposlední řadě také na další účinky methylenové modři na organismus [21, 22]. Každopádně v komentářích není zpochybňován význam $P_{(A-a)}O_2$ v této souvislosti. Shenk et al. [23] se cíleně věnovali $P_{(A-a)}O_2$ v další studii, ve které porovnávali různé mezní hodnoty P_aO_2 a $P_{(A-a)}O_2$ jako prahové hodnoty definující arteriální deoxygenaci. Těmito hodnotami je pak určována prevalence HPS. $P_{(A-a)}O_2$ v této studii prokázala pouze nízkou

prediktivní hodnotu pro HPS. Fuhrmann et al. [24] použili $P_{(A-a)}O_2$ jako jedno z kritérií potvrzení diagnózy HPS ve studii zabývající se výskytem HPS u pacientů s akutní hypoxickou (ischemickou) hepatopatií. Studie prokázala přítomnost HPS u zkoumaných pacientů, nicméně $P_{(A-a)}O_2$ zde nebyla věnována větší pozornost. Lin et al. [25] představili v roce 2024 návrh nové skórovací škály predikující mortalitu u pacientů s akutním jaterním selháním nasedajícím na chronické jaterní poškození (acute-on-chronic liver failure, ACLF). Porovnávali navrhovaný prognostický model s pěti zavedenými skórovacími škálami. V nově navrhovaném modelu zakomponovali mj. i $P_{(A-a)}O_2$ jako nezávislého prediktivního ukazatele přežití pacientů s ACLF. Souvislost $P_{(A-a)}O_2$ u pacientů s ACLF přikládají rozvoji HPS.

Sepse

Bhattacharjee et al. [26] sledovali korelaci indexu extravaskulární plicní vody (EVLWI) a indexu permeability plicních cév (PVPI) s indexem P/F a $P_{(A-a)}O_2$ na vzorku 20 kriticky nemocných pacientů. $P_{(A-a)}O_2$ s EVLWI, respektive s PVPI prokázala jen mírnou korelaci ($r = 0,29$, resp. $0,32$). U podskupiny pacientů se syndromem akutní respirační tísně (Acute respiratory Distress Syndrome; ARDS) byla korelace $P_{(A-a)}O_2$ s EVLWI a PVPI vyšší ($r = 0,66$, resp. $0,47$). Cílem této studie bylo poukázat na limity paušalizované volumoterapie u pacientů se septickým šokem a její potenciální negativní vliv na oxygenaci. Bellomo et al. [27] ve starší studii z roku 1995 porovnávali biochemický a klinický vliv konvenční dialýzy a kontinuálních hemofiltrací metod. Jako jeden z hodnocených parametrů byla $P_{(A-a)}O_2$. Studie prokázala signifikantní zlepšení výměny plynů vyjádřeného poklesem $P_{(A-a)}O_2$ u septických pacientů na terapii kontinuální hemofiltrací metodou ve srovnání s konvenční dialýzou, kde byl pokles $P_{(A-a)}O_2$ minimální.

Popáleninové trauma

Cancio et al. [28] zkoumali na vzorku 162 pacientů s popáleninovým traumatem nezávislou prediktivní hodnotu $P_{(A-a)}O_2$ a base excess (BE) na mortalitu. Hlavním zjištěním této studie bylo, že hodnota $P_{(A-a)}O_2$ zprůměrovaná za první dva dny od popáleninového traumatu byla spolu s celkovým rozsahem popálenin, věkem a přítomností inhalačního traumatu identifikována jako nezávislý statisticky významný prediktor mortality.

Smíšené příčiny respirační insuficience a ostatní

Perioperační medicína

Na poli kardioanestezie se $P_{(A-a)}O_2$ vyskytovalo ve 4 studiích. Lumb [29] zkoumal vliv dvou rozdílných onkotických složek primární směsi pro mimotělní oběh – 6% hydroxyethylškrobu a 5% albuminu. V prospektivní studii na 10 pacientech použil $P_{(A-a)}O_2$ k hodnocení změn plicních funkcí. V obou skupinách prokázal změny v průběhu výkonu a v časně pooperační fázi. Tyto změny se ale zásadně nelišily mezi oběma skupinami. Studie akcentovala farmakoekonomické výhody 6% hydroxyethylškrobu. Nutno podotknout, že se jednalo o studii z roku 1987. Giffhorn [30] ve své analýze 400 pacientů podstupujících koronární bypass hodnotil rizikovou škálu dle protokolu Cleveland

Clinic Foundation. U 334 pacientů (83,5 %) přijatých na ICU pozoroval hodnoty $P_{(A-a)}O_2$ rovny nebo vyšší 250 mmHg. Harmoinen et al. [31] zkoumali nakolik se liší mikroalbuminurie u pacientů po koronárním bypass (CABG) operovaném na mimotělním oběhu, respektive bez něj. Základním předpokladem byl poznatek, že mikroalbuminurie je projevem zvýšené kapilární permeability nejen v ledvinách, ale také mj. v plicích. Pro hodnocení výměny plynů v plicích použili $P_{(A-a)}O_2$. Prokázali, že $P_{(A-a)}O_2$ signifikantně vzrostla v prvním pooperačním měření na JIP a následně první pooperační den opět klesala. V obou skupinách („on-pump“ vs. „off-pump“) nebyl rozdíl v dynamice $P_{(A-a)}O_2$. Na zvýšené $P_{(A-a)}O_2$ se dle autorů podílel jednak snížený onkotický tlak v souvislosti s kardiopulmonálním bypassesem (on-pump), ale především zvýšená permeabilita kapilár, čímž si vysvětlovali vzestup $P_{(A-a)}O_2$ u obou zkoumaných skupin pacientů. Habes et al. [32] zkoumali v roce 2022 význam role mimotělního oběhu a střevního poškození v rozvoji systémové zánětlivé odpovědi organismu (SIRS) po kardiochirurgických výkonech. $P_{(A-a)}O_2$, která byla zvýšena v měřeních první pooperační den, byla nezávisle asociovaná se zvýšenými hladinami cytokinů. Tato zjištění dle autorů naznačují, že délka trvání mimotělního oběhu a následná zánětlivá reakce, jsou hlavními faktory rozvoje pooperačních orgánových dysfunkcí. V případě $P_{(A-a)}O_2$ tedy plicní dysfunkce.

Meininger et al. [33] sledovali rozdíly změny v oxygenaci a hemodynamice u obézních ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) a neobézních pacientů podstupujících prolouvanou radikální prostatektomií v Trendelenburgově poloze a s kapnooperitoneem. Jako jeden z markerů poruchy výměny plynů byla použita $P_{(A-a)}O_2$. Ve studii prokázali u obézních pacientů vyšší hodnoty $P_{(A-a)}O_2$ po úvodu do anestezie a uvedení do Trendelenburgovy polohy. Po insuflaci oxidu uhličitého pozorovali přechodné zlepšení oxygenace a pokles $P_{(A-a)}O_2$ ve skupině obézních pacientů. Tento tranzitní stav si vysvětlovali redistribucí krevního průtoku z méně ventilovaných okrsků plic do lépe ventilovaných. Zvýšené hodnoty $P_{(A-a)}O_2$ u obézních pacientů přisuzovali zvýšené tvorbě atelektáz v Trendelenburgově poloze v celkové anestezii.

Transplantační medicína

Ve starší (1996), ale zajímavé studii Sommers et al. [34] porovnávali funkci transplantované (pravého, resp. levého křídla) plíce jednoho dárce dvěma příjemcům, tzv. twinning ($n = 27$ párů). Cílem studie bylo porovnat faktory na straně příjemce nebo dárce se vztahem k funkci alograftu. Jedním z hlavních sledovaných parametrů byla dynamika $P_{(A-a)}O_2$. Faktory na straně dárce převažovaly prvních 24 hodin od transplantace s postupným vytrácením a převahou faktorů na straně příjemce, které pak přetrvávaly po celou dobu časně potransplantační fáze. Zajímavým poznatkem ve studii bylo porovnání vývoje funkce pravé vs. levé plíce. Ukázalo se, že levá plíce má bezprostředně po implantaci horší hodnoty $P_{(A-a)}O_2$. Tento jev si autoři vysvětlovali menší velikostí a také polohou pacienta na pravém boku během operace, tj. v důsledku vyšší perfúze pravé plíce. Jiné vysvětlení se opírá o větší rozsah atelektatických změn levé plíce při odběru orgánu. Dalším poznatkem byla souvislost funkce plic ve vazbě na příčinu mozkové smrti dárce. U pacientů, kteří utrpěli tupé kraniocerebrální poranění (většinou z důvodu autonehody nebo pádu z výše) se dala předpokládat 1) kontuze plic, která nemusela být bezprostředně zachycena zobrazovacími metodami (nebo jí nebyl

přikládán velký význam), 2) tuková embolizace z fraktur dlouhých kostí, 3) agresivnější terapeutický přístup (resuscitace, transfuze, chirurgické intervence), 4) náchylnost k (mikro)aspiraci po traumatu a rozvoji pneumonie. Nejdůležitějším faktorem na straně příjemců byl střední plicnicový tlak po implantaci alograftu. Jihokorejská studie (Kim et Kim) [35] z roku 2019 se věnovala rizikovým faktorům vedoucím k selhání „apnoe testu“ u pacientů s mozkovou smrtí v rámci dárcovského programu. Smyslem studie bylo určení mezních hodnot (systolický tlak, pH, $P_{(A-a)}O_2$) před zahájením apnoe testu, které byly spojeny se selháním apnoe testu ve smyslu nutnosti jeho předčasného ukončení z důvodu naplnění alespoň jednoho z kritérií dle American Academy of Neurology (hyposaturace pod 85 % déle jak 30 sekund, závažné srdeční arytmie nebo přetrvávající hypotenze pod 90 mmHg systolického tlaku). Hodnoty $P_{(A-a)}O_2$ před zahájením apnoe testu se zásadně lišily u skupin, které úspěšně dokončily apnoe test a u předčasně ukončených (275 mmHg vs. 510 mmHg). Dle autorů studie zvýšené hodnoty $P_{(A-a)}O_2$ reflektují hypoxii vzniklou akutním plicním poškozením (acute lung injury, ALI) nekontrolovanou aktivitou sympatiky (neurogenní plicní edém, NPE). Hodnoty $P_{(A-a)}O_2$ vyšší než 556,4 mmHg před samotným apnoickým testem byly shledány významnými predispozičními faktory selhání apnoického testu.

Umělá plicní ventilace

Harpin et al. [36] ve starší studii (1987) zmínili $P_{(A-a)}O_2$ jako jedno z tradičních kritérií posouzení schopnosti zvládnout extubaci užívaných na autorově pracovišti. Celkem třemi kritérii byly usilovná výdechová kapacita plic (forced vital capacity; FVC) > 12 ml/kg, špičkový negativní inspirační tlak (peak negative inspiratory pressure; NIP) > 20 cm H₂O a $P_{(A-a)}O_2$ < 350 mmHg při inspirační frakci kyslíku (F_{iO_2}) 1,0. Al-Saady a Bennett [37] zkoumali u pacientů na intermitentní ventilaci pozitivním přetlakem (intermittent positive-pressure ventilation; IPPV) vliv decelerační a konstantní průtokové křivky na výměnu plynů. Výsledkem jejich výzkumu bylo, že decelerační průtoková křivka statisticky signifikantně snižovala $P_{(A-a)}O_2$ (a dále také celkovou rezistanci, zvyšovala poddajnost (statickou i kinetickou) a zlepšovala oxygenaci arteriální krve). Autoři si tyto poznatky vysvětlovali prodloužením doby, kdy se okysličená směs plynů vyskytuje v alveolech a zlepšením distribuce v plicích bez negativního vlivu na krevní oběh.

Pravo-levý plicní zkrat

Chang et al. [38] navrhli v roce 2019 novou metodu hodnocení pravo-levého plicního zkratu pomocí běžně prováděné analýzy krevních plynů.

Zavádí pojem tzv. efektivní podíl zkratu (effective shunt fraction). Základní premisou studie je předpoklad, že indexy založené na parciálním tlaku kyslíku jako např. P/F ratio nebo $P_{(A-a)}O_2$ mají špatnou korelaci s mírou pravo-levého plicního zkratu. Ve studii prokázali, že $P_{(A-a)}O_2$ má nízkou prediktivní hodnotu a je nejméně spolehlivým parametrem pro měření plicního zkratu.

Diskuze

Původní význam $P_{(A-a)}O_2$ jako konceptu rozlišujícího příčiny hypoxemie na extrapulmonální nebo intrapulmonální je v podmínkách intenzivní péče již téměř překonán. Z konstrukce rovnice je patrné, že při sníženém P_AO_2 způsobeném ať už hypoventilací nebo nízkou koncentrací kyslíku ve vdechovaném vzduchu (extrapulmonální příčiny) bude sice P_AO_2 nižší, ale $P_{(A-a)}O_2$ zůstává nezměněna. Pomineme-li extrémní podmínky (např. vysoká nadmořská výška), pak zbývající hypoventilace je obvykle zjevná a není nutné ji prokazovat pomocí $P_{(A-a)}O_2$. Využití konceptu $P_{(A-a)}O_2$ se posunul směrem k hodnocení míry závažnosti intrapulmonálních patologií. Předpokládáme tedy *a priori* hodnoty $P_{(A-a)}O_2$ zvýšené nad normu, ale pomocí těchto hodnot sledujeme dynamiku onemocnění anebo efekt různých terapeutických zásahů a jejich vliv na plicní funkce. Ve srovnání s nejpoužívanějším indexem hypoxemie P/F je $P_{(A-a)}O_2$ méně ovlivněna hyperkapnií díky zohlednění míry ventilace (P_aCO_2) v rovnici. Na druhou stranu je výpočet $P_{(A-a)}O_2$ složitější, než P/F ratio, což snižuje jeho použití „u lůžka pacienta“ (bedside). Hlavní limitace $P_{(A-a)}O_2$ vyplývá z globálního pohledu na výměnu plynů v plicích. Tím, že nezohledňuje regionální rozdíly ve ventilaci a perfúzi v plicích se dá usuzovat, že s rostoucím V/Q nepoměrem v určitých patologických stavech klesá spolehlivost (přesnost) výpočtu $P_{(A-a)}O_2$. Na tuto limitaci „tradiční“ rovnice pro $P_{(A-a)}O_2$ poukázali Riley a Cournand [13] už v roce 1949 a navrhli komplexnější výpočet respektující V/Q nepoměry. Pro rutinní praxi je tento alternativní výpočet díky svojí složitosti v podstatě nepoužitelný. V neposlední řadě přetrvávající význam rovnice $P_{(A-a)}O_2$ potvrzuje skutečnost, že je obsažena jako komponenta různých skórovacích systémů běžně používaných v intenzivní medicíně. Nejpoužívanějším je APACHE II [39], kde se $P_{(A-a)}O_2$ používá u pacientů na umělé plicní ventilaci s $F_{iO_2} > 50$ %.

Závěr

Dostupných publikací na téma $P_{(A-a)}O_2$ je relativně málo a jsou tematicky značně heterogenní. V prostředí intenzivní péče lze $P_{(A-a)}O_2$ použít k posouzení dynamiky plicní patologie a odpovědi na použité terapeutické intervence.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o použití AI: Autoři prohlašují, že při psaní tohoto odborného článku nepoužili žádnou formu umělé inteligence. Všechny informace a analýzy jsou výsledkem jejich vlastního výzkumu, zkušeností a úsudku s důrazem na relevantní literaturu, primární zdroje a konzultace s odborníky v oboru. **Prohlášení o původnosti:** Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Kutěj M. – příprava rukopisu, hlavní autor, Haiduk F. – sběr a analýza dat, Sagan J. – sběr a analýza dat, Máca – generátor konceptu, kontrolor rukopisu, seniorní autor. **Financování:** N/A. **Poděkování:** N/A. **Registrace:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Sharma S, Hashmi MF, Hendrix JM, Burns B. Alveolar Gas Equation. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 11, 2024.
- Singh A, Soni KD, Singh Y, Aggarwal R, Venkateswaran V, Ashar MS, et al. Alveolar Arterial Gradient and Respiratory Index in Predicting the Outcome of COVID-19 Patients; a

Retrospective Cross-Sectional Study. Arch Acad Emerg Med. 2022 Apr 14;10(1):e28. doi: 10.22037/aaem.v10i1.1543. PMID: 35573712; PMCID: PMC9078060.

- Hantzidiamantis PJ, Amaro E. Physiology, Alveolar to Arterial Oxygen Gradient. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 5, 2023.

4. PubMed® [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; [cited 2024 Jun 05]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
5. Vetrugno L, Deana C, Castaldo N, Fantin A, Belletti A, Sozio E, et al; Covimix-Study Group. Barotrauma during Noninvasive Respiratory Support in COVID-19 Pneumonia Outside ICU: The Ancillary COVIMIX-2 Study. *J Clin Med*. 2023 May 25;12(11):3675. doi: 10.3390/jcm12113675. PMID: 37297869; PMCID: PMC10253529.
6. Kamran SM, Mirza ZE, Moeed HA, Naseem A, Hussain M, Fazal I Sr, et al. CALL Score and RAS Score as Predictive Models for Coronavirus Disease 2019. *Cureus*. 2020 Nov 7;12(11):e11368. doi: 10.7759/cureus.11368. PMID: 33304701; PMCID: PMC7721080.
7. Noureddine S, Roux-Claudé P, Laurent L, Ritter O, Dolla P, Karaer S, et al. Evaluation of long-term sequelae by cardiopulmonary exercise testing 12 months after hospitalization for severe COVID-19. *BMC Pulm Med*. 2023 Jan 12;23(1):13. doi: 10.1186/s12890-023-02313-x. PMID: 36635717; PMCID: PMC9834678.
8. Noureddine S, Roux-Claudé P, Laurent L, Ritter O, Dolla P, Karaer S, et al. Evaluation of long-term sequelae by cardiopulmonary exercise testing 12 months after hospitalization for severe COVID-19. *BMC Pulm Med*. 2023 Jan 12;23(1):13. doi: 10.1186/s12890-023-02313-x. PMID: 36635717; PMCID: PMC9834678.
9. Wendel Garcia PD, Fumeaux T, Guerci P, Heuberger DM, Montomoli J, Roche-Campo F, et al; RISC-19-ICU Investigators. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug;25:100449. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100449. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32838231; PMCID: PMC7338015.
10. Lupieri E, Boffi A, Ltaief Z, Schneider A, Abed-Maillard S, Chiche JD, et al. Response to the first awake prone positioning relates with intubation rate in SARS-CoV-2 patients suffering from acute respiratory failure with moderate to severe hypoxaemia: a retrospective study. *Swiss Med Wkly*. 2022 Sep 7;152:w30212. doi: 10.4414/smww.2022.w30212. PMID: 36102065.
11. Raimondi F, Novelli L, Marchesi G, Fabretti F, Grazioli L, Riva I, et al. Worsening of gas exchange parameters at high FiO₂ in COVID-19: misleading or informative? *Multidiscip Respir Med*. 2021 May 25;16(1):759. doi: 10.4081/mrm.2021.759. PMID: 34123380; PMCID: PMC8168493.
12. Wagner PD, Malhotra A, Prisk GK. Using pulmonary gas exchange to estimate shunt and deadspace in lung disease: theoretical approach and practical basis. *J Appl Physiol* (1985). 2022;132(4):1104-1113. doi:10.1152/jappphysiol.00621.2021.
13. Riley RL, Courmand A. Ideal alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lungs. *J Appl Physiol*. 1949;1(12):825-847. doi:10.1152/jappphysiol.1949.1.12.825.
14. Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, Morgan C, Jouneau S, Bendstrup E, et al; IMPALA Trial Investigators. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*. 2020 Oct 22;383(17):1635-1644. doi: 10.1056/NEJMoa1913590. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32897035; PMCID: PMC8083051.
15. Mariani F, Salvaterra E, Lettieri S, De Silvestri A, Corino A, Bosio M, et al. A mini-whole lung lavage to treat autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (PAP). *Respir Res*. 2022 Mar 17;23(1):60. doi: 10.1186/s12931-022-01982-2. PMID: 35300687; PMCID: PMC8932062.
16. Bai JW, Huang JN, Shi SY, Ge A, Lu HW, Sun XL, et al. Updated severity and prognosis score of pulmonary alveolar proteinosis: A multi-center cohort study in China. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Feb 7;10:1058001. doi: 10.3389/fmed.2023.1058001. PMID: 36824611; PMCID: PMC9941621.
17. Marconi L, Palla A, Cestelli L, Lazeretti M, Carozzi L, Pistolesi M, et al. Should Perfusion Scintigraphy Be Performed to Follow Patients with Acute Pulmonary Embolism? If So, When? *J Nucl Med*. 2019 Aug;60(8):1134-1139. doi: 10.2967/jnumed.118.222737. Epub 2019 May 23. PMID: 31123098.
18. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 1995;274(23):1852-1857.
19. Bansal K, Gore M, Mittal S. Hepatopulmonary Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; December 6, 2022.
20. Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S, Lehr S, Müller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med*. 2000 Nov 7;133(9):701-6. doi: 10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00012. PMID: 11074903.
21. Groneberg DA, Fischer A. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med*. 2001;135(5):380-381. doi:10.7326/0003-4819-135-5-200109040-00017.
22. Fallon MB. Methylene blue and cirrhosis: pathophysiologic insights, therapeutic dilemmas. *Ann Intern Med*. 2000;133(9):738-740. doi:10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00016.
23. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut*. 2002 Dec;51(6):853-9. doi: 10.1136/gut.51.6.853. PMID: 12427789; PMCID: PMC1773478.
24. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Holzinger U, Kitzberger R, Funk GC, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology*. 2006 Jul;131(1):69-75. doi: 10.1053/j.gastro.2006.04.014. PMID: 16831591.
25. Lin SH, Chen WT, Tsai MH, Liu LT, Kuo WL, Lin YT, et al. A novel prognostic model to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure in intensive care unit. *Inten Emerg Med*. 2024 Apr;19(3):721-730. doi: 10.1007/s11739-024-03536-4. Epub 2024 Feb 22. PMID: 38386096.
26. Bhattacharjee A, Pradhan D, Bhattacharyya P, Dey S, Chhunthang D, Handique A, et al. How Useful is Extravascular Lung Water Measurement in Managing Lung Injury in Intensive Care Unit? *Indian J Crit Care Med*. 2017 Aug;21(8):494-499. doi: 10.4103/ijccm.IJ-CCM_40_17. PMID: 28904478; PMCID: PMC5588483.
27. Bellomo R, Farmer M, Wright C, Parkin G, Boyce N. Treatment of sepsis-associated severe acute renal failure with continuous hemodiafiltration: clinical experience and comparison with conventional dialysis. *Blood Purif*. 1995;13(5):246-254. doi:10.1159/000170208.
28. Cancio LC, Galvez E Jr, Turner CE, Kypreos NG, Parker A, Holcomb JB. Base deficit and alveolar-arterial gradient during resuscitation contribute independently but modestly to the prediction of mortality after burn injury. *J Burn Care Res*. 2006 May-Jun;27(3):289-96; discussion 296-7. doi: 10.1097/01.BCR.0000216457.25875.F4. PMID: 16679895.
29. Lumb PD. A comparison between 25% albumin and 6% hydroxyethyl starch solutions on lung water accumulation during and immediately after cardiopulmonary bypass. *Ann Surg*. 1987;206(2):210-213. doi:10.1097/0000658-198708000-00015.
30. Giffhorn H. Avaliação de uma escala de risco em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio: análise de 400 casos [Assessment of a risk scale in patients submitted to coronary artery bypass surgery: analysis of 400 cases]. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(1):6-17.
31. Harmoinen A, Kaukinen L, Porkkala T, Tarkka M, Kaukinen S. Off-pump surgery does not eliminate microalbuminuria or other markers of systemic inflammatory response to coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2006;40(2):110-116. doi:10.1080/14017430500401220.
32. Habes QLM, Kant N, Beunders R, van Groenendaal R, Gerretsen J, Kox M, et al. Relationships Between Systemic Inflammation, Intestinal Damage and Postoperative Organ Dysfunction in Adults Undergoing Low-Risk Cardiac Surgery. *Heart Lung Circ*. 2023 Mar;32(3):395-404. doi: 10.1016/j.hlc.2022.12.006. Epub 2023 Jan 6. PMID: 36621395.
33. Meininger D, Zwissler B, Byhahn C, Probst M, Westphal K, Bremerich DH. Impact of overweight and pneumoperitoneum on hemodynamics and oxygenation during prolonged laparoscopic surgery. *World J Surg*. 2006;30(4):520-526. doi:10.1007/s00268-005-0133-7.
34. Sommers KE, Griffith BP, Hardesty RL, Keenan RJ. Early lung allograft function in twin recipients from the same donor: risk factor analysis. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(3):784-790. doi:10.1016/s0003-4975(96)00371-2.
35. Kim JJ, Kim EY. Identification of Hemodynamic Risk Factors for Apnea Test Failure During Brain Death Determination. *Transplant Proc*. 2019;51(6):1655-1660. doi:10.1016/j.transproceed.2019.04.029.
36. Harpin RP, Baker JP, Downer JP, Whitwell J, Gallacher WN. Correlation of the oxygen cost of breathing and length of weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1987;15(9):807-812. doi:10.1097/00003246-198709000-00001.
37. Al-Saady N, Bennett ED. Decelerating inspiratory flow waveform improves lung mechanics and gas exchange in patients on intermittent positive-pressure ventilation. *Intensive Care Med*. 1985;11(2):68-75. doi:10.1007/BF00254777.
38. Chang EM, Bretherick A, Drummond GB, Baillie JK. Predictive validity of a novel non-invasive estimation of effective shunt fraction in critically ill patients [published correction appears in *Intensive Care Med Exp*. 2020 Jul 10;8(1):30. doi: 10.1186/s40635-020-00320-4]. *Intensive Care Med Exp*. 2019;7(1):49. Published 2019 Aug 20. doi:10.1186/s40635-019-0262-1.
39. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-829.