

Covid-19: ubijalec s »tiho hipoksemijo«

Covid-19: a killer with »silent hypoxemia«

Matevž Harlander,^{1,2} Janez Tomažič,^{2,3} Matjaž Turel,¹ Matjaž Jereb^{2,3}

¹ Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna medicina, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Matevž Harlander, e:
matevz.harlander@gmail.com

Ključne besede:

covid-19; hudi akutni
respiracijski sindrom; tiha
hipoksemija

Key words:

covid-19; severe acute
respiratory syndrome;
silent hypoxemia

Prispelo: 27. 5. 2020
Sprejeto: 27. 9. 2020



Izvleček

Najpogostejši simptomi in znaki okužbe z virusom SARS-CoV-2 so vročina, kašelj, slabo počutje s hudo splošno oslabelelostjo, izguba vonja in okusa ter glavobol. Pri nekaterih bolnikih s pljučnico pri covidu-19 opazimo hitro poglobljajočo se hipoksemijo, ki je ne spremlja občutek pomanjkanja zraka oziroma dušenja. Bolnik ne čuti povečanega dihalnega dela. Imenujemo jo »tiha hipoksemija« in je lahko življenje ogrožajoča. Predstavljamo primera dveh bolnikov s pljučnico, povezano s covidom-19, tiho hipoksemijo in hitro napredujočim dihalnim popuščanjem ter razpravljamo o možnih patofizioloških vzrokih.

Abstract

The most frequent symptoms and signs of SARS-CoV-2 infection are fever, cough, fatigue and weakness, loss of smell and taste and headache. In some covid-19 patients, there is rapidly progressing hypoxemia which is not accompanied by dyspnea or perception of increased work of breathing. It is called "silent hypoxemia" and it can be life-threatening. We present two cases of patients with covid-19 pneumonia, silent hypoxemia, and rapidly progressing respiratory failure. Possible pathophysiological mechanisms are discussed.

Citirajte kot/Cite as: Harlander M, Tomažič J, Turel M, Jereb M. Covid-19: ubijalec s »tiho hipoksemijo«. Zdrav Vestn. 2020;89(11–12):640–7.

DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3100>



Avtorske pravice (c) 2020 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod
Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

Povzročitelj nove koronavirusne infekcijske bolezni, ki se je pojavila leta 2019 (*angl.* coronavirus infectious disease, covid-19), je novi koronavirus SARS-CoV-2. Bolezen je zelo hitro povzročila globalne javnozdravstvene izredne razmere zaradi neprekuženosti ljudi in hitrega prenosa virusa. Najpogostejši simptomi in znaki okužbe z virusom SARS-CoV-2 so vročina, kašelj, slabo

počutje s hudo splošno oslabelelostjo, izguba vonja in okusa ter glavobol (1). Okužba lahko poteka brez simptomov, z blagim in s hujšim, vse do hudim potekom, ki se lahko konča s smrtjo bolnika. Pri težjih oblikah bolezni so najpogostejše prizadeta pljuča. Rentgenogram ali CT pljuč prikažeta dokaj značilna obojestranska področja vzorcev mlečnega stekla, zadebelitve inter- in intra-

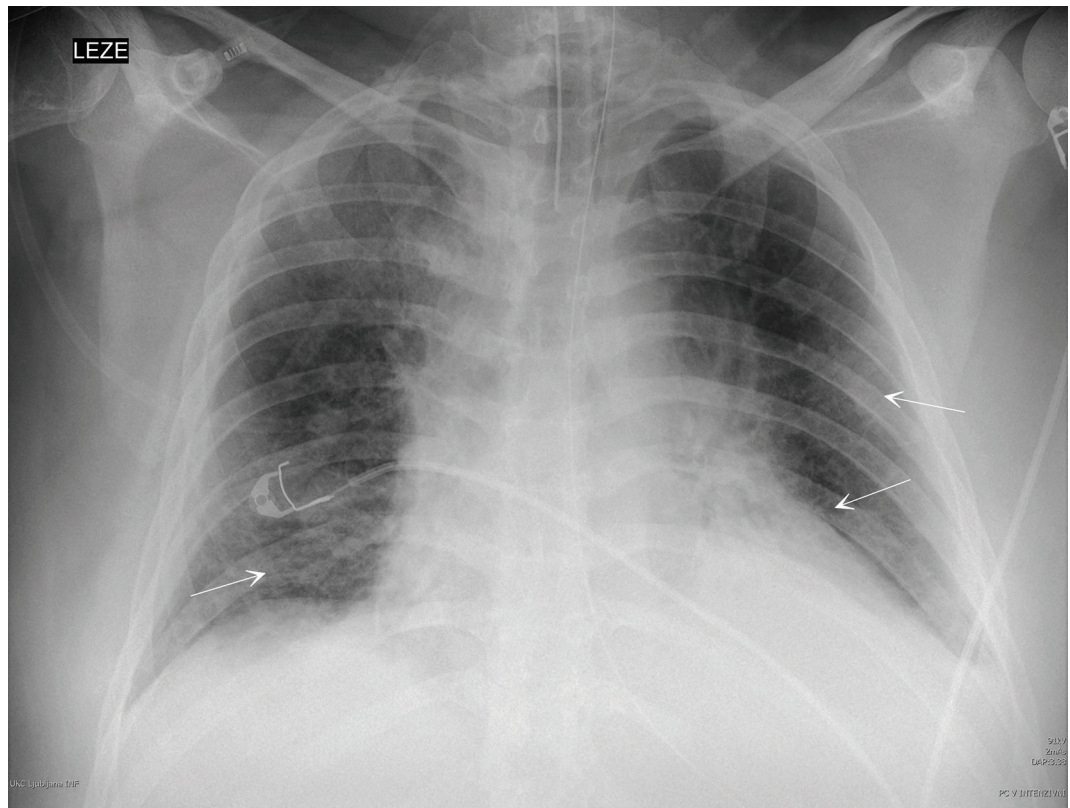
lobularnih pretinov in področja alveolarnih zgostitev. Spremembe so pogostejše razporejene periferno, lahko pa so tudi difuzne. Če se ne razvije ARDS, so najizrazitejše med 7. in 14. dnevom po pričetku simptomov (2,3). Pri nekaterih bolnikih s pljučnico, povezano s covidom-19, opažamo hitro poglobljajočo se hipoksemijo. Ne spremlja je občutek pomanjkanja zraka (dispneja) oziroma dušenja. Bolnik ne daje videza povečanega dihalnega napora. Imenujemo jo »tiha hipoksemija«. Brez jasnih kliničnih znakov, razen povečane frekvence dihanja, se razvije hipoksično dihalno popuščanje hude stopnje. Posledica je nezadostna preskrba organov in tkiv s kisikom, kar moti njihovo delovanje. »Tiha hipoksemija« je lahko usoden problem pri bolnikih v domači oskrbi, ko se bolnikovi življenjski znaki ne nadzorujejo. V prispevku predstavljamo dva primera bolnikov s pljučnico, povezano s covidom-19, tiho hipoksemijo in hitro napredovalo dihalno odpovedjo ter razpravljamo o možnih patofizioloških vzrokih take klinične slike.

2 Prikaz primerov

2.1 Primer bolnika 1

48-letni moški je zbolel tri dni pred sprejemom na Kliniko za infektivne bolezni in vročinska stanja (KIBVS) Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani (UKCL) z vročino do 38,5° C, bolečinami v mišicah, glavobolom in občasnim suhim kašljem. Bolnik je imel čezmerno telesno težo in se je zdravil zaradi sladkorne bolezni tipa 2. Štirinajst dni pred sprejemom je bil v stiku s sodelavcem z dokazanim covidom-19. V urgentni ambulanti so s pulznim oksimetrom ob dodajanju kisika preko maske OHIO izmerili 85-odstotno zasičenost

hemoglobina s kisikom (sHbO₂). Zaradi vztrajanja hipoksemije kljub dodajanju kisika so ga sprejeli neposredno v Enoto intenzivnega zdravljenja (EIZ) KIBVS, UKCL, kjer so izmerili že samo 60 % sHbO₂. Bolnik je dihal s frekvenco 42/min, imel krvni tlak 163/60 mmHg, pulz 127/min, telesno temperaturo 37,5° C, hladno in potno kožo. Razmerje med delnim tlakom kisika v arterijski krvi in deležem vdihanega kisika (PaO₂ / FiO₂) je bilo 93. Ultrazvočno so bile nad pljuči obojestransko vidne B-linije. Orientacijski ultrazvočni pregled srca ni pokazal posebnosti. Kljub hudi hipoksemiji je bil bolnik buden, sodelujoč, smiselno pogovorljiv, miren in brez pomembnega občutka dušenja. Bolnikovo splošno stanje in odsotnost dispneje nista bili sorazmerni z rezultati meritev življenjskih funkcij. Načrtovali smo umetno predihavanje, a je bolnik pred tem želel opraviti še telefonski pogovor. Po predhodni pripravi smo nato bolnika intubirali in priklopili na aparat za umetno predihavanje. Med laboratorijskimi izvidi krvi so izstopale naslednje povečane vrednosti (v oklepaju normalne vrednosti): C-reaktivni protein (CRP) 293 mg/L (pod 5 mg/L), koncentracija levkocitov 16,7 x 10⁹/L (4,0 – 10,0 x 10⁹/L), glukoza 15,2 mmol/L (3,6 – 6,1 mmol/L), sečnina 13,2 mmol/L (2,8 – 7,5 mmol/L), kreatinin 188 µmol/L (44 – 97 µmol/L), D-dimer 1296 µg/L (pod 500 µg/L), fibrinogen 4,1 g/L (1,8 – 3,5 g/L), interlevkin 6 (IL-6) 199 ng/L (pod 7,0 ng/L), laktatna dehidrogenaza (LDH) 17,10 µkat/L (pod 4,13 µkat/L), kreatinska kinaza (CK) 8,7 µkat/L (pod 2,85 µkat/L), mioglobina 258,6 µg/L (pod 110 µg/L), troponin 351 ng/L (pod 58 ng/L) in NT-proBNP 5762 ng/L (pod 125 ng/L). Koncentracija limfocitov je bila znižana, koncentraciji trombocitov in prokalcitonina pa sta bili v mejah normale. Na rentgenski sliki



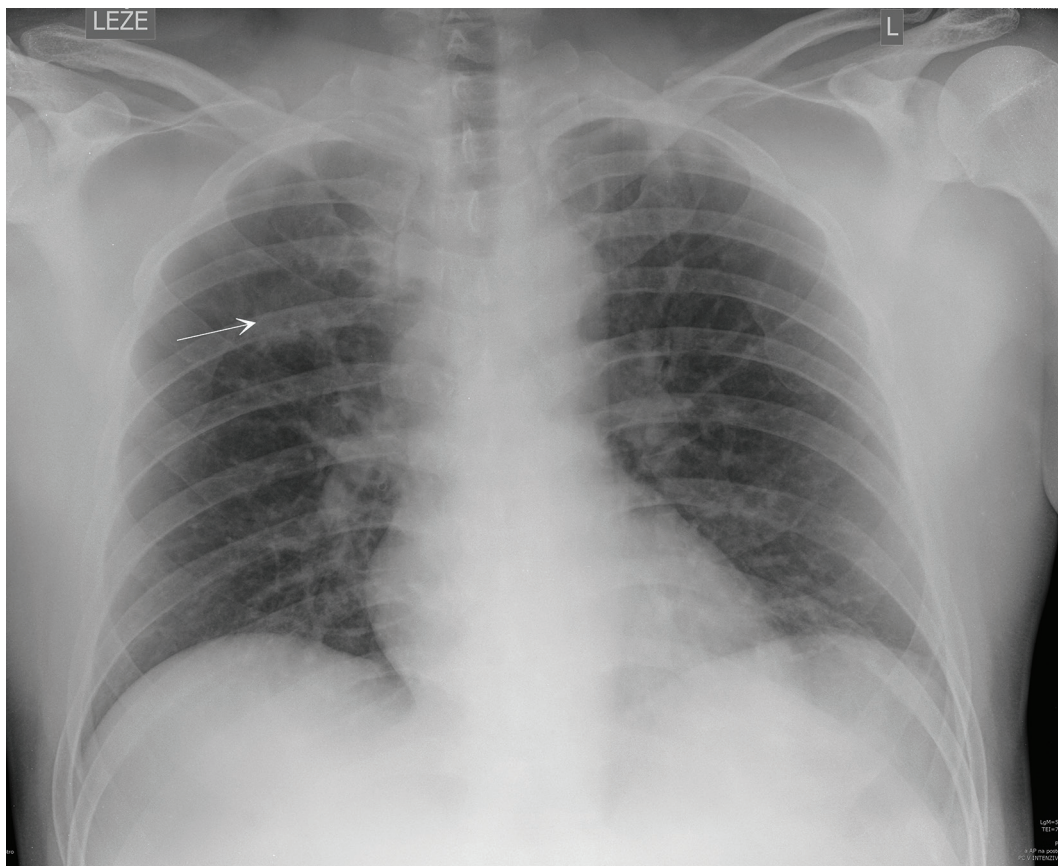
Slika 1: Na rentgenski sliki pljuč bolnika 1 so bile vidne obsežne obojestranske intersticijsko-alveolne zgostitve.

pljuč so bile vidne obsežne obojestranske intersticijsko-alveolne zgostitve, ki so glede na razporeditev tipične za pljučnico, povezano s covidom-19 (Slika 1). Bris nosno-žrelnega prostora je bil pozitiven na virus SARS-CoV-2. Izvidi ostalih mikrobioloških preiskav (hemo-kultura, urinokultura in aspirat sapnice) so bili negativni. Zaradi suma na sekundarno bakterijsko pljučnico je prejel antibiotik širokega spektra. Za zdravljenje okužbe z virusom SARS-CoV-2 je prejel lopinavir z ritonavirjem in klorokin. Po 28 dneh umetnega predihavanja je bil bolnik ekstubiran in premeščen na oddelek.

2.2 Primer bolnika 2

50-letni moški z že potrjeno okužbo z virusom SARS-CoV-2 brez pridruženih

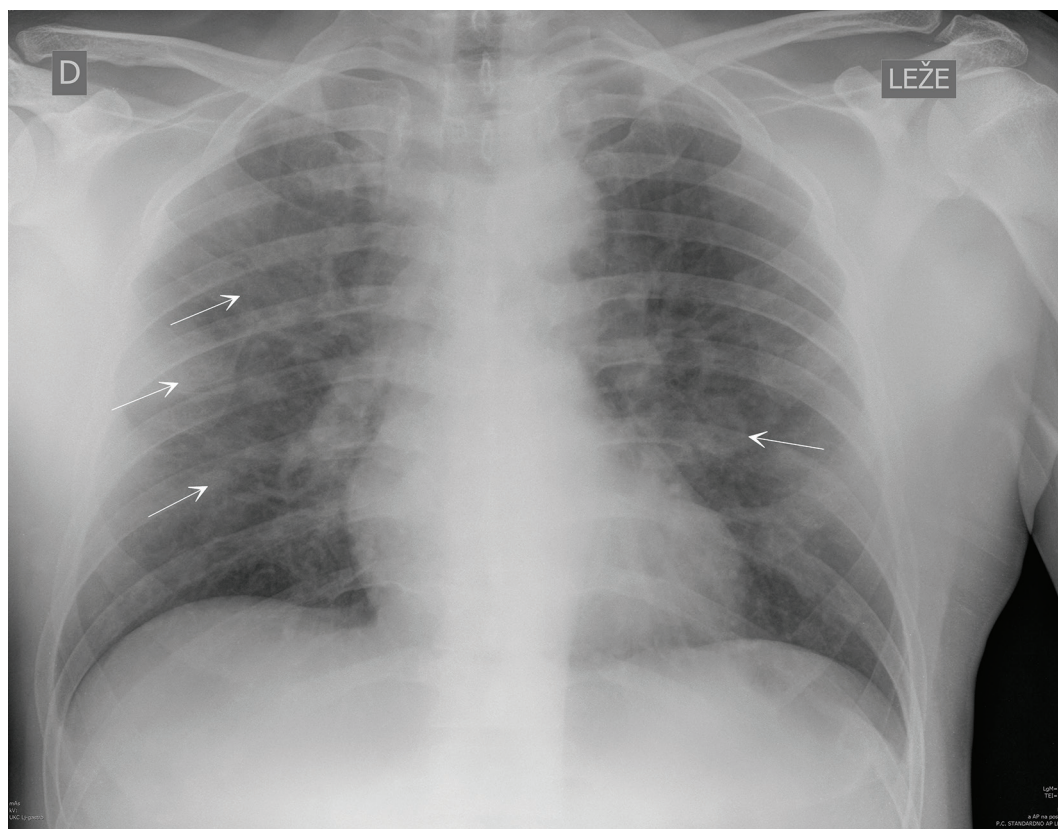
bolezni je bil sprejet na KIBVS UKCL zaradi nezmožnosti samoosamitve. Epidemiološka anamneza je bila negativna. Zbolel je dan pred sprejemom z vročino 39,7 °C in zmernim glavobolom. Ob sprejemu ni imel povišane telesne temperature, bil je neprizadet in hemodinamsko stabilen. Ni potreboval dodatka kisika v vdihanem zraku. V laboratorijskih izvidih so izstopali zmerno povišan CRP, limfopenija ter trombocitopenija. Izvidi ostalih biokemičnih preiskav krvi in krvne slike so bili v območju normalnih vrednosti. Na rentgenski sliki pljuč so bile prisotne intersticijsko-alveolarne zgostitve v desnem zgornjem pljučnem polju (Slika 2). V naslednjih dneh je vztrajala telesna temperatura preko 38 °C, občasno je suho kašljala in nekajkrat dnevno odvajal tekoče blato. Peti dan po sprejemu se je bolnikovo stanje



Slika 2: Na rentgenski sliki pljuč bolnika 2 je vidna zgostitev v desnem zgornjem pljučnem polju.

poslabšalo. Izmerili so pospešeno dihanje prek 25/min in 86-odstotno sHbO₂, izmerjeno s pulzno oksimetrijo. Plinska analiza arterijske krvi je pokazala pO₂ 6,6 kPa. Za vzdrževanje sHbO₂ nad 94 % je potreboval dodatek kisika več kot 35 % z Venturijevo masko (VM). Bolnik je ob tem navajal dobro počutje, ni imel občutka pomanjkanja zraka in bolečin v prsnem košu. Potreba po kisiku se je v štirih urah hitro povečevala. Ob dodajanju kisika več kot 60 % po VM so bolnika premestili na EIZ. Bil je neprijeten, dihal je s frekvenco 19/min, s pulzno oksimetrijo izmerjena sHbO₂ je bila 97 %, beležili smo krvni tlak 152/80 mmHg, utrip 93/min in telesno temperaturo 37,4 °C. Razmerje PaO₂ / FiO₂ je bilo 132. Med laboratorijskimi izvidi so

izstopale naslednje povečane vrednosti: CRP 189 mg/L (pod 5 mg/L), glukoza 6,6 mmol/L (3,6 – 6,1 mmol/L), aspartat aminotransferaza (AST) 1,73 µkat/L (pod 0,58 µkat/L), alanin aminotransferaza (ALT) 1,93 µkat/L (pod 0,77 µkat/L), gama-glutamilttransferaza (gama-GT) 2,49 µkat/L (pod 0,92 µkat/L), D-dimer 742 µg/L (pod 500 µg/L), fibrinogen 8,3 g/L (1,8 – 3,5 g/L), IL-6 56,6 ng/L (pod 7,0 ng/L), LDH 8,02 µkat/L (pod 4,13 µkat/L), CK 17,74 µkat/L (pod 2,85 µkat/L) in mioglobin 184,3 µg/L (pod 110 µg/L). Koncentracija limfocitov je bila znižana, koncentracije levkocitov, trombocitov in prokalcitonina so bile v območju normalnih vrednosti. Kontrolni rentgenogram pljuč je pokazal poslabšanje. Zgostitve v zgornji polovici



Slika 3: Kontrolna slika pljuč bolnika 2 ob poslabšanju stanja. Zgostitev v desnem zgornjem polju je obsežnejša, dodatno so vidne nove spremembe obojestransko.

desnih pljuč so bile obsežnejše, pojavile so se nove zgostitve obojestransko (Slika 3). Pri ultrazvočni preiskavi je bilo nad pljuči le nekaj B-linij desno. Orientacijski ultrazvočni pregled srca je bil brez posebnosti. Po sprejemu na EIZ se je bolnikovo stanje dodatno poslabšalo. Dihal je s frekvenco več kot 35/min, potreba po kisiku se je dodatno povečevala. Ob dodajanju kisika preko maske OHIO smo v plinski analizi arterijske krvi izmerili delni tlak kisika 7,1 kPa. Ob tem je bil bolnik buden, sodelujoč, smiselno pogovornjiv, popolnoma miren in brez občutka dušenja. Po predhodni pripravi je bil bolnik nato intubiran in priključen na aparat za umetno predihavanje. Za zdravljenje okužbe z virusom SARS-CoV-2 je prejel lopinavir z ritonavirjem in klorokin. Ob dodatnem porastu

laboratorijskih kazalcev vnetja in osamitvi bakterije *Pseudomonas aeruginosa* iz izpirka sapnice je zaradi suma na bolnišnično pljučnico dobival antibiotik širokega spektra. Po devetih dneh umetnega predihavanja je bil bolnik ekstubiran in premeščen na oddelek. Iz bolnišnice je bil odpuščen po 24 dneh zdravljenja samostojno pomičen, brez objektivnih posledic in subjektivnih težav.

3 Razpravljanje

SARS-CoV-2 lahko povzroča hudo obliko pljučnice, ki zahteva zdravljenje z umetnim predihavanjem ali celo z ECMO (*angl.* extracorporeal membrane oxygenation) (4). Izstopajoči pa so bolniki s covidom-19, ki kljub izraziti hipoksemiji in obsežnim spremembam

na slikovnih preiskavah pljuč nimajo občutka dispneje, čeprav bi to iz izkušenj pri zdravljenju drugih pljučnic pričakovali. Delež takšnih primerov še ni znan. V celoti tudi ni razjasnjena patofiziologija takšnega stanja.

Dispneja je subjektivni občutek nelagodja pri dihanju in je pogosta spremljevalka akutnih in kroničnih bolezni (5). Glavni vir informacij o »potrebi po dihanju« so centralni in periferni kemoreceptorji in vagalna C-vlakna v pljučih. Sodelujejo še mehanoreceptorji v prsnem košu in receptorji za nateg (t.i. receptorji »stretch«) v pljučih. Zdi se, da občutek dispneje nastane, kadar ob danem aferentnem dražljaju ne pride do zadostnega (pričakovanega) povečanja predihanosti, bodisi zaradi odpovedi dihalnega meha bodisi zaradi bolezni pljuč (6). Hipoksemija preko kemoreceptorjev spodbuja povečano minutno predihanost, vendar skoraj ne povzroči občutka dispneje. V poskusu na zdravih prostovoljcih hipoksemija ni pomembno povečala občutka dispneje tudi pri znižanju pO_2 na 5,3 kPa (kar odgovarja 75 % sHbO₂), če so ti lahko povečali minutno predihanost (7). Med posamezniki sicer obstajajo znatne razlike v dožemanju dispneje glede na objektivne dražljaje (8).

»Tiha hipoksemija« pri pljučnici, povezani s covidom-19, je najverjetneje posledica pojava desno-levih spojev (šantov) in neučinkovite hipoksične vazokonstrikcije ob sorazmerno ohranjeni podajnosti pljuč in ohranjenem fiziološkem mrtvem prostoru. Pri desno-levih spojih kri prehaja iz venskega sistema v arterijski obtok, ne da bi se v pljučih oksigenirala. SARS-CoV-2 vstopa v celice preko angiotenzinske konvertaze 2 (ACE2), vezane na celično membrano (9). Ta se v pljučih nahaja zlasti na pnevmocitih tipa 2, ki med drugim izdelu-

jejo surfaktant, ki znižuje površinsko napetost in omogoča, da alveoli ostanejo odprti. Po okužbi pride do vnetja in razpada pnevmocitov tipa 2, kar privede do kolapsa alveolov in atelektaz, ki so neenakomerno razporejeni v obeh pljučih krilih. V atelektazah tako prihaja do desno-levih spojev, ki povzročajo hipoksemijo. Hipoksična vazokonstrikcija je fiziološki mehanizem v pljučih, pri katerem pride do vazokonstrikcije pljučnih arteriol v predelih pljuč, kjer je slaba predihanost (in zato nizek parcialni tlak kisika v alveolih). Na ta način pljuča zmanjšujejo desno-leve spoje in izboljšujejo oksigenacijo (lahko na račun porasta tlakov v desnem prekatu). Med posamezniki so znatne razlike v učinkovitosti hipoksične vazokonstrikcije (10). Pri pljučnici, povezani s covidom-19, je prizadetost pljuč difuzna in neenakomerna, zato je lahko hipoksična vazokonstrikcija pomemben mehanizem vzdrževanja oksigenacije. Pri osebah s slabšim odzivom se razvije hujša hipoksemija. V patofiziologijo odpovedi hipoksične vazokonstrikcije bi lahko bil vpleten tudi encim ACE2. ACE2 zmanjšuje hipoksično vazokonstrikcijo in deluje kot vazodilatator pljučnih arterij (11). Paradoksalno je sicer, da pri okužbi z virusom SARS-CoV-2 pride do lokalnega zmanjšanja aktivnosti ACE2 (12). V nedavnem kratkem poročilu avtorji iz Italije ugotavljajo, da imajo bolniki s hipoksemijo in ohranjeno podajnostjo pljuč na računalniški tomografiji pljuč (CT) zaznavno hiperperfuzijo neventiliranih predelov pljuč (13), kar potrjuje hipotezo o neučinkoviti hipoksični vazokonstrikciji. Podobno so nepričakovane abnormalnosti v perfuziji prizadetih pljuč, ki nakazujejo na odpoved regulacijskih mehanizmov, opisali tudi v seriji primerov iz ZDA (14).

Značilnost bolnikov s covidom-19

in »tiho hipoksemijo« je tudi ohranjena podajnost pljuč. V tej fazi bolezni je konsolidiranega/neprezračnega tkiva malo, kar bolniku omogoča doseganje zadovoljivih dihalnih volumnov (13).

Eden od možnih vzrokov za hipoksemijo pri pljučnici covid-19 so tudi pljučni embolizmi in nastajanje mikrotromboz v pljučnem žilju, kar opazajo pri težkih oblikah bolezni (15). Glede na dosedanje podatke pa to verjetno ni vzrok za klinično sliko »tihe hipoksemije«, saj bi povečanje fiziološkega mrtvega prostora ob tem povzročalo dispnejo.

Pljučnica pri covidu-19 torej povzroči hipoksemijo, kar refleksno poveča predihanost (hitro in globlje dihanje) (10). Vendar bolnik ob vloženem dihalnem delu dosega zadovoljivo predihanost, zato nima občutka dispneje. Zaradi povečane minutne predihanosti nastane hipokapnija. Hipokapnična hipoksemija ima učinek na kognitivno funkcijo in lahko povzroča občutek dobrega počutja (s tem v zvezi je tudi alternativni izraz »vesela hipoksemija«) (16). Zato pa lahko pri bolniku kritično stanje razpoznamo z zakasnitvijo.

Pri »tihi hipoksemiji« je bolnikovo zdravstveno stanje nekaj časa nespremenjeno, nato pa se lahko izboljša ali poslabša. Do poslabšanja pride zaradi napredovanja pljučnice pri covidu-19 ali pa zaradi intenzivnega dihanja in s tem ustvarjanja negativnega inspiracijskega znotraj prsnega tlaka, zaradi česar lahko nastane intersticijski edem (13). Podajnost pljuč nenadoma upade, nastane klasična slika ARDS (*angl.* acute respiratory distress syndrome), bolniku se stanje izrazito poslabša in potreben je sprejem v bolnišnico, pogosto intubacija

in umetno predihavanje. Zaradi padcev ob hipoksemiji lahko bolniki pristanejo tudi na travmatoloških oddelkih. Zanimivo je, da je ena od raziskav prepoznala dispnejo kot neodvisni napovedni dejavnik slabega izida pljučnice pri covidu-19 (17). Bolniki brez dispneje so imeli morada bolj ohranjeno podajnost pljuč oziroma manjše napredovanje v intersticijski edem in ARDS.

Na morebiten razvoj hipoksemije moramo biti najbolj pozorni pri ranljivih osebah, pri katerih je potek bolezni lahko hujši (> 60 let, sočasne kronične bolezni, imunske motnje) (18), vendar zaradi blagega poteka bolezni sprejem v bolnišnico (še) ni potreben. Prvih 14 dni bolezni je priporočljiv nadzor osnovnih življenjskih funkcij s pulzno oksimetrijo (meritve bodisi izvajajo bolniki sami ali jih organizira osebni/domski zdravnik). Druga sodobnejša možnost je uporaba sistemov za prenos podatkov od doma v zdravstveni center s pomočjo telemedicije. Doma izmerjene vrednosti preko podatkovne povezave prenesejo do nadzornega centra, kjer jih zdravstveno usposobljena oseba kritično oceni in se po potrebi ustrezno odzove.

4 Zaključek

Pljučnico pri covidu-19 lahko spremlja »tiha hipoksemija«, zato moramo biti pri bolnikih s covidom-19 pozorni na oksigenacijo. Je možen vzrok za smrt bolnikov, ki zaradi te nove infekcijske bolezni umrejo v medicinsko nenadzorovanem domačem okolju.

Oba bolnika se strinjata z objavo članka, ki opisuje njuna primera.

Literatura

1. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1902-14. DOI: [10.1002/jmv.25884](https://doi.org/10.1002/jmv.25884) PMID: [32293716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32293716/)
2. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715-21. DOI: [10.1148/radiol.2020200370](https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370) PMID: [32053470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32053470/)
3. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-34. DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4) PMID: [32105637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105637/)
4. Hong X, Xiong J, Feng Z, Shi Y. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): does it have a role in the treatment of severe COVID-19? *Int J Infect Dis.* 2020;94:78-80. DOI: [10.1016/j.ijid.2020.03.058](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.058) PMID: [32251794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251794/)
5. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al.; American Thoracic Society Committee on Dyspnea. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):435-52. DOI: [10.1164/rccm.201111-2042ST](https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST) PMID: [22336677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336677/)
6. Burki NK, Lee LY. Mechanisms of dyspnea. *Chest.* 2010;138(5):1196-201. DOI: [10.1378/chest.10-0534](https://doi.org/10.1378/chest.10-0534) PMID: [21051395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21051395/)
7. Moosavi SH, Golestanian E, Binks AP, Lansing RW, Brown R, Banzett RB. Hypoxic and hypercapnic drives to breathe generate equivalent levels of air hunger in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2003;94(1):141-54. DOI: [10.1152/japplphysiol.00594.2002](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00594.2002) PMID: [12391041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12391041/)
8. Adams L, Chronos N, Lane R, Guz A. The measurement of breathlessness induced in normal subjects: individual differences. *Clin Sci (Lond).* 1986;70(2):131-40. DOI: [10.1042/cs0700131](https://doi.org/10.1042/cs0700131) PMID: [3956105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3956105/)
9. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427. DOI: [10.1016/j.clim.2020.108427](https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427) PMID: [32325252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325252/)
10. Weil JV, Byrne-Quinn E, Sodal IE, Friesen WO, Underhill B, Filley GF, et al. Hypoxic ventilatory drive in normal man. *J Clin Invest.* 1970;49(6):1061-72. DOI: [10.1172/JCI106322](https://doi.org/10.1172/JCI106322) PMID: [5422012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5422012/)
11. Veit F, Weissmann N. Angiotensin-converting enzyme 2 activation for treatment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(6):569-71. DOI: [10.1164/rccm.201301-0133ED](https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0133ED) PMID: [23504361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23504361/)
12. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020;76:14-20. DOI: [10.1016/j.ejim.2020.04.037](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037) PMID: [32336612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32336612/)
13. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1299-300. DOI: [10.1164/rccm.202003-0817LE](https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE) PMID: [32228035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228035/)
14. Lang M, Som A, Mendoza DP, Flores EJ, Reid N, Carey D, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis.* 2020;S1473-3099(20):30367-4. DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30367-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30367-4) PMID: [32359410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32359410/)
15. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1752-5. DOI: [10.1111/jth.14828](https://doi.org/10.1111/jth.14828) PMID: [32267998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32267998/)
16. Ottestad W, Søvik S. COVID-19 patients with respiratory failure: what can we learn from aviation medicine? *Br J Anaesth.* 2020;125(3):e280-1. DOI: [10.1016/j.bja.2020.04.012](https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.04.012) PMID: [32362340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32362340/)
17. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1138-47. DOI: [10.1016/j.mayocp.2020.04.006](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.006) PMID: [32376101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32376101/)
18. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16-25. DOI: [10.1016/j.jinf.2020.04.021](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021) PMID: [32335169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335169/)