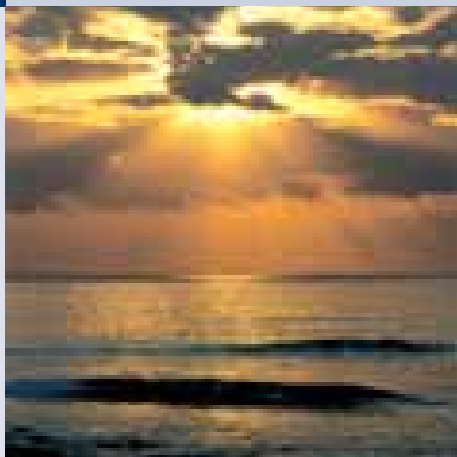


SIMSI

ANNO XXIX
N. 2 ▲ Giugno 2007
Periodico Trimestrale - € 5,00



MEDICINA SUBACQUEA E IPERBARICA

In questo numero:

Epidemiologia europea della intossicazione acuta da monossido di carbonio.....	7
Intossicazione acuta da CO: epidemiologia italiana	12
The experience of London Hyperbaric Medicine at Whipps Cross University Hospital in the acute treatment of Carbon Monoxide poisoning .	15
Experience of the Hyperbaric Oxygen Regional Center of Lille on Carbon Monoxide Poisoning	18
Update on Carbon Monoxide Poisoning.....	20
Quadro clinico della intossicazione acuta da CO	24
Perché trattare la intossicazione acuta da CO con ossigeno iperbarico? ..	29
Biological Effects of Endogenous Carbon Monoxide, CO.....	34
Atomic Force Microscopy (AFM) Analysis of Hyperoxia-Induced Morphological Changes in Cellular Membranes	38
Linee guida SIMSI/SIAARTI/ANCIP per il trattamento con ossigeno iperbarico della intossicazione acuta da CO.....	42
Soccorso extraospedaliero del paziente intossicato da CO.....	45
La intossicazione acuta da CO nelle età estreme della vita	48
Sofferenza mitocondriale miocardica in corso di intossicazione acuta da CO	52
Sofferenza Miocardica Contrattile in Corso di Intossicazione Acuta da CO. Dati preliminari	56
Elevated Carboxyhemoglobin During General Anesthesia: An Unsolved Mystery	59
Hyperbaric Treatment in the Pregnant Patient with Acute Carbon Monoxide Intoxication: Outcome and Follow up Neonatal and Pediatric	61
Prognostic Value of the Base-excess in Severe Carbon Monoxide Intoxication: Suicidal Patients vs Non-suicidal Patients.....	62
Ruolo della Risonanza Magnetica cerebrale nella intossicazione da CO ..	63
Current Prospective in Smoke-Inhalation: Acute Lung Injury	65
La sindrome post-intervallare: ipotesi patogenetica	68

Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in A.P. D.L. 353/2003
(convertito in L. 27/02/04 n. 46) art. 1 comma 1-DCB-BO.
In caso di mancato recapito restituire alla Agenzia di Base Imola Centro-Bo
per la restituzione al mittente che si impegna a pagare la relativa tariffa



SISTEMI IPERBARICI INTEGRATI



Gestione di Centri Iperbarici con Personale Tecnico

*Progettazione e realizzazione camere iperbariche
ed impianti per ogni esigenza e dimensione*

*Manutenzione e assistenza tecnica per impianti
di produzione propria e di terzi*

*Progettazione ed esecuzione di lavori di ristrutturazione
dei locali con il sistema chiavi in mano*

Stabilimento: Via Laurentina km 29, 300 - 00040 Ardea (RM) • Tel. e Fax 06 9147186 - 06 9147198

Rivista Ufficiale della Società Italiana di Medicina Subacquea e Iperbarica

ANNO XXIX
N. 2 - GIUGNO 2007

DIRETTORE SCIENTIFICO
Rosario Marco Infascelli (Napoli)
Presidente SIMSI

COMITATO SCIENTIFICO
G. Aprea (Napoli), **M. Brauzzi** (Grosseto),
C. Costanzo (Roma), **G. D'Alicandro** (Napoli),
P. Della Torre (Salerno), **D. Garbo** (Palermo),
F. Favaro (Palermo), **R.M. Infascelli** (Napoli),
P. Longobardi (Ravenna), **R. Moroni** (Brescia),
E. Nasole (Bologna), **G. Vezzani** (Fidenza),
G. De Martino (Napoli), **A. Lamorgese** (Torino)

DIRETTORE EDITORIALE
E. Nasole (Bologna)

BOARD EDITORIALE
Prof. Paolo Pelaia (Ancona),
Dott. Gerardo Bosco (Chieti),
Dott. Fabio Faralli (La Spezia)

REDAZIONE

Centro Medicina Iperbarica Aria s.r.l.
Via Tranquillo Cremona, 8/2 - 40137 Bologna
Tel. 051 19980426 • Fax 051 19982967
ciperbar@iperbole.bologna.it

Autorizzazione del Tribunale di Napoli
n. 56 del 24/05/2004
Direttore Responsabile: Mirabella Giuseppe
Ospedale Santobono - Via M. Fiore, 6 - 80129 Napoli

Editrice La Mandragora
Via Selice, 92 - 40026 Imola (BO)
Tel. 0542 642747 • Fax 0542 647314
info@editricelamandragora.it • www.editricelamandragora.it
L'Editrice La Mandragora è iscritta al ROC col n. 5446
Abbonamenti: annuo € 20,00, un numero € 5,00,
arretrati il doppio. Per sottoscrivere l'abbonamento occorre
effettuare un Bonifico Bancario intestato alla SIMSI - Credito
Italiano ag. 14 - P.zza Medaglie d'Oro, 32 - Napoli - C.C.
4370296 - ABI 02008 CAB 03414 IBAN IT46L completo dei
dati identificativi del versante e del numero richiesto

STAMPA: Industrie Grafiche Galeati di Imola

 Associato all'USPI: Unione Stampa Periodica Italiana

PATIOX
Enantiomero R(+) acido α -lipolico



**COADIUVANTE
NELLE
NEUROPATIE DIABETICHE**

Come iscriversi alla SIMSI

La SIMSI – Società Italiana Medicina Subacquea ed Iperbarica – è un'associazione non a scopo di lucro, nata nel 1977 per promuovere l'acquisizione e lo scambio dei dati scientifici nel campo delle attività subacquee e delle applicazioni dell'iperbarismo attraverso ricerche, pubblicazioni ed incontri.

La SIMSI è riconosciuta, a livello internazionale, tra le più attive società scientifiche impegnate nella ricerca sulle modificazioni fisiopatologiche dell'uomo sott'acqua e sugli effetti dell'ossigeno iperbarico sull'organismo, in condizioni normali e patologiche.

La maggioranza dei soci SIMSI è costituita da medici specialisti in Medicina del Nuoto e delle Attività Subacquee e in Anestesia e Rianimazione, nonché da ricercatori e studiosi interessati allo sviluppo delle conoscenze sia nel settore subacqueo sia in quello iperbarico.

I medici della SIMSI che gestiscono gran parte dei centri iperbarici presenti sul territorio nazionale forniscono, nell'ambito della Medicina Subacquea ed Iperbarica, assistenza e consulenza in termini di prevenzione, sicurezza, cura e gestione delle emergenze.

Gli scopi e le finalità dell'Associazione sono contenute nello Statuto Associativo comprendente anche i principi di comportamento ai quali gli Associati debbono attenersi.

La SIMSI è presente su tutto il territorio nazionale attraverso Rappresentanti Regionali e Gruppi di Studio.

Essere soci dà diritto a...

- Ricevere Medicina Subacquea ed Iperbarica, rivista ufficiale della Società e il bollettino "SIMSIinforma" pubblicati con periodicità trimestrale.
- Sconto sulla quota di iscrizione ai Congressi SIMSI.
- Essere ammessi ai Corsi teorico-pratici SIMSI.
- Partecipare ai gruppi di studio della SIMSI.
- Ricevere i premi attribuiti nei congressi SIMSI.

Per iscriversi basta...

- Compilare il form allegato e/o scaricare dal sito (www.simsi.org) il modulo d'iscrizione in formato word e spedirlo a:
SIMSI
Società Italiana di Medicina Subacquea ed Iperbarica
Via Mario Fiore, 6 c/o Ospedale Santobono
80129 Napoli
Entrambi i moduli dovranno essere debitamente compilati in ogni loro parte. Una commissione valuterà l'accettazione della richiesta che sarà resa effettiva alla ricezione del pagamento della quota associativa per l'anno in corso.
- Provvedere al pagamento della quota associativa di euro 50, tramite:
Assegno Bancario non trasferibile intestato alla SIMSI da inviare al tesoriere dr Gianfranco Aprea - Via C. Cattaneo, 78 - 80128 Napoli, oppure
Bonifico Bancario intestato alla **SIMSI**
Credito Italiano ag. 14 - P.zza Medaglie d'Oro, 32 - Napoli
C.C. 4370296 - ABI 02008 CAB 03414 IBAN IT46L completo dei dati identificativi del versante.
- Per i Soci basta procedere solo al pagamento della quota associativa ed indicare nella causale RINNOVO SIMSI e aggiungere l'anno.

Form

Il/la sottoscritto/a
(SCRIVERE IN STAMPATELLO)

Nome
Cognome
Nato/a a
il
Residente a
Prov. Cap
In Via n°
Tel. e fax.....
e-mail.....
Codice fiscale
Partita IVA.....
Specializzazione

Dati attività professionale:

- Ambulatorio USL
- Libera professione
- Clinica universitaria
- Ospedale
- Casa di cura
- Altra attività professionale

Attività pratica in Medicina Subacquea Iperbarica
.....
.....

Chiede di essere iscritto alla Società Italiana di Medicina Subacquea ed Iperbarica con qualifica di Socio Ordinario, a norma di statuto.

Firma

data

Si informa che i dati di cui alla presente fanno parte di un archivio finalizzato alla gestione ottimale della Società Italiana Medicina Subacquea ed Iperbarica.

Tale archivio è gestito direttamente dal direttivo della SIMSI, ai sensi della legge 196/2003, che garantisce l'uso dei dati esclusivamente per la finalità sopra evidenziata.

I Centri Iperbarici



Struttura	Indirizzo	Località	Telefono
Casa di Cura Habilita SpA Servizio di Medicina Iperbarica habilita@habilita.it • www.habilita.it	Via Bologna, 1	24040 Zingonia (BG)	035/4815511
I.L.M.I. dir@ilmi.it • www.ilmi.it	Viale Premuda, 34	20129 Milano (MI)	02/76022511
Istituto Clinico Città di Brescia renato.moroni@grupposandonato.it www.cittadibrescia-gsd.it	Via Gualla, 15	25123 Brescia (BS)	030/3710358
O.T.I.P. otippiemonte@tiscali.it	Via Pola, 33	10135 Torino (TO)	011/3978900
S.I.PI. ivano.negri@icedri.it	Largo Don Guanella, 1	28073 Fara Novarese (NO)	0321/818111
Istituto Iperbarico SpA istituto@terapiaiperbarica.com www.terapiaiperbarica.com	Via Francia, 35	37069 Villafranca (VR)	045/6300300
OTI Medica Vicenza otimed@libero.it	Via Avieri, 19	36040 Torri di Quartesolo (VI)	0444/380240
A.T.I.P. pdatip@tiscali.it	Via Cornaro, 1	35128 Padova (PD)	049/8070843
OTI Service info@otiservices.it • www.otiservices.it	Via delle Macchine, 51	30175 Porto Marghera (VE)	041/5381182
Iperbarico di Bolzano srl bonamini@studiobonamini.com www.terapiaiperbarica.com	Via del Vigneto, 31	39100 Bolzano (BZ)	0471/932525
Centro Medicina Iperbarica Aria srl ciperbar@iperbole.bologna.it - e.nasole@centroaria.it	Via Tranquillo Cremona, 8/2	40137 Bologna (BO)	051/19980426 051/19982562
Centro Iperbarico srl info@iperbaricoravenna.it www.iperbaricoravenna.it • www.sira.it/oti	Via A. Torre, 3	48100 Ravenna (RA)	0544/500152
Iperbarica Adriatica iperbaricadriatica@tin.it	Via delle Querce, 7/A	61032 Fano (PS)	0721/827558
OTI Prosperius prosperius@prosperius.it • www.prosperius.it	Via F.lli Rosselli, 62	50123 Firenze (FI)	055/2381637
Centro Iperbarico Sassarese info@centroiperbarico.it • www.centroiperbarico.it	Via della Torre Località Platamona	07100 Sassari (SS)	079/3120071 fax 079/3120381
IPER - Istituto di Medicina Iperbarica ipersrl@tin.it • web.tiscalinet.it/ipersrl	Via Celle, 2	80078 Pozzuoli (NA)	081/5268339
CE.M.S.I. cems@katamail.com • www.cemsi.it	Via Aversano, 1	84100 Salerno (SA)	089/232769
S. Anna Hospital vsanna@libero.it	Viale Pio X, 111	88100 Catanzaro (CZ)	0961/5070100
Centro Iperbarico Villa Salus cmi@villasalus.it • www.villasalus.it	Via Prov.le Bruccoli, 507	96011 Augusta (SR)	0931/990111

AUSL Parma, P.O. Vaio-Fidenza • Dipartimento Emergenza Urgenza e Servizi Diagnostici
U.O. Anestesia-Rianimazione, Terapia Antalgica e Iperbarica • (Dirett. Prof. G. Vezzani)
Con il patrocinio SIAARTI - SIMSI

Centro Culturale S. Michele - via G. Carducci
FIDENZA (PR)

1 dicembre 2007 - ore 8.30

Convegno

Il monossido di carbonio (CO): tossico e mediatore

Presidenti:

E.M. Camporesi (Tampa, USA)

G. Vezzani (Fidenza)

8.30 - Saluto delle Autorità

Moderatori:

M. Brauzzi (Grosseto), **R.M. Infascelli** (Napoli)

- *Epidemiologia europea della intossicazione acuta da CO*
(**P. Longobardi**, Ravenna)
- *Epidemiologia italiana* (**M.E. Galli**, Fidenza)
- *L'esperienza del centro iperbarico del Whipps Cross University Hospital di Londra*
(**M. Ignatescu**, Londra)
- *L'esperienza del centro iperbarico del CHRU di Lille*
(**R. Favory**, Lille)
- *CO: attualità cliniche negli Stati Uniti*
(**E.M. Camporesi**, Tampa)
- *Quadro clinico della intossicazione acuta da CO*
(**A. Pizzola**, Fidenza)
- *Perché trattare la intossicazione acuta da CO con ossigeno iperbarico?* (**G. Vezzani**, Fidenza)

Discussione/Break

Moderatori:

E.M. Camporesi (Tampa), **G. Vezzani** (Fidenza)

- *Effetti biologici del CO endogeno*
(**J.B. Dean**, Tampa)
- *Alterazioni morfologiche cellulari indotte da radicali liberi: il microscopio atomico e il suo impiego in iperossia* (**D.P. D'Agostino**, Tampa)

Discussione

Lunch

14.30

Moderatori:

L. Caberti (Fidenza), **P. Pelaia** (Ancona)

- *Linee guida SIMSI/SIAARTI per le indicazioni al trattamento con ossigeno iperbarico della intossicazione acuta da CO*
(**M. Mordacci**, Fidenza)
- *Il soccorso extraospedaliero nella intossicazione acuta da CO* (**L. Cantadori**, Fidenza)
- *La intossicazione da CO nelle età estreme della vita* (**D.F. Manelli**, Fidenza)
- *Sofferenza mitocondriale miocardica in corso di intossicazione acuta da CO* (**M. Rocco**, Roma)
- *Sofferenza miocardica contrattile in corso di intossicazione acuta da CO. Dati preliminari*
(**G. Rastelli**, Fidenza)

Discussione/Break

Moderatori:

M. Fabi (Parma), **A. Pizzola** (Fidenza)

- *Intossicazione acuta da CO in corso di anestesia generale* (**R. Moon**, Duke, USA)
- *Gravidanza e intossicazione acuta da CO*
(**A. Nicoloupolou**, Fidenza)
- *L'equilibrio acido/base in corso di intossicazione acuta da CO* (**L. Caberti**, Fidenza)
- *Ruolo della Risonanza Magnetica Cerebrale nella intossicazione acuta da CO* (**A. Sacconi**, Fidenza)
- *Lesioni da inalazione di fumi nella pratica clinica dell'intossicazione acuta da CO*
(**E.M. Camporesi**, Tampa)
- *La sindrome post-intervallare: ipotesi patogenetica*
(**G. Vezzani**, Fidenza)

18.00 - Compilazione degli elaborati

Il convegno è gratuito e accreditato in ambito ECM

Segreteria Scientifica:

gvezzani@ausl.pr.it

Tel. 0524-515239 / 0524-515238 - Fax 0524-515236

Segreteria Organizzativa:

rcasetti@ausl.pr.it

Tel. 0524-515380 - Fax 320-8391461

Epidemiologia europea della intossicazione acuta da monossido di carbonio

Pasquale Longobardi

Centro iperbarico Ravenna, Master Medicina Subacquea e Iperbarica Scuola Superiore
S. Anna - Pisa (direttore: prof. A. l'Abbate)

ABSTRACT

The study aims at investigating the epidemiology of acute carbon monoxide poisoning in Europe. The author has proceeded by sending a questionnaire to a number of European hyperbaric centres, selected by their respective Governments as national representatives in the framework of the EU COST Action B14. More over, the author carried out a parallel research in the Internet. Results show that the incidence of patients poisoned by carbon monoxide and admitted to hospitals, mainly to Emergency Departments, is a small percentage compared to patients actually suffering from CO poisoning within the region. Besides, only a tiny percentage of the hospitalised patients is sent to Hyperbaric Centres. A stronger cooperation interaction between hyperbaric centres and Emergency Department or Poison Control Centres would be advisable. A reduction of this illness is expected in the future (not of HBO treatments).

PAROLE CHIAVE: ossigenoterapia iperbarica, intossicazione acuta da monossido di carbonio, epidemiologia

KEYWORDS: hyperbaric oxygenation, carbon monoxide poisoning, epidemiology

Indirizzo per la richiesta di estratti:
Pasquale Longobardi
Centro iperbarico, via A. Torre, 3
48100 Ravenna
direzione@iperbaricoravenna.it

■ Introduzione

In letteratura sono stati rilevati solo cinque lavori epidemiologici sull'intossicazione acuta da monossido di carbonio in Nazioni europee. Quattro lavori sono stati prodotti nel Regno Unito, uno in Belgio. Nessuno dei lavori confronta le casistiche delle altre Nazioni. L'obiettivo di questo studio è un confronto dei dati disponibili per i principali Paesi europei (esclusa l'Italia, l'analisi della quale è riportata in altra sede).

■ Materiali e metodi

Come metodo è stato utilizzato un questionario inviato ai Centri iperbarici europei selezionati dai rispettivi Governi come rappresentanti nazionali nell'ambito della Action B14 in ambito COST - Unione Europea. I quesiti posti erano: numero di pazienti trattati, rapporto tra intossicazioni accidentali e non, percentuale della carbossiemoglobina (HbCO) all'accettazione in ospedale o al Centro iperbarico, stato di coscienza (coma o non), numero di sedute OTI effettuate, risultato. Inoltre è stata eseguita una ricerca dati tramite Internet sulla epidemiologia delle intossicazioni acute da monossido di carbonio nelle principali Nazioni europee (chiave di ricerca: le singole parole chiave, in inglese, di questo lavoro e la Nazione in analisi).

■ Risultati

Danimarca. I pazienti sono trattati con terapia iperbarica secondo le raccomandazioni del Ministero della Sa-

lute (1995): HbCO > 25%, presenza di qualsiasi patologia neurologica diversa da una cefalea abituale, qualsiasi caso di perdita di coscienza, disfunzione cardio-circolatoria, donne gravide esposte in ambiente contaminato da monossido di carbonio (CO). Nel 2007 sono in fase di elaborazione delle nuove raccomandazioni ministeriali. La Danimarca ha una popolazione di 5.450.661 abitanti (14). Applicando l'incidenza di casi di intossicazione acuta da CO per 100.000 abitanti rilevata in tre Stati del Nord Est degli Stati Uniti di America (18,1 casi/100.000 abitanti/anno come parametro di riferimento o benchmark) (1) si prevede una incidenza potenziale di 987 casi per anno. L'incidenza realmente rilevata è stata di 350 casi (6,42 casi/100.000 abitanti/anno), più 650 casi di intossicazione da fumo (dati del Danish National Register of Diagnoses). In Danimarca sono operativi due Centri iperbarici (2). Presso la Hyperbaric Oxygen Treatment Unit, Department of Anaesthesia, Centre for Head and Orthopaedics, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital (DS: Erik Jansen) vengono trattati 30 pazienti per anno.

Finlandia. La popolazione è di 5.450.661 abitanti (14). Applicando il parametro di riferimento, l'incidenza potenziale è 947 casi per anno. Non è stato possibile rilevare l'incidenza reale. In Finlandia sono operativi cinque Centri iperbarici (2). Presso il National HBO-Center, Turku University Hospital (DS: Juha Perttilä) sono stati trattati i pazienti riportati nella tabella 1.

Francia. È divisa in 26 regioni (21 continentali, Corsica e 4 oltreoceano). La popolazione è di 63.392.100 abitanti (3). Applicando il parametro di riferimento, l'incidenza potenziale è 11.474 casi per anno. L'incidenza reale è stata nell'intervallo tra 4000-8000 casi negli anni 90 e tra 4000-6000 casi negli anni 2000 (4). Nelle regioni di Rhône-Alpes e Auvergne (totale 7.339.000 abitanti) ci sono stati 1458 casi dal 1997 al 2001 (rilevazione prospettica in 489 siti) (5), equivalenti a una incidenza di 4 casi/100.000 abitanti per anno e una mortalità di 0,05 casi/100.000 abitanti/anno. Almeno nello studio prospettico eseguito, le stufe mobili sono state responsabili dei danni maggiori (coma, morte). Nella Regione di Nord-Pas de Calais (4.043.000 abitanti), dove è sito il Centre Regional d'Oxygénothérapie Hyperbare, Hôpital Calmette - Centre Hospitalier Régional et Universitaire (DS: Daniel Mathieu), si sono verificati 1825 casi di intossicazione da CO nel 2005, equivalenti a una incidenza reale di 45 casi/100.000 abitanti/anno e con una mortalità di 0,5 casi/100.000 abitanti/anno. Al Centro iperbarico di Lille sono stati inviati 324 pazienti dei quali 274 (85%) è stato trattato con OTI (livello medio di HbCO 35,3% ± 14,2), 50 (15%) con ossigeno normobarico (livello medio di HbCO 21,2% ± 7,9). Nella tabella 2 sono riportati i dati statistici relativi ai pazienti trattati presso questo Centro. In Francia sono operativi diciannove Centri iperbarici, dei quali uno in Corsica e un altro a Papeete (Tahiti) (2). **Germania.** La popolazione è di 82.422.299 abitanti (14).

Tabella 1. Casistica 2003-2006 del Centro iperbarico dell'Ospedale Universitario di Turku (Finlandia).

anno	pazienti	n. OTI (n. medio terapie/paz.)
2003	16	49 (3)
2004	18	54 (3)
2005	6	17 (3)
2006	9	26 (3)

Tabella 2. Dati statistici pazienti con intossicazione da CO trattati presso il Centro iperbarico di Lille (Francia).

- **pazienti trattati: 274**
- ✓ 94 pz con danni a distanza
- ✓ 33 pz (12%) tentato suicidio > 1 seduta: 33 (12%)
- **indicazioni all'OTI:**
- ✓ 46 coma (17%)
- ✓ 113 perdita di coscienza (41%)
- ✓ 104 esame obiettivo anomalo (38%)
- ✓ 11 donne gravide (4%)
- **numero di OTI:**
- ✓ 1 seduta: 241 (88%)
- ✓ > 1 seduta: 33 (12%)

Applicando il parametro di riferimento, l'incidenza potenziale è 14.918 casi per anno. Non è stato possibile rilevare l'incidenza reale. In Germania sono operativi 23 Centri iperbarici (2), non sono stati inviati dati sui pazienti trattati.

Grecia. La popolazione è di 10.688.058 abitanti (14). Applicando il parametro di riferimento, l'incidenza potenziale è 1934 casi per anno. Non è stato possibile rilevare l'incidenza reale. In Grecia sono operativi tre Centri iperbarici (2). Nella tabella 3 sono riportati i dati statistici dei pazienti trattati dal 2000 al settembre 2007 presso il "S. Paul's" General Hospital Hyperbaric Department di Salonicco (DS: Theodoris Mesimeris).

Tabella 3. Dati statistici pazienti con intossicazione da CO trattati dal 2000 al settembre 2007 presso il Centro iperbarico di Salonicco (Grecia).

- **pazienti trattati: 14**
- **causa:** intossicazione accidentale (100%)
- **sintomatologia:** coma (4 pz-29%)
- **%HbCO** all'accettazione: 2,8-9%
- **numero sedute OTI:** 6-14
- **esito:** 1 decesso (7%), 1 grave danno neurologico (7%), 11 migliorati breve termine (65%)
- **sindrome secondaria:** 11 migliorati, 1 esiti

Polonia. La popolazione è di 38.536.869 abitanti (14). Nel 1967 il Governo ha istituito nove Centri antiveleni, dove i protocolli per il trattamento delle intossicazioni da CO sono gestiti da specialisti in tossicologia dipendenti dello Stato. I dati sono centralizzati presso il Centro di Lodz. In Polonia vi sono tra 7000-10.000 casi/anno di intossicazioni e avvelenamenti in generale (6). La maggior parte sono dovuti ad autolesionismo (>50% con farmaci, 10-25% con alcool, 10% con intossicazione da CO). Per l'intossicazione da CO, applicando il parametro di riferimento, l'incidenza potenziale è 6975 casi per anno. L'incidenza reale è riportata in tabella 4. In Polonia è operativo un Centro iperbarico (2), il National Center for Hyperbaric Medicine di Gdynia (D.S. Zdzislaw Sicko). Nella tabella 5 sono riportati i dati statistici dei pazienti trattati dal 2000 al settembre 2007.

Spagna. La popolazione è di 40.397.842 abitanti (14). La Catalogna, dove è operativo il CRIS-UTH (Unitad de Terapeutica Hiperbarica) in Barcellona (D.S. Jordi Desola), ha 19.923 abitanti. Applicando il parametro di riferimento, l'incidenza potenziale è 7312 casi per anno in Spagna, 4 casi per la Catalogna. L'incidenza reale non è riportata ma il Centro iperbarico di Barcellona, tra il 1980 e settembre 2007, ha trattato in media 107 casi per anno (totale 2830 casi nei 28 anni rilevati). In Spagna sono operativi undici Centri iperbarici (2). I risultati sono stati soddisfacenti (99,6%), con esiti neurologici in sette pazienti (0,26%) e 4 decessi dopo ricovero (0,14%). L'indicazione alla terapia iperbarica è per i pazienti con quadro clinico compatibile con intossicazione da CO (indipendentemente dalla percentuale di HbCO), aumento della HbCO (indipendentemente dal quadro clinico), le donne gravide esposte in ambiente con elevata CO. Il trattamento è eseguito se l'intossicazione è avvenuta il giorno stesso o al massimo quello precedente.

Regno Unito. La popolazione è di 60.609.153 abitanti (14). Applicando il parametro di riferimento scelto per questo studio, l'incidenza potenziale sarebbe di 10.970 casi per anno. Sono stimati potenzialmente 25.000 casi di intossicazioni da CO nelle case (7-8). Non è stato possibile rintracciare dati sull'incidenza reale per tutto il Regno Unito. In tabella 6 è riportata l'incidenza reale degli intossicati da monossido di carbonio, solo per causa accidentale, in Scozia dal 1991 al 2007 (9). Nella tabella 7 sono riportati i dati statistici sugli accessi ospedalieri per intossicazione da CO in Inghilterra negli anni 2002-2003. Nell'area del West Midlands, dove è stato effettuato uno studio prospettico sulla intossicazione da CO, risiedono 5,2 milioni di abitanti. Applicando il parametro di riferimento scelto per questo studio, l'incidenza potenziale sarebbe di 941 casi per anno. L'incidenza reale rilevata nel West Midlands (10), tra il 1988 e il 1994, è riportata in tabella 8. Si sono registrati in media 100 ricoveri ospedalieri per anno (701 ricoveri nei sette anni di osservazione) e 134 decessi per anno (totale nei sette anni: 939 decessi, incidenza mortalità: 2,6 decessi/100.000 abitanti/anno).

Tabella 4. Dati relativi ai pazienti con intossicazione da CO ricoverati solamente nei Centri regionali di riferimento per intossicazioni acute.

anno	n. intossicati CO	n. decessi	% mortalità
1980	632	19	3
1985	435	21	4,8
1990	817	19	2,3
1998	523	2	0,4

Tabella 5. Dati statistici pazienti con intossicazione da CO trattati dal 2000 al settembre 2007 presso il Centro iperbarico di Gdynia (Polonia).

- **pazienti trattati: 89** (579 pz; 22,7% totale pazienti)
- **%HbCO** accettazione: 3,2-65,7 (media 28,7)
- **n. OTI:** 0-19 (media 3,6; mediana 4)
- **tentato suicidio:** 2 casi (0,3%)
- **decessi durante ricovero:** 3 (0,5%) - dei quali uno per annegamento

Nel Regno Unito sono operativi venti Centri iperbarici (2) con diverso livello di eccellenza. Nella tabella 9 è riportata una analisi dei dati forniti dalla British Hyperbaric Association (BHA) (11) relativi a pazienti con intossicazione da CO trattati nel Regno Unito tra il 1993 e il 1996. Nella tabella 10 sono riportati i dati relativi ai pazienti con intossicazione da CO trattati nel Regno Unito dal 2004 al 2006 e fino a settembre 2007 presso il Centro iperbarico del London Whipps Cross.

■ Discussione e conclusioni

L'elaborazione dei dati epidemiologici relativi alla intossicazione da monossido di carbonio è resa difficile dal riscontro in letteratura di dati non omogenei. L'incidenza dei casi per 100.000 abitanti per anno è molto variabile. Dall'analisi dei dati USA e Canada (12) viene proposta una incidenza di 42 casi/100.000 abitanti/anno (0,04%). Come parametro di riferimento (benchmark) per questo studio si è preferito adottare il valore più riduttivo che è quello dell'incidenza rilevata nel Nord-Est USA di 18,1 casi ogni 100.000 abitanti per anno (0,014%), equivalente a 43.000 accessi nei Dipartimenti emergenza per anno rilevato in quella area. In generale l'incidenza delle intossicazioni da CO è ampiamente sottostimata. Le statistiche non considerano la reale incidenza delle intossicazioni accidentali da CO che avvengono sul territorio (casa, lavoro). Di solito si basano sul numero di accessi presso i Dipartimenti Emergenza e quindi non considerano i pazienti intossicati da CO che non si recano in ospedale, che ricevono una diagnosi errata o che sono ricoverati in re-

Tabella 6. Incidenza dei pazienti intossicati da monossido di carbonio (solo per causa accidentale) in Scozia negli anni 1991-2007.

anno	numero pazienti	abitanti	incidenza per 100.000 abitanti per anno
1991/92	38	5.083.330	0.75
1992/93	29	5.085.620	0.57
1993/94	53	5.092.460	1.04
1994/95	44	5.102.210	0.86
1995/96	46	5.103.690	0.9
1996/97	61	5.092.190	1.2
1997/98	47	5.083.340	0.92
1998/99	67	5.077.070	1.32
1999/00	53	5.071.950	1.04
2000/01	40	5.062.940	0.79
2001/02	42	5.064.200	0.83
2002/03	36	5.054.800	0.71
2003/04	26	5.057.400	0.51
2004/05	17	5.078.400	0.33
2005/06	30	5.094.800	0.59
2006/07 ^P	18	5.116.900	0.35

^P = dati parziali.

Tabella 7. Dati statistici su accessi ospedalieri per intossicazione da CO in Inghilterra negli anni 2002-2003 (fonte dati: Hospital Episode Statistics, Dpt of Health, England).

- 0,004% delle consulenze mediche (totale: 534)
- 88% casi sono stati ricoverati (totale: 470)
- 94% dei ricoveri in Dipartimento Emergenza (totale: 442)
- età media: 39 anni (66% range 15-59 anni)
- 2,6 giorni degenza media (mediana: 1 giorno)
- 1182 giornate di degenza totali (0,002% del totale delle giornate di degenza)

parti diversi dai Dipartimenti Emergenza. L'incidenza dipende anche dalle variazioni climatiche (i casi sono prevalentemente concentrati tra ottobre e marzo), da aspetti culturali e socio-economici (per esempio, il fenomeno dell'immigrazione), da variabili geografiche (sia le intossicazioni accidentali che quelle da autolesionismo prevalgono nelle aree rurali - dati del Regno Unito (10)).

I dati francesi e spagnoli evidenziano che un Centro iperbarico attivamente integrato nella rete di primo intervento (Dipartimento Emergenza 118 e Centro antiveneni) tratta un numero di pazienti superiore alla incidenza stimata per il territorio. Quindi accentra pazienti provenienti da Regioni limitrofe (mobilità attiva).

Negli anni 2000 vi è stata una progressiva e generale ri-

Tabella 8. Incidenza in West Midlands (UK) di pazienti con intossicazione da CO per 100.000 abitanti per anno, suddivisi per sesso e fascia di età (rilevazione dati prospettica tra il 1988 e il 1994).

West Midlands (UK) 1988-1994 incidenza per 100.000 abitanti per anno (numero totale casi rilevati)		
età	Maschi	Donne
35-39	9,2 (476)	-
45-49	-	2,2 (114)
> 85	3,4 (178)	2,8 (147)

Tabella 9. Analisi dati pazienti con intossicazione da CO trattati nel Regno Unito tra il 1993 e il 1996 (British Hyperbaric Association).

- 575 pazienti (dati forniti dai centri iperbarici UK, principalmente coinvolti i Centri di Londra e Peterborough)
- rapporto accidentale/non accidentale 1:1,05
- 71,5% caldaie (206)
- 13,5% intossicazione da fumo (39)
- ritardo medio tra recupero infortunato e arrivo al Centro iperbarico: 9 h 15 min (> 6 ore)

Tabella 10. Dati relativi ai pazienti con intossicazione da CO trattati nel Regno Unito dal 2004 al 2006 e fino a settembre 2007 presso il Centro iperbarico del London Whipps Cross. Fonte dati: Mihaela C. Ignatescu (London Whipps Cross) e Phil Bryson (Diving Diseases Research Centre, Plymouth).

anno	pazienti/anno	sedute OTI (media sedute/paziente)	London Whipps Cross
1993-1996 (dati BHA)	144	-	-
2004	101	246 (2, 4)	-
2005	81	169 (2)	28
2006	55	100 (2)	23
sett. 2007	-	-	19

duzione dell'incidenza di intossicazioni da monossido di carbonio e dei casi trattati presso i Centri iperbarici.

Per il futuro è attesa una ulteriore significativa riduzione dell'incidenza sul territorio dell'intossicazione da CO per due ragioni. La prima è correlata alle campagne informative sulla sicurezza nelle case e nei luoghi di lavoro messe in atto dai Governi (per esempio nel Regno Unito negli ultimi quattro anni) che stanno riducendo il numero di intossicazioni da CO accidentali. La seconda ragione è la riduzione in generale del numero dei suicidi che, almeno

nei giovani, pare statisticamente correlata con l'aumento delle prescrizioni di antidepressivi. Specificamente, il numero dei casi di autolesionismo tramite intossicazioni da CO (in media il 10% dei tentativi in generale di suicidio) dovrebbe ridursi come effetto della diffusione delle marmitte catalitiche. Queste abbattano significativamente l'emissione di CO (solo se il dispositivo è "caldo" mentre appena iniziano a funzionare l'emissione di CO può essere superiore a quella delle marmitte tradizionali).

Considerato che attualmente il numero di pazienti con intossicazione da CO trattato con OTI è solo una piccola percentuale dei pazienti che accedono in ospedale, l'Autore ritiene che il numero dei trattamenti OTI per tale indicazione possa rimanere stabile o, addirittura, aumentare nel medio periodo, qualora venisse implementata presso i medici l'informazione sull'appropriatezza dell'OTI nel trattamento di tale patologia e rafforzata la collaborazione tra Centri iperbarici, Dipartimenti Emergenza e Centri antiveleni.

■ Riassunto

Lo studio ha l'obiettivo di esaminare la epidemiologia della intossicazione acuta da monossido di carbonio in Europa. Come metodo è stato utilizzato un questionario inviato ai Centri iperbarici europei selezionati dai rispettivi Governi come rappresentanti nazionali nell'ambito della Action B14 in ambito COST - Unione Europea. Inoltre è stata eseguita una ricerca dati tramite Internet. I risultati evidenziano che l'incidenza dei pazienti intossicati da monossido di carbonio ricoverati in Ospedale, prevalentemente nei Dipartimenti Emergenza, è solo una piccola parte dei pazienti realmente intossicati sul territorio. Inoltre, solo una minima parte dei pazienti ricoverati è inviata ai Centri iperbarici. Si auspica una maggiore interazione tra Centri iperbarici e Dipartimenti emergenza o Centri antiveleni. In futuro si prevede una riduzione dell'incidenza di tale patologia, non immediatamente correlata con un calo dei trattamenti iperbarici.

■ Bibliografia

- 1) Neil B. Hampson "Carbon Monoxide Poisoning and its management in the United States". In: Carbon Monoxide Toxicity di David G. Penney, CRC Press, 2000 (ISBN 0849320658).
- 2) Elenco Centri iperbarici in Europa in www.oxynet.org.
- 3) Estimation de population de la France métropolitaine et des départements d'outre-mer au 1er janvier 2007. Insee, Bilan démographique 2006. www.insee.fr/.../nouv_recens/resultats/repartition/chiffres_cles/autres/estimations-france-region-dep.xls.
- 4) Gourier-Fréry C, Lecoffre C, Salines G. "Incidence réelle méconnue 6000 hospitalisations, 300 décès par an environ". *Le Concours Médical*: Tome 129,5/6 du 06-02-2007.
- 5) Foulhe Sam-Lai N, Saviuc P, Danel V. "Carbon monoxide poisoning monitoring network: A five-year experience of household poisoning in two French regions". *Journal of toxicology. Clinical toxicology* 2003, vol 41,4:349-353.
- 6) Sokal Jerzy A, Pach Janusz "Acute Carbon Monoxide Poisoning in Poland - Researc and Clinical Experience". In Carbon Monoxide Toxicity di David G. Penney, CRC Press, 2000 (ISBN 0849320658).
- 7) Healthcare Information Group, Information Services, IR2007-01565.
- 8) http://www.wrongdiagnosis.com/c/carbon_monoxide_poisoning/prevalence.htm.
- 9) Hospital Episode Statistics, Dpt of Health, England in http://www.wrongdiagnosis.com/c/carbon_monoxide_poisoning/stats.htm#medical_stats.
- 10) Wilson RC, Saunders PJ, Smith G. "An epidemiological study of acute poisoning in West Midlands". *Occp. Environ. Med.* 1998, vol. 55,11:723-728 (48 ref.).
- 11) Hamilton-Farrell MR "BHA carbon monoxide database, 1993-96". *J Accid Emerg Med*, 1999 Mar; 16(2): 98-103.
- 12) http://www.wrongdiagnosis.com/c/carbon_monoxide_poisoning/stats.htm#medical_stats.
- 13) Shaffer D. "Suicide and related problems in adolescence". Food and Drug Administration Meeting February 2, 2004 in Washington, D.C.
- 14) Dati popolazione: www.photius.com/rankings/population/population_2006_1.html.
- 15) Lewin L. "Die Kohlenoxyvergiftung. Ein Handbuch für Mediziner, Techniker und Unfallrichter". Springer, Berlin, 1920.
- 16) Penney David G. Carbon Monoxide Toxicity, CRC Press, 2000 (ISBN 0849320658).
- 17) Mathieu-Nolf M, Mathieu D. "Treatment of Carbon Monoxide Poisoning in France". In Carbon Monoxide Toxicity di David G. Penney, CRC Press, 2000 (ISBN 0849320658).

Intossicazione acuta da CO: epidemiologia italiana

M.E. Galli, G. Vezzani
AUSL Parma, P.O. Vaio-Fidenza
U.O. Anestesia-Rianimazione, Terapia Iperbarica e Antalgica

SUMMARY

If you evaluate the trend of the distribution of the cases of CO intoxications treated with oxygen-therapy in the Hyperbaric room in 1999, 2004, 2005 and 2006, in various Italian regions, you notice an unexplainable trend, with great discrepancy between regions.

If you subdivide the number of intoxicated patients and you compare them with three obvious Italian "climatic areas" (North, Center and South), you notice how the percentage is higher in the North region (approximately 83% in 2005). The number of CO intoxicated patients treated at the Hyperbaric Center of P.O. Vaio-Fidenza from 1991 to 2006 has been of 2656. Accurate information has been the first criteria used to address the A&E (ER) medical staff and general practitioners towards a correct diagnosis.

In Italy there could be approximately 6000 people intoxicated from CO every year; since a number of patients remain "untreated", it is important to encourage the centralization towards Hyperbaric Centers equipped to treat these patients.

Se si valuta l'andamento e la distribuzione dei casi di intossicazione da CO trattati con HBO negli anni 1999, 2004, 2005 e 2006, nelle varie regioni italiane, si notano andamenti non facilmente spiegabili, con discrepanze notevoli da una regione all'altra.

Dalla tabella 1 si evidenzia una drastica riduzione dei casi

Indirizzo per la richiesta di estratti:

G. Vezzani

Ospedale di Vaio-Fidenza ASL Parma

Servizio di Anestesia,

Rianimazione e Terapia Iperbarica

Via Don E. Tincati, 5 - 43036 Fidenza (Pr), Italy

trattati nella regione Lombardia con una riduzione del 59% dal 1999 al 2005.

Rimane costante il numero dei casi trattati per la regione Emilia-Romagna, mentre per la regione Veneto vi è una riduzione del 17%, costante il dato della regione Toscana e della regione Liguria, pur con un netto calo nel 2004, mentre la regione Calabria ha avuto un calo del 41%. Costante il dato della regione Lazio, anche se si può obiettare che sia un dato piuttosto basso, vista la popolazione, l'estensione e il profilo orografico della regione e questo può valere anche per la regione Toscana.

Del tutto incomprensibile il dato della regione Campania, dove sembra che nell'anno 2005 non sia stato trattato neppure un paziente intossicato da CO. La regione Campania è una delle più vaste d'Italia, la provincia di Salerno è in assoluto la provincia più vasta d'Italia, il retroterra montuoso è enorme. Il dato rimane del tutto inspiegabile. Vi è un calo notevole anche nei trattamenti compiuti nella regione Sardegna con un decremento del 73%, così come rimane incomprensibile il dato della regione Puglia che pare non abbia trattato pazienti intossicati negli anni 2004 e 2005. Trentino A.A. e Sicilia hanno avuto un buon incremento, pur su numeri modesti di pazienti. La regione Molise non ha trattato pazienti negli anni 2004 e 2005, mentre nelle Marche il numero di pazienti trattati è pressoché costante negli anni 2004 e 2005. Nel Friuli l'attivazione di una camera iperbarica ha portato al trattamento di 17 pazienti nel 2005 senza raffronto con gli anni precedenti.

Nella tabella è riportato in grassetto il dato del Piemonte, regione vasta, popolosa e dal clima non sicuramente troppo mite. Eppure nel 1999 furono trattati solo 32 pazienti che nel 2004 e nel 2005 sono diventati 154 e 174. Il caso è paradigmatico: i pazienti c'erano ma per vari motivi, legati ai centri iperbarici, ai Pronto Soccorso, a mancate convenzioni, ecc., non venivano trattati, finché l'organizzazione è stata messa in grado di lavorare.

Nel corso del 2006 (Tab. 1) il numero di pazienti trattati

in camera iperbarica è rimasto pressoché costante, si segnala quasi il raddoppio del numero dei pazienti trattati in Lombardia, mentre in Piemonte, regione vastamente montuosa e dove obiettivamente esiste una situazione per ciò che riguarda la terapia iperbarica che andrebbe sanata una volta per tutte, si segnala un calo dei pazienti trattati, così come una diminuzione si è vista nella regione Emilia-Romagna, pur rimanendo al primo posto come numero assoluto di pazienti trattati. Forte incremento pur su numeri piccoli si è avuto anche nel Friuli. Stupisce il dato della regione Puglia, che pur dotata di un buon numero di impianti iperbarici, da tre anni non tratta un solo caso di intossicazione da CO, mentre la Campania segnala 7 casi dopo un anno di mancanza di trattamenti. Al momento non risulta attivo alcun impianto iperbarico né in Val d'Aosta, né in Basilicata, né in Abruzzo, né in Umbria. Pertanto se plausibilmente gli intossicati in Val d'Aosta possono affluire a Torino, nulla è noto sul destino degli intossicati delle altre regioni sprovviste di impianto iperbarico. È possibile che i casi gravi (paziente intubato) siano trasferiti presso centri iperbarici extraregionali, mentre rimane sconosciuto il destino probabilmente di decine di pazienti con intossicazioni di media gravità che non sono sottoposti a trattamento.

Nella figura 1 il numero dei pazienti intossicati è suddiviso in tre apparenti "zone climatiche" dell'Italia e si fa riferimento alla situazione della regione Basilicata, dove a fronte di un territorio in forte percentuale montuoso, con 600.000 abitanti, e il cui capoluogo di regione, Potenza, è situato all'altezza di 800 metri, sostanzialmente nulla è dato a sapere circa il destino di eventuali intossicati che sicuramente non possono afferire alle regioni confinanti, Puglia, Calabria e Campania, visto il numero esiguo dei pazienti trattati nelle ultime due.

È indubbio che il criterio primo per cercare di indirizzare i medici di pronto soccorso e di famiglia verso una corretta diagnosi, sia la puntigliosa e precisa informazione. Non è inutile sottolineare come tuttora siano posti in commercio apparecchi per emogasanalisi sprovvisti di CO-ossimetro e pertanto la diagnosi può tuttora sfuggire, e come siano invece in commercio apparecchi di modeste dimensioni, poco costosi, in grado di valutare la COHb in modo semplice e incruento già sulla scena dell'intossicazione.

■ Conclusione

Si ritiene, molto empiricamente, che annualmente in Italia vi siano almeno 6000 intossicati per anno, mentre mortalità e morbilità non sono valutabili. Un dato recente (1) documenta 50.000 visite all'anno negli U.S. nei Dipartimenti di Emergenza-Urgenza, relative a intossicazione da CO. Dalla tabella 1 si vede che i casi trattati sono poco più di mille, pur ammettendo che il 10% dei pazienti possa giovare del trattamento con ossigeno normobarico, rimangono "non-trattati" almeno 4400 pazienti all'anno, sul cui

destino nulla è noto. Pertanto, per quanto possibile, è doveroso lavorare per favorire il trattamento e la centralizzazione verso i centri iperbarici in grado di trattare pazienti, indipendentemente dalle condizioni cliniche, 365 giorni all'anno H/24. La centralizzazione, ovvero l'avvio del paziente intossicato presso un centro iperbarico attrezzato, sarà favorita da:

1. Adozione di chiare e semplici linee guida da parte dei medici del centro, al fine di fornire informazioni univoche ai medici di Pronto Soccorso o comunque ai colleghi che necessitano di consulenza.
2. Informazione specifica: necessità assoluta per i medici di Pronto Soccorso di eseguire emogasanalisi (anche solo venosa) al minimo sospetto di intossicazione da CO.
3. Informazione più generale (convegni mirati, dati epidemiologici, ecc.) sulla efficacia della HBO, sul timing di somministrazione della HBO, sul numero di somministrazioni.

Tabella 1. N. intossicati trattati con (HBO) anno.

REGIONE	1999	2004	2005	2006
Lombardia	314	251	130	248
Emilia-Romagna	293	292	313	255
Veneto	198	173	165	201
Toscana	55	35	64	48
Liguria	49	20	61	56
Calabria	47	03	28	12
Lazio	39	35	48	29
Campania	37	22	0	07
Sardegna	36	07	10	08
Piemonte	32	154	174	135
Puglia	20	0	0	0
Trentino A.A.	18	45	38	38
Sicilia	13	12	23	07
Molise	08	0	0	16
Marche	04	09	10	14
Umbria	01	///	///	//
Friuli	///	10	17	29
Totale	1164	1068	1098	1103

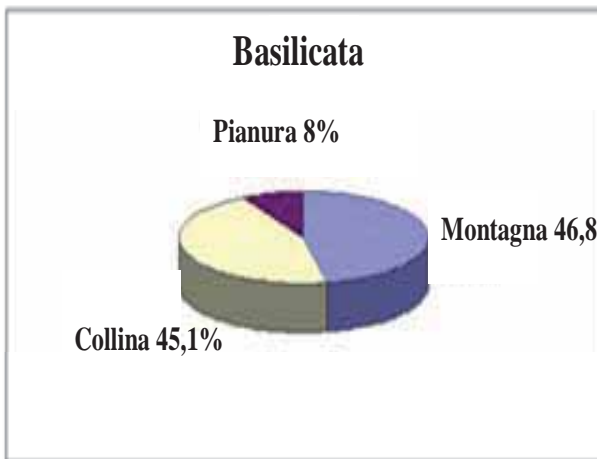
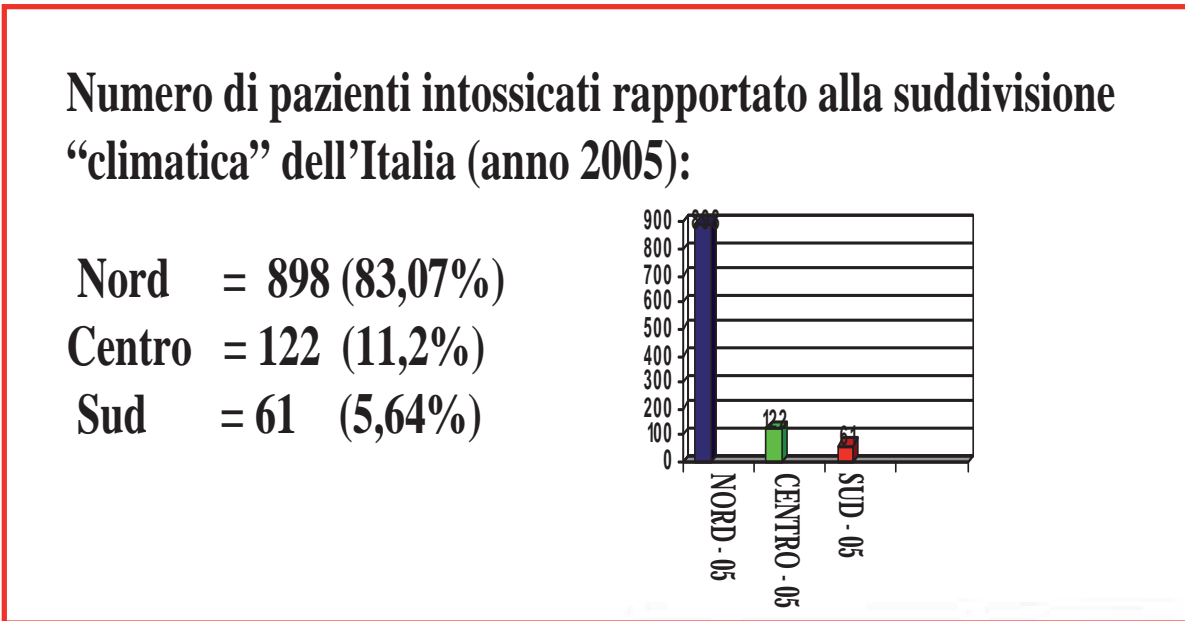
V. d'Aosta, Abruzzo, Basilicata e Umbria non hanno trattato casi.

■ Bibliografia

- 1) Hampson NB, Weaver LK. Carbon monoxide poisoning: a new incidence for an old disease. UHM 2007. Vol 34, No 3.

Si ringrazia per la preziosa collaborazione la signora Marisa Belletti dell'Associazione PAzienti Trattati in Iperbarismo (AS.PA.T.I.).

Figura 1.



The experience of London Hyperbaric Medicine at Whipps Cross University Hospital in the acute treatment of Carbon Monoxide poisoning

M. Ignatescu, A. Stehr, E. Singer

London Hyperbaric Medicine Ltd, Whipps Cross University Hospital, London, UK

RIASSUNTO

Il trattamento con ossigeno iperbarico a 2,8 ATA dei pazienti con grave intossicazione acuta da CO è efficace e consente una completa risoluzione dei sintomi nell'84% dei pazienti. Quindi i pazienti affetti da grave intossicazione da CO dovrebbero essere trattati con OTI per prevenire l'insorgenza della sindrome neurologica secondaria post-intervallare. È da ricordare che una iniziale immediata risoluzione dei sintomi non esclude necessariamente l'insorgenza dei sintomi neurologici a lungo termine.

In the United Kingdom more than 50 people die from accidental carbon monoxide poisoning every year, and 200 people are seriously injured according to the National Health Service's, NHS direct. Our hyperbaric centre is located in east London and is one of 3 centres in London, the biggest and with the highest amount of emergencies related to carbon monoxide poisoning.

We conducted a retrospective audit on all patients assessed at our unit for treatment of CO poisoning over a 3 year period between December 2004 and October 2007.

Presenting signs and symptoms were noted, as well as first recorded COHb levels. Time to first HbO treatment, dosage and frequency of treatments prescribed were assessed. The outcome studied was whether there was resolution of symptoms, as well as the presence of delayed neuropsychological sequelae.

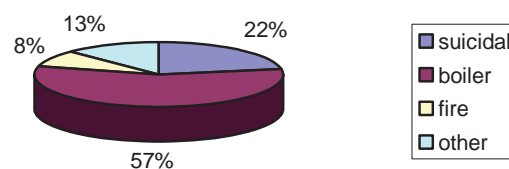
Indirizzo per la richiesta di estratti:
M. Ignatescu
London Hyperbaric Medicine Ltd,
Whipps Cross University Hospital
London, UK

In the time period mentioned above we have treated 73 patients that had suffered acute carbon monoxide poisoning. One of the treated patients did not comply with our inclusion criteria for hyperbaric oxygen treatment, so I excluded her from the audit.

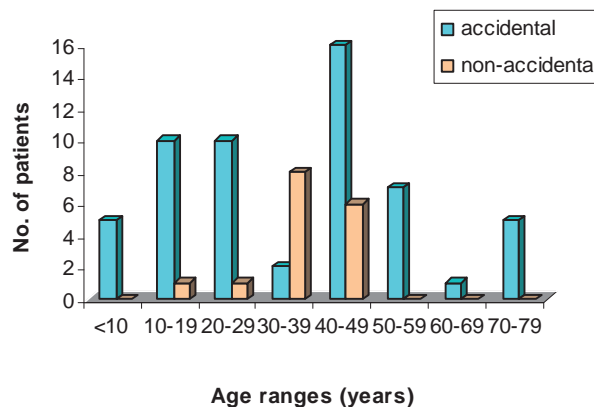
In the last 3 years we have treated, 43 male and 29 female patients. The median age is 38 years.

The source of poisoning was a malfunctioning gas boiler in over 50% of the cases. (see graph).

source of Co poisoning



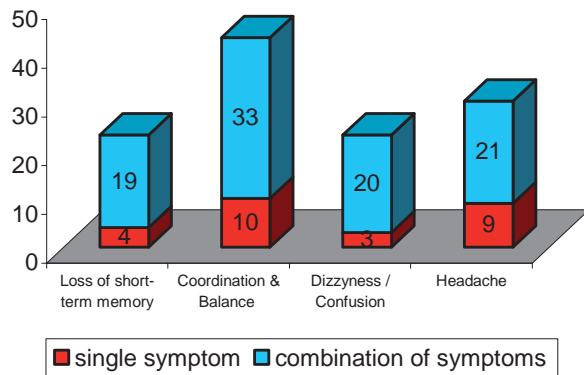
Accidental vs. Non-Accidental



■ Presenting Signs and Symptoms

Median COHb levels were 25.5% with a range from (8%-43%). Neurological symptoms included loss of consciousness, dizziness, drowsiness, unsteadiness, and headache. Three patients had seizures from which only one was a known epileptic. The most common neurological sign was balance disorder, with 43 patients presenting with this sign. 52 (72%) patients had loss of consciousness at scene. Other signs included: positive Romberg, abnormal gait, abnormal heel to toe walk and abnormal coordination. Impairment of cognitive function was reflected by short term memory loss in 23 (32%) of the patients. One patient was not included in the neurological assessment because she was suffering with Korsakoff syndrome.

Neurological Signs and Symptoms

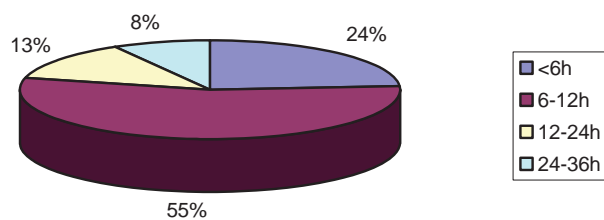


Of the 72 patients treated only 53 had an ECG in the clinical notes. From these 12 (17%) had signs of ischemia in the ECG.

Time to first HbO treatment

Of the 72 patients treated (or where treatment was attempted) only 70 will be considered in the analysis. 17(24%) received the first session within 6 hours after removal from the source, 39 patients (55%) were treated within 12 hours from the end of exposure.

Time to First HBO

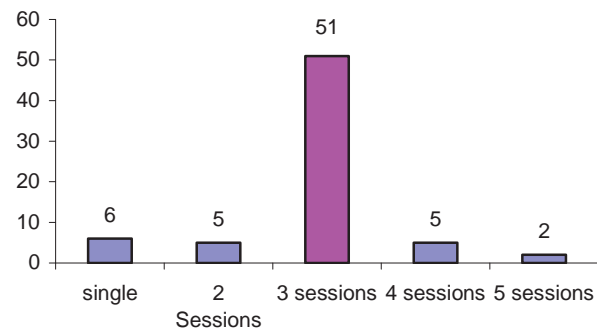


■ Frequency and Dosage of Treatment

The department follows a protocol where all patients who require treatment are treated with HBO therapy (at 2.8 ATA) for a total of 3 sessions within 48 hours from arrival to the chamber, or until no further improvement of symptoms can be achieved.

Of the 71 patients, 3 patients (4%) had their treatment aborted (2 were unable to equalize their ears and one smoke inhalation with hypertension developed pulmonary oedema and had to be intubated after surfacing) 6 patients (8%) were treated with only 1 session of HBO, 5 patients (7%) had 2 sessions, 51 patients (71%) had 3 sessions, 5 (7%) had 4 sessions and 2 patients had 5 sessions (3%). These were all consecutive sessions. Two patients had more sessions after 10 days and 4 months respectively and these are not taken into consideration in the above data.

number of HBO sessions



From the 58 patients that received 3 or more treatments only 4 (6.9%) completed the 3 treatments within 24 hours from the end of exposure, 32 patients (55%) were treated within 36 hours, 12 patients within 48 hours and 10 patients (17.2%) completed their treatment after 48 hours.

■ Outcome

A total of 69 patients were treated. Only 68 will be considered in the analysis as one patient was suffering with Korsakoff and was difficult to assess. Complete resolution of symptoms was achieved in 57 patients (84%). 11 patients (16%) had neurological sequelae of which 2 patients had a positive Romberg only.

Our department has a policy of following up all the patients treated in our chamber after one month. Unfortunately though only 30 patients (42%) presented themselves to the one month follow up. Of these 7 had neurological sequelae. Two complained of episodes of dizziness, two had headaches and dizziness (both retreated

one 10 days later and one 4 months later and recovered), two had impaired short term memory and one had a positive Romberg. Of the patients with neurological residua one was treated about 20h hours after the end of exposure and did not receive a lot of oxygen after the exposure. The patient with persistent short term memory loss was suffering with dyspraxia prior to the incident and had the first treatment more than 24h after the incident because he was in intensive care. The other 4 patients with neurological residua at the end of treatment did not present to the follow up. From the 11 patients with neurological sequelae 6 (55%) had a Carboxyhaemoglobin level in excess of 30% at presentation.

■ Discussion

The mainstay of treatment for patients with acute CO poisoning traditionally has been with the administration of 100% normobaric oxygen. However, HBO is used to treat patients with signs of severe poisoning, such as loss of consciousness.

It has been found that repeated HBO treatments are associated with better outcome than if just a single treatment was prescribed (1). Also, the maximal benefit from HBO therapy occurs in those treated with the least delay after exposure (2), with Thom et al advocating treatment within 6 hours of exposure (3).

■ Conclusions

Treatment of patients with acute, severe CO poisoning with HBO₂ therapy at 2.8 ATA is effective in achieving a complete resolution of symptoms in 84% of patients.

Therefore, patients presenting with severe CO poisoning should be treated with HBO to prevent long-term sequelae from developing. Lastly, initial complete resolution of symptoms does not necessarily exclude the development of delayed neurological symptoms.

Regarding our experience the audit showed that:

1. there is a need to follow-up a higher percentage of patients to determine the efficacy of treatment (i.e. the prevention of delayed neuropsychological symptoms);
2. The aim should be to start the first hyperbaric treatment within 6 hours from the end of exposure;
3. All members of the family should be tested if they had been exposed to avoid delay in treatment.

■ References

- 1) Gorman DF, Clayton D, Gilligan JE et al. A longitudinal study of 100 consecutive admissions for carbon monoxide poisoning to the Royal Adelaide Hospital. *Anaesth Intens* 1992;20:311-316.
- 2) Goulon MA, Barios M, Rapin M et al. Intoxication oxy carbonee et anoxie aigue par inhalation de gaz de charbon et d'hydrocarbures. *Ann Med Interne (Paris)* 1969;120:335-439. English translation: *J Hyperbaric Med* 1986;1:23-41 (Carbon monoxide poisoning and acute anoxia due to inhalation of coal gas and hydrocarbons: 302 cases, 273 treated by hyperbaric oxygen at 2 ata).
- 3) Thom SR, Taber RL, Mendiguren II et al. Delayed neuropsychological sequelae following carbon monoxide poisoning and its prophylaxis by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1995;25:474-480.

Experience of the Hyperbaric Oxygen Regional Center of Lille on Carbon Monoxide Poisoning

R. Favory, D. Mathieu

Urgences Respiratoires, Réanimation Médicale, Centre Régional d'Hyperbarie
Hôpital Calmette Bd du Pr Jules Leclerc - CHRU de Lille

RIASSUNTO

Viene riportata l'organizzazione del centro iperbarico del CHRU di Lille e i rapporti con il Centro antiveleni, Centro ostetrico, Centro Cardiologico dell'ospedale. Segue la casistica del Centro con particolare riferimento alla percentuale di pazienti trattati con Ossigeno Normobarico (NBO). Vengono elencati esami strumentali eseguiti nei pazienti intossicati.

Our service is a component of a medical intensive care unit. We have a 4 beds unit of hospitalization for hyperbaric treatments, 10 intensive care beds in which we can hospitalize patients who need hyperbaric oxygen treatment. We also have an "emergency bed" for hyperbaric session problem with a ventilator, a scope, a defibrillator etc. Concerning Hyperbaric chambers we have 3 beds and 8 sitting places.

A session of hyperbaric oxygen need a technician supervisor the "Caisson Master", and a "specialized" nurse or nurse assistant who accompany the patients.

These paramedical personals have a special formation for one week. Indeed, hyperbaric session is safe and an appropriate treatment can be given to critically ill patients throughout the hyperbaric sessions if some rules are respected under pressure (water-filled balloons, special thoracic aspiration, special perfusion lock, transcutaneous PtcO₂ continuous measurement...).

There is a real "network" collaboration in the region with prehospital services, Antipoison Center, Obstetrical

Center, Cardiologic Center in order to improve prevention, information, teaching, diagnosis and treatment of this poisoning. Incidence of carbon monoxide poisoning in our region is 46 / 100 000 inhabitants. In the region there are each year: 1825 carbon monoxide poisoning, 22 deaths, 97 sequaelae, 274 HBO treatment, 1074 firemen interventions, 192 Prehospital Emergency Medical Service (SAMU) interventions.

Concerning carbon monoxide poisoning in our service, we received for example in a recent two years period 774 adults and 140 children. Carbon monoxide sources were charcoal stoves in 47%, gas water heater 25%, gas heater 14%, fire 3%, car exhaust 2%, miscellaneous 9%.

Mean age is 30,5 +/-20,7 years. Mean HbCO was 17 +/-13%. Clinical manifestations were: headache 48%, nausea/vomiting 42%, loss of consciousness 28%, coma 20%, convulsions 0,4%. Mortality was 1,8%, neurologic manifestations at one year follow-up 4,8%.

Treatment was NBO (12hours) in 32% and HBO (2,5 ATA 90 minutes) in 68%. In a six years study we find an inappropriate treatment of carbon monoxide poisoning in 57% of NBO treatment (less than 6 hours or less than 6 liters/min O₂) even in our hyperbaric center (12%).

Our indications of HBOT are commons: abnormal neurological exam, loss of consciousness, coma, pregnancy, cardiac ischemia.

Each patient with HBOT indication has chest x-ray, EKG, ear otoscopy.

In case of cardiac signs or symptoms or coma, we measure cardiac troponin and BNP. In case of smoke inhalation: if needed we ask for a consultation of Ear Nose and Throat and Bronchic fibroscopy if needed. In pregnancy we do not perform chest x-ray unless pulmonary symptoms.

Concerning cardiac signs, we do not consider that a second HBOT is needed if cardiac troponin rises up, because it is the natural evolution of this cardiac biomarker after CO injury in the heart. Treatment of these patients is some-

Indirizzo per la richiesta di estratti:

R. Favory

Urgences Respiratoires, Réanimation Médicale
Centre Régional d'Hyperbarie
Hôpital Calmette Bd du Pr Jules Leclerc
CHRU de Lille - 59037 Lille Cedex - France

times spectacular, e.g. instantaneous amelioration of cardiogenic pulmonary edema within the first minutes of HBOT. This is obviously not the case if there is Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) because of aspiration pneumonitis for example. Indeed, rise in tissue oxygen would be less important given the intrapulmonary shunting and could even be deleterious with ventilation/perfusion ratios. In this particular case, the benefit/risk ratio of HBOT is not easy to determine.

Concerning pregnancy, we systematically ask for obstetrical consultation and echography after HBOT.

Concerning smoke inhalation during fire, we do not delay HBOT to perform fibroscopic washout.

Concerning persistent neurologic signs we perform maximum 5 HBOT sessions.

In case of comatose patients we are very "aggressive" during long period of time because of some "miraculous" awakenings (recently one patient 1 month with complete recovery...).

We declare every carbon monoxide poisoning to authorities for treatment of the etiology before going back home and to prevent other poisoning.

Update on Carbon Monoxide Poisoning

R.A. Karlnoski, J. Dreier, E.M. Camporesi

Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, University of South Florida,
12901 Bruce B. Downs Blvd., Tampa, FL USA

RIASSUNTO

Anche se inalato in piccole quantità, il CO rappresenta una minaccia per la vita, in quanto può provocare gravi danni neurologici fino alla morte. Il risultato più evidente dell'intossicazione da CO è l'ipossia tissutale e l'O₂ è il suo naturale antidoto.

L'ossigenoterapia normobarica riduce l'emivita di HbCO a circa un'ora, l'ossigenoterapia iperbarica la riduce a circa 20 minuti.

Nei ratti, HBO previene la lipoperossidazione di membrana, l'adesione leucocitaria nell'endotelio del microcircolo cerebrale e accelera la rigenerazione della citocromoossidasi mitocondriale inattivata. Nei ratti intossicati da CO, inoltre, previene la sensibilizzazione linfocitaria alla proteina basica mielinica. Un recente studio in doppio cieco, in pazienti intossicati da CO, ha dimostrato la riduzione del 46% nel gruppo trattato con HBOT versus il gruppo trattato con NBOT, delle sequele cognitive, a sei settimane dall'esposizione. I criteri per l'uso di HBOT sono ancora dibattuti, ma parecchi ricercatori raccomandano HBOT a 2,5-3 ATA per 90-120 minuti in pz con età superiore a 36 anni, che hanno avuto sincope, deficit neurologici a focolaio e livelli di HbCO superiori al 25%.

■ Introduction

The Burden of the Disease Carbon Monoxide (CO) is a colorless, odorless, tasteless, and non-irritating toxic gas, for this reason it is difficult to detect. CO is produced by the incomplete combustion of fossil fuels such as gas, oil, coal and wood. Carbon monoxide poisoning is the most common type of fatal poisoning in the United States. It has been recently estimated that CO poisoning contributes to 40-50.000 emergency room visits per year (1). In many industrialized countries, CO may be the cause of greater than 50% of fatal poisonings (2). The CDC reports, "Each year, more than 500 Americans die from unintentional CO poisoning, and more than 2.000 commit suicide by intentionally poisoning themselves". However, mortality from carbon monoxide poisoning has declined in the past 2 decades, largely due to a reduction in accidental exposure to automobile exhaust (3). Carbon monoxide is life-threatening to humans and animals, as inhaling even relatively small amounts of it can lead to hypoxic injury, neurological damage, and possibly death. A concentration of as little as 0.04% (400 parts per million) carbon monoxide in the air can be fatal. Common sources of CO that may lead to poisoning include unvented kerosene and gas space heaters; leaking chimneys and furnaces, gas water heaters, wood stoves, fireplaces, gas stoves, generators and other gasoline powered equipment, automobile exhaust from attached garages, and tobacco smoke. CO poisoning can also occur in scuba diving due to faulty or badly sited diving air compressors. Polluted air often contains unhealthy levels of carbon monoxide. Many areas of the US have struggled to achieve legislated limits. Significant advances have been made since the implementation of a vehicle emissions limit of 3.4 gpm (grams per mile) in 1990, a large reduction from the previous limit of 87 gpm (4).

Indirizzo per la richiesta di estratti:

E.M. Camporesi

Department of Anesthesiology and Critical Care
Medicine, University of South Florida,
12901 Bruce B. Downs Blvd., Tampa, FL USA 33612

Firefighters and CO Exposure. Certain occupations, such as firefighters, have greater exposures to carbon monoxide. A nationwide registry of deaths among firefighters over an 11 year period showed fire suppression, which represents only about 1% of firefighters' professional time each year, accounted for 39% of deaths from coronary heart disease and was associated with a risk of death from coronary heart disease that was approximately 10 to 100 times higher than the risk associated with nonemergency duties (5). Kales and colleagues determined that the annual number of deaths from coronary heart disease was age-related with the 60+ age demographic having a 50% higher incidence of death in all firefighter duties (5). This group rationalized these data by stating that many firefighters lack adequate physical fitness, have underlying cardiovascular risk factors, and have coronary heart disease; all problems which may be compounded by career tenure. Firefighting is a high-hazard job, and the work is at times extremely physically demanding with the addition of heat stress. Thus physically inactive people or people with predisposed cardiovascular risk factors are at increased risk of heart attack during intense physical activity. Exercise stress tests are highly recommended to identify firefighters at high risk for on-duty cardiovascular events (6-5). The Duke Treadmill score, heart-rate recovery, functional capacity, chronotropic index, and presence or absence of ectopy are current diagnostic tools used in exercise stress testing (7). However, the typical exercise stress test does not include heat stress, which often occurs in fire suppression. Research on developing the proper test parameters for use in the selection of firefighters is currently underway. In addition to clinical predisposition, firefighters are routinely exposed to carbon monoxide and particulate matter in the air, and there is a highly variable risk of exposure to a broad array of other toxic chemicals generated from the smoke of burning materials (6-8). It has been reported that firefighters who are nonsmokers and who do not use self-contained breathing apparatuses correctly may have carboxyhemoglobin levels of up to 14% (9). Even when such apparatuses are used correctly, the carboxyhemoglobin level can reach 9.1% (10). The deleterious effects of CO on the cardiac muscle are described below. CO binds rapidly to hemoglobin (Hb), leading to the formation of carboxyhemoglobin (COHb). The affinity of hemoglobin for CO is 240 times its affinity for oxygen; therefore CO binding displaces oxygen from Hb and inhibits the transport, delivery, and utilization of oxygen. In the presence of COHb, the dissociation curve of the remaining oxygenated hemoglobin (HbO₂) shifts to the left, further decreasing the amount of oxygen released. Hemoglobin acquires a bright red color when converted to carboxyhaemoglobin, so a casualty of CO poisoning is described in textbooks as looking pink-cheeked and healthy. However, this "classic" cherry-red appearance is not always seen. In one study it was noted in only 2% of cases, thus care should be taken not

to overlook the diagnosis even if this color is not present (11). The amount of COHb formed depends on the duration of exposure to CO, the concentration of CO in the inspired air and alveolar ventilation. Levels of carbon monoxide bound in the blood can be determined by measuring carboxyhemoglobin. Accurate assessment of arterial oxygenation in patients with severe CO poisoning can be performed with a laboratory CO-oximetry. For clinical purposes, an automated spectrophotometer CO-oximeter device is recommended. Serious toxicity is often associated with carboxyhemoglobin levels above 25%, and the risk of fatality is high with levels over 70%. Still, no consistent dose response relationship has been found between carboxyhemoglobin levels and clinical effects. Carboxyhemoglobin levels should be used as guides to determine exposure levels because they do not reliably predict clinical course or short - or long - term outcome (12).

■ Genetic Predisposition

The lack of predictability of outcome based upon poisoning severity raises the possibility of individual susceptibility and that certain CO-poisoned patients may be genetically predisposed to poor outcomes. A recent randomized clinical trial compared the incidence of cognitive sequelae in apolipoprotein E4 (Apo E4) positive and negative patients that received HBO and NBO therapy 6 weeks following acute CO poisoning. In the brain, Apo E is involved in the distribution of cholesterol for membrane synthesis and neurite growth and repair. The Apo E4 allele is a risk factor for the development of Alzheimer's disease and predicts poor neurological outcomes following traumatic brain injury, stroke, and cardiac bypass surgery. The results of the study showed that Apo E4 negative patients treated with HBO had a significantly lower incidence of cognitive sequelae, while patients that possessed the apo E4 allele appeared to develop brain injury that was not mitigated by HBO therapy (13). The conclusion of the study suggests that since we are unaware of a patient's genotype at presentation to the hospital, all CO poisoned patients should receive HBO.

The mechanisms by which carbon monoxide produces toxic effects are not yet fully understood. Evidence has shown that in addition to hemoglobin, carbon monoxide binds to mitochondrial cytochrome oxidase (inhibiting cellular respiration), and myoglobin (decreasing its oxygen storage capacity). CO affects the mitochondrial respiratory enzyme chain that is responsible for effective tissue utilization of oxygen. CO does not bind to cytochrome oxidase with the same affinity as oxygen, so it likely requires significant intracellular hypoxia before binding. This binding interferes with aerobic metabolism and efficient adenosine triphosphate (ATP) synthesis. Cells respond by switching to anaerobic metabolism, causing anoxia, lactic acidosis, and eventual cell death (14). Even

though CO is toxic to the cytochromes, this mechanism plays a minor role in clinical CO poisoning, because the amount of CO required to poison cytochromes is 1000 times higher than the lethal dose.

Carbon monoxide poisoning is deleterious to cardiac muscle. CO binds to intracellular myoglobin in the myocardium and impairs the oxygen supply to the mitochondria. Exposure to high levels of CO greatly increases the risk of death from arrhythmias and heart attacks in patients with preexisting cardiac conditions. Chest pain occurs as a symptom of myocardial ischemia. Morphological changes have been observed in cardiac tissue following acute exposure to CO. Electron microscopy of left ventricular biopsies from a 25 year old woman with functional evidence of cardiac failure after acute CO poisoning showed ultra structural changes in the myocytes, large glycogen deposits, and swollen mitochondria (15). In a study by Henry and colleagues, 37% of patients with CO poisoning had myocardial injury and 38% had died at a median follow-up of 7.6 years. While the precise mechanism for the increase in mortality is not clear, cardiovascular death was much more common (44% vs 18%) among patients who initially sustained myocardial injury (16).

Recent investigations suggest other mechanisms of CO-mediated toxicity. One hypothesis is that CO-induced tissue hypoxia may be followed by reoxygenation injury to the CNS. Reoxygenation facilitates the production of reactive oxygen species and oxygen radicals, which in turn cause oxidative stress on cells (12). CO exposure causes endothelial cell and platelet release of nitric oxide including the oxygen free radical, peroxynitrite (17). CO exposure also causes an excitotoxic response in the brain by increasing the release of extracellular glutamate (18). In the brain, this causes further mitochondrial dysfunction, capillary leakage, leukocyte sequestration, and apoptosis (19). The end result is lipid peroxidation (degradation of unsaturated fatty acids), which causes delayed reversible demyelination of white matter in the central nervous system, and can lead to edema and focal areas of necrosis (20). Postmortem neuropathological examination of the CNS following acute exposure to CO showed hemorrhages of the white matter, multifocal necrosis, and myelin damage in several brain regions (21). In acute CO intoxication, disturbances in brain function generally arise in the recovery period and result in cognitive defects (especially affecting memory and learning) and movement disorders.

Tissue hypoxia is the major outcome of CO intoxication; therefore oxygen is the natural antidote. Normobaric oxygen (NBO) hastens the dissociation of carbon monoxide from hemoglobin by reducing its biological half-life from 5 hours to about 1 hour, which improves tissue oxygenation. Hyperbaric oxygen (HBO) is also used in the treatment of CO poisoning and increases CO dissociation to a greater extent than normal oxygen. HBO reduces the half-life of CO to 20 minutes and has demonstrated other

benefits in animal models (22). In rats, HBO prevented lipid peroxidation and leukocyte adherence to the brain microvascular endothelium while accelerating the regeneration of inactivated cytochrome oxidase (23). Results from another rat model of CO poisoning indicated that HBO₂ treatment after CO exposure prevented lymphocyte sensitization to myelin basic protein (MBP), secondary microglial activation, and impaired radial maze performance (24). A recent double-blind clinical trial demonstrated a 46% reduction in cognitive sequelae 6 weeks after CO poisoning in patients treated with HBO therapy compared with NBO (25). Although we do know the mechanism of action for HBO, possible mechanisms include reduced lipid peroxidation (24), reduced oxidative stress, preserved ATP activity, and anti-inflammation. The selection criteria for the use of HBO therapy in patients is still under debate, most researchers recommend HBO therapy at 2.5 to 3 ATA for 90 to 120 minutes for patients who are older than 36 years of age, present with syncope, loss of consciousness, seizure, focal neurological deficit or COHb levels >25% (26, 27).

References

- 1) Hampson NB. Trends in the incidence of carbon monoxide poisoning in the United States. *Am J Emerg Med* 2005;23:838-41.
- 2) Omaye ST. Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. *Toxicology* 2002;180:139-50.
- 3) Mott JA, Wolfe MI, Alverson CJ, Macdonald SC, Bailey CR, Ball LB, Moorman JE, Somers JH, Mannino DM, Redd SC. National vehicle emissions policies and practices and declining US carbon monoxide-related mortality. *Jama* 2002;288:988-95.
- 4) Roohi F, Kula RW, Mehta N. Twenty-nine years after carbon monoxide intoxication. *Clin Neurol Neurosurg* 2001;103:92-5.
- 5) Kales SN, Soteriades ES, Christophi CA, Christiani DC. Emergency Duties and Deaths from Heart Disease among Firefighters in the United States, 2007: 1207-1215.
- 6) Duenas-Laita A, Perez-Castrillon JL, Ruiz-Mambrilla M, Raymond LW, Barringer TA, Konen JC, Kales SN, Soteriades ES, Christiani DC. Heart Disease Deaths among Firefighters, 2007:2535-2537.
- 7) Kligfield P, Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing: beyond the ST segment. *Circulation* 2006;114:2070-82.
- 8) Rosenstock L, Olsen J. Firefighting and Death from Cardiovascular Causes, 2007:1261-1263.
- 9) Cone DC, MacMillan DS, Van Gelder C, Brown DJ, Weir SD, Bogucki S. Noninvasive fireground assessment of carboxyhemoglobin levels in firefighters. *Prehosp Emerg Care* 2005;9:8-13.
- 10) Stewart RD, Stewart RS, Stamm W, Seelen RP. Rapid

- estimation of carboxyhemoglobin level in fire fighters, 1976:390-392.
- 11) Brooks DE, Lin E, Ahktar J. What is cherry red, and who cares? *J Emerg Med* 2002;22:213-4.
 - 12) Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998;339:1603-8.
 - 13) Hopkins RO, Weaver LK, Valentine KJ, Mower C, Churchill S, Carlquist J. Apolipoprotein E Genotype and Response of Carbon Monoxide Poisoning to Hyperbaric Oxygen Treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2007.
 - 14) Alonso JR, Cardellach F, Lopez S, Casademont J, Miro O. Carbon monoxide specifically inhibits cytochrome c oxidase of human mitochondrial respiratory chain. *Pharmacol Toxicol* 2003;93:142-6.
 - 15) Tritapepe L, Macchiarelli G, Rocco M, Scopinaro F, Schillaci O, Martuscelli E, Motta PM. Functional and ultrastructural evidence of myocardial stunning after acute carbon monoxide poisoning. *Crit Care Med* 1998;26:797-801.
 - 16) Henry CR, Satran D, Lindgren B, Adkinson C, Nicholson CI, Henry TD. Myocardial Injury and Long-term Mortality Following Moderate to Severe Carbon Monoxide Poisoning, 2006:398-402.
 - 17) Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32:613-29.
 - 18) Lancelot E, Lecanu L, Revaud ML, Boulu RG, Plotkine M, Callebert J. Glutamate induces hydroxyl radical formation in vivo via activation of nitric oxide synthase in Sprague-Dawley rats. *Neurosci Lett* 1998;242:131-4.
 - 19) Lancelot E, Revaud ML, Boulu RG, Plotkine M, Callebert J. A microdialysis study investigating the mechanisms of hydroxyl radical formation in rat striatum exposed to glutamate. *Brain Res* 1998;809:294-6.
 - 20) Gorman D, Drewry A, Huang YL, Sames C. The clinical toxicology of carbon monoxide. *Toxicology* 2003;187:25-38.
 - 21) Lapresle J, Fardeau M. The central nervous system and carbon monoxide poisoning. II. Anatomical study of brain lesions following intoxication with carbon monoxide (22 cases). *Prog Brain Res* 1967;24:31-74.
 - 22) Tibbles PM, Perrotta PL. Treatment of carbon monoxide poisoning: a critical review of human outcome studies comparing normobaric oxygen with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1994;24:269-76.
 - 23) Atalay H, Aybek H, Koseoglu M, Demir S, Erbay H, Bolaman AZ, Avci A. The effects of amifostine and dexamethasone on brain tissue lipid peroxidation during oxygen treatment of carbon monoxide-poisoned rats. *Adv Ther* 2006;23:332-41.
 - 24) Thom SR, Bhopale VM, Fisher D. Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;213:152-9.
 - 25) Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, Orme JF, Jr, Thomas FO, Morris AH. Hyperbaric Oxygen for Acute Carbon Monoxide Poisoning, 2002:1057-1067.
 - 26) Weaver LK, Hopkins RO, Larson-Lohr V. Hyperbaric oxygen and carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1995;26:390-2.
 - 27) Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Carbon Monoxide Poisoning: Risk Factors for Cognitive Sequelae and the Role of Hyperbaric Oxygen, *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:491-497.

Quadro clinico della intossicazione acuta da CO

A. Pizzola, L. Caberti, G. Vezzani

AUSL Parma, P.O. Vaio-Fidenza

U.O. Anestesia-Rianimazione, Terapia Iperbarica e Antalgica

SUMMARY

Carbon monoxide (CO) is a colourless, odourless tasteless and non-irritating gas, whose presence is virtually impossible to detect in a room. It forms from incomplete combustion of carbon-containing compounds – mainly hydrocarbons – when there is reduced availability of oxygen during combustion. Therefore, it forms from cookers, fireplaces, braziers, stoves, heating systems, fires in general, tobacco smoke. Endogenous CO comes from haemoglobin catabolism, from the metabolism of methylene chloride (dichloromethane), a component of solvents and deriving from colon neoplasia.

CO toxicity results from the combination of tissue hypoxia and direct damage at cell level: in fact it binds to haemoglobin, for which it has much higher affinity than for oxygen and for other proteins with haem group, thus affecting its function.

Carboxyhaemoglobin levels in blood of non-smokers range from 1 to 3% and up to 4-5% in urban areas; while in smokers such levels often reach 10 and even 15%.

The symptomatology most of all affects the CNS and the heart, organs which are very sensitive to hypoxia. Symptoms can be moderate: tachycardia, tachypnea, headache, vertigo, muscle weakness, nausea and vomiting, or severe: cardiac angina, cardiac arrhythmias, acute myocardial infarction, drowsiness, stuporous state, coma, respiratory depression, arterial hypotension.

Especially in the least severe form, making a diagnosis can be difficult because of the vague non-specific symptoms similar to those of the flu syndrome. An increase in diagnostic error occurrence can be caused by the time of the year, that is the cold season, which is the time when both exogenous source CO-poisonings and cold syndromes are most frequent. To make a diagnosis, therefore, it is important to suspect the pathology and to draw a blood sample - even venous blood - in order to assess the carboxyhaemoglobin percentage.

■ Introduzione

Il monossido di carbonio (o ossido di Carbonio o ossido Carbonico) scoperto da Priestley nel 1799, ha formula chimica CO.

È un gas più leggero dell'aria, incolore, inodore, insapore, non irritante, per cui non è praticamente possibile rilevarne la presenza in un ambiente.

La concentrazione nell'atmosfera è usualmente inferiore allo 0,001% ed è maggiore nelle aree urbane rispetto alle zone rurali. Se è presente nella concentrazione dello 0,2% nell'aria, si ha perdita di coscienza entro 30 minuti e morte in 3 ore.

■ Fonti di monossido di carbonio

Il monossido di carbonio si forma durante la combustione incompleta, cioè in carenza di aria (ovvero in carenza di ossigeno) di composti del carbonio, specialmente idrocarburi. Perché la combustione sia completa è necessario che l'aria contenga ossigeno in quantità sufficiente a trasformare tutto l'idrogeno in acqua e tutto il carbonio in biossido di carbonio (CO₂) se non è così si hanno sostanze incombuste o parzialmente ossidate, come il CO. Tuttavia

Indirizzo per la richiesta di estratti:

G. Vezzani

Ospedale di Vaio-Fidenza ASL Parma

Servizio di Anestesia,

Rianimazione e Terapia Iperbarica

Via Don E. Tincati, 5 - 43036 Fidenza (Pr), Italy

occorre dire che anche quando la quantità di ossigeno è teoricamente sufficiente, le reazioni non procedono fino al completamento e nel gas proveniente dalla combustione si trova tra l'altro del CO. Quindi il monossido di carbonio si può formare nei fornelli, caminetti, bracieri, forni, stufe, caldaie, centrali termiche, fumi delle bocche vulcaniche, fumi legati ad incendi boschivi o di altro genere, nella combustione della benzina delle automobili (il gas di scarico di un'automobile può contenere dal 2% al 6% di CO) (1). Dalla esposizione accidentale o intenzionale a tali fonti di monossido di carbonio, ne deriva una intossicazione.

I valori di carbossiemoglobina nel sangue di soggetti non fumatori variano dall'1 al 3% e anche fino al 4% della emoglobina totale nei centri urbani. Invece nei fumatori, poiché anche il fumo di tabacco è una fonte di CO, tale valore raggiunge spesso il 10% e fino anche il 15% (2).

Il CO proveniente da tali fonti è un CO "esogeno" che viene assorbito attraverso il respiro, ovvero i polmoni.

Una fonte di CO considerata "endogena" e spesso trascurata è il cloruro di metilene, un comune componente di solventi e sostanze decapanti, cioè sostanze che servono per pulire superfici metalliche, per sgrassarle e renderle pronte ad esempio ad essere verniciate. Questa sostanza è facilmente assorbita attraverso la pelle e come vapore attraverso i polmoni e tramite il circolo giunge al fegato dove il suo metabolismo produce monossido di carbonio (3).

La produzione "endogena" di CO deriva dal catabolismo dell'emoglobina. Inoltre il monossido di carbonio può derivare da neoplasie del colon.

■ Fisiopatologia

Il monossido di carbonio è facilmente assorbito attraverso i polmoni. La quantità di gas assorbita dipende dalla ventilazione/minuto, dalla durata di esposizione e dalla concentrazione relativa del CO e dell'ossigeno nell'ambiente (4).

Il CO è principalmente eliminato dai polmoni immodificato, meno dell'1% è ossidato a CO₂. La maggior parte del CO è legato alle proteine: emoglobina, mioglobina, citocromi (citocromi P450, citocromo-c-ossidasi) (5) e meno dell'1% del gas assorbito è presente fisicamente disciolto in soluzione.

La tossicità del monossido di carbonio sembra risultare da una combinazione di ipossia tissutale e da un danno diretto mediato da esso a livello cellulare. Il CO compete con l'ossigeno per il legame alla emoglobina: l'affinità dell'emoglobina per il CO è da 200 a 250 volte maggiore della sua affinità per l'ossigeno (6). Il legame causa inoltre uno spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina e una sua alterazione verso una forma a iperbole. Queste alterazioni risultano in una compromissione del rilascio di ossigeno a livello tissutale e in una

ipossia cellulare (7). Il solo legame del CO alla emoglobina non rende conto di tutte le conseguenze fisiopatologiche osservate. La piccola parte di CO fisicamente disciolto nel plasma ha un ruolo importante.

Abbiamo altri meccanismi di tossicità mediata dal CO. Una ipotesi è che a livello del sistema nervoso centrale l'ipossia tissutale indotta dal CO possa essere seguita da un danno da riossigenazione (danno da ischemia/riperfusione). La iperossigenazione facilita la produzione di Partially Reduced Oxygen Species (PROS) che possono ossidare proteine essenziali e acidi nucleici, dando origine ad un tipico danno da riperfusione (8). Inoltre l'esposizione al CO causa una perossidazione lipidica (degradazione di acidi grassi insaturi) che porta ad una demielinizzazione reversibile dei lipidi del S.N.C. (9). L'esposizione al CO crea inoltre uno stress ossidativo nelle cellule con produzione di radicali dell'ossigeno che risultano dalla conversione della xantina deidrogenasi in xantina ossidasi, la quale media la produzione di RLO (Radicali Liberi dell'Ossigeno) (10).

L'esposizione al monossido di carbonio ha un effetto dannoso in modo particolare nelle donne gravide, a causa della grande sensibilità del feto ai pericolosi effetti del gas. Nel feto i livelli finali di HbCO possono superare in modo significativo i livelli della madre (11); l'esagerato spostamento a sinistra della carbossiemoglobina fetale rende l'ipossia tissutale più severa (12). Sebbene la teratogenicità del CO sia controversa, il rischio di danno fetale sembra essere aumentato dal monossido di carbonio (13, 14, 15).

■ Sintomi e segni clinici

I sintomi non sono specifici e possono suggerire un ampio range di possibilità diagnostiche. I segni e sintomi di una esposizione non letale al monossido di carbonio possono mimare quelli di una malattia virale non specifica. Questo, considerato anche che il periodo delle intossicazioni esogene da CO, cioè il periodo freddo, coincide con quello delle patologie respiratorie, fa comprendere come spesso la diagnosi di intossicazione da CO non sia diagnosticata (16).

Organi ad elevata richiesta energetica sono il sistema nervoso centrale e il miocardio, per cui essi sono molto sensibili al danno ipossico.

Come sintomatologia abbiamo spesso tachicardia, cardiopalmo e tachipnea, che sono meccanismi compensativi per l'ipossia cellulare. È poi frequentemente presente cefalea, vertigine, debolezza muscolare. Sono frequenti anche sintomi gastroenterici: nausea, vomito, dolore addominale. La sintomatologia neurologica può poi presentarsi come difficoltà di concentrazione o confusione mentale; possono esserci anche disturbi del comportamento (tipo intossicazione etilica) o nei casi più gravi stato saporoso o coma. La sintomatologia può manifestarsi anche come pre-sincope, sincope o convulsioni, che possono derivare dalla ipossia cellulare e vasodilatazione cerebrale che può anche portare ad edema cerebrale. A livello cardiaco il paziente intossi-

cato può presentare aritmie, angina (dolore toracico) o infarto acuto del miocardio. Altra possibile manifestazione clinica è la dispnea e l'edema polmonare. Questa sintomatologia può derivare da aumentata gittata cardiaca dovuta alla ipossia cellulare, al legame del CO alla mioglobina e al diminuito rilascio di ossigeno.

In pazienti con preesistenti patologie respiratorie e cardiache, possiamo avere un peggioramento dei sintomi già presenti, per la compromissione del rilascio di ossigeno. Raramente si ha un colorito rosso ciliegia delle labbra e della cute, cianosi o emorragie retiniche (17-24). Quindi, in pratica, nel soggetto intossicato la sintomatologia può essere modesta o grave.

Nelle forme meno gravi e nelle fasi iniziali possiamo avere una sintomatologia aspecifica: astenia, cefalea, nausea, vomito. Mentre nelle forme gravi si può arrivare dallo stato stuporoso fino al coma, alla depressione respiratoria e alla ipotensione.

Si possono definire delle classi di gravità:

1	Paziente asintomatico
2	Paziente con cefalea, vertigini, nausea, vomito
3	Paziente con: confusione mentale, lentezza di ideazione, visione offuscata, debolezza, atassia, anomalie comportamentali, respiro superficiale, dispnea, tachipnea, tachicardia
4	Paziente con: sopore, ottundimento del sensorio, pregressa perdita di coscienza, stato di coma, convulsioni, sincope, disorientamento, alterazioni alla TAC encefalica o alla RMN, ipotensione, dolore toracico, palpitazioni, aritmie, segni di ischemia all'ECG, edema polmonare, acidosi metabolica scompensata, rabdomiolisi, bolle cutanee

È importante considerare che in molti casi i livelli di carbossiemoglobina non sono ben correlabili alla gravità dei sintomi.

La durata dell'esposizione sembra essere un importante fattore connesso alla tossicità. Il permanere in un ambiente contenente monossido di carbonio per un'ora o più ore può incrementare la morbilità. Se non è presente nel plasma del CO disciolto, i sintomi possono essere minimi anche con livelli estremamente alti di carbossiemoglobina, come mostrato da esperimenti negli animali. Perciò la decisione se somministrare ossigenoterapia iperbarica non può essere fatta solo sulla base dei livelli di carbossiemoglobina (18, 26).

■ Complicanze

Le complicanze più importanti possono essere le seguenti:

- Neurologiche:

- immediate: coma postanossico
- tardive: sindrome post-intervallare
- Cardiache: aritmie, infarto miocardio acuto
- Respiratorie: edema polmonare, emottisi
- Visive: diminuzione acuità visiva, scotomi, emorragie retiniche
- Cutanee: necrosi delle ghiandole sudoripare
Sindrome post-intervallare (sindrome neuropsichiatrica ritardata).

Molti pazienti con avvelenamento da monossido di carbonio non hanno segni acuti di compromissione cerebrale. È stata però descritta una comparsa ritardata di sintomi neuropsichiatrici, dopo una apparente ripresa dall'intossicazione acuta, in un periodo che va da 3 a 240 giorni dopo l'evento. Questa eventualità, descritta come sindrome post-intervallare, viene ritenuto che possa verificarsi nel 10-30% delle vittime, ma l'incidenza riportata varia ampiamente (27-29).

Sono stati descritti sintomi come cambiamenti cognitivi e della personalità, parkinsonismo, incontinenza, demenza e psicosi.

Nessun risultato clinico di laboratorio predice quali pazienti sono a rischio per questa complicanza, ma l'età avanzata sembra essere un fattore di rischio (29, 30).

Nelle persone colpite, dal 50 al 75% dei casi si ha ricovero ospedaliero entro un anno (29).

Differenti anomalie sono state mostrate dalla tomografia computerizzata, dalle immagini di risonanza magnetica nucleare e dalla SPECT. Le aree più comunemente implicate comprendono il globo pallido e la sostanza bianca profonda (29, 31, 32).

I meccanismi che stanno alla base di questa sindrome non sono certi, ma l'ipossia da sola non è sufficiente a spiegare le manifestazioni cliniche osservate. Possono avere un ruolo anche il danno da riperfusion post-ischemia, così come gli effetti del monossido di carbonio sull'endotelio vascolare e la lipoperossidazione dei lipidi cerebrali mediata dai radicali liberi dell'ossigeno (33). Inoltre, anche l'ossido nitrico liberato dalle piastrine al momento dell'esposizione al CO è stato correlato al danno del S.N.C. (34).

■ Diagnosi

Poiché l'intossicazione da monossido di carbonio non ha segni o sintomi patognomonici, per fare diagnosi è essenziale il sospettare la patologia, soprattutto da parte dei sanitari del Pronto Soccorso e gli specialisti in Medicina d'Emergenza.

La misura dei livelli di CO da sola può essere insufficiente per escludere la diagnosi, ma nella maggioranza dei casi, aumentati livelli di carbossiemoglobina saranno diagnostici. I livelli sierici di carbossiemoglobina possono essere già diminuiti in modo sostanziale al momento della presentazione al dipartimento di emergenza. Perciò, valori

elevati di CO nell'aria ambiente a cui è stato esposto il paziente, possono aiutare per la diagnosi: questa rilevazione può essere fatta dai Vigili del Fuoco e dovrebbe essere consigliata. Il sangue ottenuto sulla scena dell'intossicazione da parte dei sanitari, può essere utile per confermare la diagnosi. Campioni di sangue venoso sono adeguati per misurare la carbossiemoglobina (35), sebbene campioni arteriosi tengono meglio conto della determinazione aggiuntiva di una coesistente acidosi. La pulsossimetria tradizionale non riesce a distinguere la carbossiemoglobina dalla ossiemoglobina (36, 37), occorre una valutazione spettrofotometrica.

Quindi per fare diagnosi occorre considerare:

- sintomi clinici
- anamnesi
- valori di HbCO

Per aiutarsi nel far diagnosi tenere presente:

- stagionalità
- presenza di possibili fonti di CO
- contemporanea presenza di sintomi in più persone
- insorgenza dei sintomi in un soggetto precedentemente in stato di benessere

Diagnosi differenziale:

- sindromi da raffreddamento
- disturbi gastroenterici specifici
- patologie neurologiche organiche
- accidenti cerebro e cardio-vascolari
- cefalee
- sindromi vertiginose (16)

L'errore diagnostico avviene più frequentemente con le seguenti patologie:

- Intossicazioni alimentari
- Patologie psichiatriche
- Patologie cardiache (con angina o sincope quali sintomi di presentazione)
- Intossicazione alcolica
- Intossicazione acuta da solventi
- Cefalea, emicrania
- Patologie ischemiche cerebrali
- Emorragia cerebrale
- Tumori cerebrali (convulsioni)

Nella nostra esperienza l'errore più frequente si ha nei confronti della sindrome influenzale (38).

Quando la diagnosi di intossicazione da CO è stata fatta, dovrebbe essere eseguito un esame neurologico dettagliato e un test neuropsicologico, per documentare anomalie neurologiche e neuropsichiatriche, che possono essere sottili. Una TAC encefalo non è utile per fare diagnosi di intossicazione da CO, ma può essere impiegata per escludere altre condizioni che possono risultare in cambiamenti dello stato mentale o perdita di coscienza

in pazienti che si presentano presso un Reparto di Terapia Intensiva (39).

■ Bibliografia

- 1) Meredith T, Vale A. Carbon monoxide poisoning. *BMJ* 1988;296:77-9.
- 2) Hee J, Callais F, Momas I, et al. Smokers' behaviour and exposure according to cigarette yield and smoking experience. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;52:195-203.
- 3) Stewart RD, Hake CL. Paint-remover hazard. *JAMA* 1976;235:398-401.
- 4) Forbes WH, Sargent F, Roughton FJW. Rate of carbon monoxide uptake by normal men. *Am J Physiol* 1945;143:594-608.
- 5) Coburn RF, Forman HJ. Carbon monoxide toxicity. In: Farhi LE, Tenney SM, eds. *Handbook of physiology. Section 3. The respiratory system. Vol. 4. Gas exchange.* Bethesda, Md.: American Physiological Society, 1987:439-56.
- 6) Rodkey FL, O'Neal JD, Collison HA, Uddin DE. Relative affinity of hemoglobin S and hemoglobin A for carbon monoxide and oxygen. *Clin Chem* 1974;20:83-4.
- 7) Roughton FJW, Darling RC. The effect of carbon monoxide on oxyhemoglobin dissociation curve. *Am J Physiol* 1944;141:17-31.
- 8) Zhang J, Piantadosi CA. Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in the rat brain. *J Clin Invest* 1992;90:1193-9.
- 9) Thom SR. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol* 1990;68:997-1003.
- 10) Thom SR. Dehydrogenase conversion to oxydase and lipid peroxidation in brain after carbon monoxide poisoning. *J Appl Physiol* 1992;73:1584-9.
- 11) Longo LD, Hill EP. Carbon monoxide uptake and elimination in fetal and maternal sheep. *Am J Physiol* 1977;232:H324-H330.
- 12) Farrow JR, Davis GJ, Roy TM, McCloud LC, Nichols GR II. Fetal death due to nonlethal maternal carbon monoxide poisoning. *J Forensic Sci* 1990;35:1448-52.
- 13) Norman CA, Halton DM. Is carbon monoxide a workplace teratogen? A review and evaluation of the literature. *Ann Occup Hyg* 1990;34:335-47.
- 14) Ginsberg MD, Myers RE. Fetal brain injury after maternal carbon monoxide intoxication: clinical and neuropathologic aspects. *Neurology* 1976;26:15-23.
- 15) Robkin MA. Carbon monoxide and the embryo. *Int J Dev Biol* 1997;41:283-9.
- 16) Kales SN. Carbon monoxide intoxication. *Am Fam Physician* 1993;48:1100-4.
- 17) Ely EW, Moorehead B, Haponik EF. Warehouse

- workers' headache: emergency evaluation and management of 30 patients with carbon monoxide poisoning. *Am J Med* 1995;98:145-55.
- 18) Myers RAM, Snyder SK, Emhoff TA. Subacute sequelae of carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1985;14:1163-7.
 - 19) Burney RE, Wu SC, Nemiroff MJ. Mass carbon monoxide poisoning: clinical effects and results of treatment in 184 victims. *Ann Emerg Med* 1982;11:394-9.
 - 20) Turino G. Effect of carbon monoxide on the cardiorespiratory system: carbon monoxide toxicity, physiology and biochemistry. *Circulation* 1981;63:253A-259A.
 - 21) Becker LC, Haak ED Jr. Augmentation of myocardial ischemia by low level carbon monoxide exposure in dogs. *Arch Environ Health* 1979;34:274-9.
 - 22) DeBias DA, Banerjee CM, Birkhead NC, Greene CH, Scott SD, Harrer WV. Effects of carbon monoxide inhalation on ventricular fibrillation. *Arch Environ Health* 1976;31:42-6.
 - 23) William J, Lewis RW II, Kealey GP. Carbon monoxide poisoning and myocardial ischemia in patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 1992;13:210-3.
 - 24) Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32:613-29.
 - 25) Bogusz M, Cholewa L, Pach J, Mlodkowska K. A comparison of two types of acute carbon monoxide poisoning. *Arch Toxicol* 1975;33:141-9.
 - 26) Norkool DM, Kirkpatrick JN. Treatment of acute carbon monoxide poisoning with hyperbaric oxygen: a review of 115 cases. *Ann Emerg Med* 1985;14:1168-71.
 - 27) Hart IK, Kennedy PGE, Adams JH, Cunningham NE. Neurological manifestation of carbon monoxide poisoning. *Postgrad Med J* 1988;64:213-6.
 - 28) Sawa GM, Watson CPM, Terbrugge K, Chin M. Delayed encephalopathy following carbon monoxide intoxication. *Can J Neurol Sci* 1981;8:77-9.
 - 29) Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1983;40:433-5.
 - 30) Min SK. A brain syndrome associated with delayed neuropsychiatric sequelae following acute carbon monoxide intoxication. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73:80-6.
 - 31) Zagami AS, Lethlean AK, Mellick R. Delayed neurological deterioration following carbon monoxide poisoning: MRI findings. *J Neurol* 1993;240:113-6.
 - 32) Seger D, Welch L. Carbon monoxide controversies: neuropsychologic testing, mechanism of toxicity, and hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1994;24:242-8.
 - 33) Thom SR. Leukocytes in carbon monoxide-mediated brain oxidative injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;123:234-47.
 - 34) Ischiropoulos H, Beers MF, Ohnishi ST, Fisher D, Garner SE, Thom SR. Nitric oxide production and perivascular nitration in brain after carbon monoxide poisoning in the rat. *J Clin Invest* 1996;97:2260-7.
 - 35) Touger M, Gallagher EJ, Tyrrel J. Relationship between venous and arterial carboxyhemoglobin levels in patients with suspected carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1995;25:481-3.
 - 36) Vegfors M, Lennmarker C. Carboxyhemoglobinemia and pulse oximetry. *Br J Anaesth* 1991;66:625-6.
 - 37) Buckley RG, Aks SE, Eshom JI, Rydman R, Schaidler J, Shayne P. the pulse oximetry gap in carbon monoxide intoxication. *Ann Emerg Med* 1994;24:252-5.
 - 38) Barret L, Danel V, Faure J. Carbon monoxide poisoning, a diagnosis frequently overlooked. *Clin Toxicol* 1985;23:309-313.
 - 39) Messiers LD, Myers RAM. A neuropsychological screening battery for emergency assessment of carbon-monoxide-poisoned patients. *J Clin Psychol* 1991;47:675-84.

Perché trattare la intossicazione acuta da CO con ossigeno iperbarico?

G. Vezzani

AUSL Parma, P.O. Vaio-Fidenza

U.O. Anestesia-Rianimazione, Terapia Iperbarica e Antalgica

SUMMARY

Summary: followed the evolution of the physiopathology caused by CO intoxication, is highlighted the increased in speed of CO detoxification from the hemoglobin, with an increase in the pressure of the oxygen administered. It is stressed the Hyperbaric oxygen (HBO) action on the cytochrome a-a3 oxydase and the speedup of the CO detachment, therefore reference is made to the CO action on the leucocytes bond. To conclude is outlined the action of HBO as an intracellular signal transducer.

Nel 1860 C. Bernard dimostrò per primo, alla Università della Sorbona a Parigi, che CO determina la morte per "asfissia", in quanto il gas si combina chimicamente con l'emoglobina inibendo il trasporto dell'ossigeno. Alla fine dell'800 J.S. Haldane propose di portare nelle miniere di carbone dei canarini la cui caduta a terra avrebbe segnalato tempestivamente la presenza di CO, vista la piccola mole degli uccelli e un circolo estremamente ipercinetico rispetto agli umani. Verso il 1920 O. Warburg in Germania dimostrò che CO bloccava la respirazione cellulare in modo reversibile e che il bersaglio del CO corrispondeva al picco di assorbimento della luce alla stessa lunghezza d'onda del Citocromo C ossidasi. Nel 1940 si scoprì che il composto CO-Emoglobina (COHb) spostava la curva di dissociazione della stessa verso sinistra. Nel 1950 fu scoperta la vasta famiglia dei Citocromi P₄₅₀ (circa 650 nella specie umana), con picco di assorbimento del CO a

Indirizzo per la richiesta di estratti:

G. Vezzani

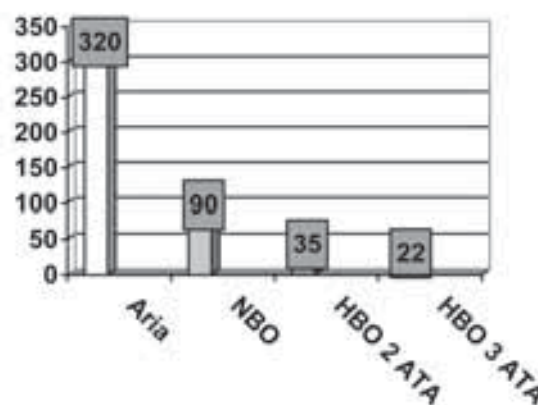
Ospedale di Vaio-Fidenza ASL Parma

Servizio di Anestesia,

Rianimazione e Terapia Iperbarica

Via Don E. Tincati, 5 - 43036 Fidenza (Pr), Italy

Tabella 1.



NBO = ossigeno normobarico. **HBO 2 ATA** = Ossigeno Iperbarico a 2 Atmosfere Assolute. **HBO 3 ATA** = Ossigeno Iperbarico a 3 Atmosfere Assolute.

450 nanometri nel campo UV. Nello stesso periodo (1) si scoprì che dal catabolismo dell'Eme si produceva CO endogeno. In questi anni fu proposto per la prima volta (2) l'impiego della OTI nell'intossicazione acuta da CO in quanto fu dimostrato un incremento della velocità di eliminazione del tossico somministrando ossigeno in camera iperbarica.

Respirando aria il tempo di dimezzamento di COHb è di 320' che si riduce a 90' respirando ossigeno normobarico, a 35 minuti respirando ossigeno a 2 ATA e 22' minuti respirando ossigeno a 3 ATA.

Fondamentale fu la scoperta di Coburn (3) che dimostrò in vivo che CO lega la mioglobina sia scheletrica che cardiaca in proporzione al rapporto intracellulare CO/O₂, tuttavia già alla fine dell'800 Haldane aveva stabilito che in condizioni di "steady-state" il rapporto COHb e OHb era M volte il rapporto fra la pressione parziale di CO e

O_2 , dove M è una costante che per la emoglobina umana è calcolata a circa 200, in altri termini, CO ha un'affinità 200 volte superiore a O_2 per Hb.

La presenza di ipossia tissutale produce numerosi effetti cellulari, favorendo l'uptake intracellulare di CO, rallentando per quanto detto sopra, la dismissione di CO. Il dato fondamentale è che il bersaglio preferito di CO è il ferro ferroso (Fe^{2+}) di qualunque emoproteina intra ed extravascolare e che l'ipossia indotta dal CO favorisce ulteriormente il legame di CO al Fe^{2+} e incrementa il contenuto intracellulare di Fe^{2+} . Nella tabella 2 sono elencate le proteine portatrici di Fe^{2+} più comuni, ed alcuni effetti endocellulari.

Dunque una "prima linea" per contrastare l'azione tossica del CO mediante OTI è la riduzione dei tempi di dimezzamento della COHb.

Per quanto da tempo "sospettato", solo con il lavoro di Brown e Piantadosi (4) nel 1990 si dimostrò in vivo che CO era in grado di legare il Citocromo *a-a₃*, in cellule cerebrali con normale circolazione di emoglobina, inibendo la normale funzione respiratoria mitocondriale, e che l'esposizione all'ossigeno iperbarico a 3 ATA era in grado di accelerare il distacco di CO. Se inoltre si accetta il concetto che la intossicazione acuta da CO sia un fenomeno di ischemia-riperfusion, al momento del distacco di CO nella fase di riossigenazione, vi sarà un forte incremento della generazione di specie radicaliche dell'ossigeno, in specie perossido di idrogeno, in quanto la funzione del citocromoossidasi mitocondriale riprende lentamente anche dopo il ripristino di una normale PO_2 intracellulare. Tutto questo sembra essere vero se si somministra ossigeno normobarico, ma non accade se si somministra ossigeno iperbarico, come si dirà più avanti.

In effetti si può vedere in questo caso un'azione dell'ossigeno iperbarico come una "seconda linea d'azione", dopo l'azione sui tempi di dimezzamento di COHb.

Fino al 1990 l'azione dell'ossigeno iperbarico era confinata all'incremento della velocità di liberazione del Fe^{2+} dal CO, ma con due lavori successivi nel marzo e settembre dello stesso anno, S. Thom apriva un modo completamente nuovo di vedere l'azione dell'ossigeno iperbarico. Infatti nel lavoro pubblicato in marzo (5), si documentava nell'omogenato cerebrale di ratto intossicato da CO, un forte incremento della lipoperossidazione cellulare mediante la metodica dei dieni coniugati e dell'acido tiobarbiturico, nel successivo lavoro del settembre (6), si documentava l'inibizione della lipoperossidazione da parte dell'ossigeno massima a 3 ATA, modesta a 2 ATA, e nulla a 1 ATA (quanto è efficace l'ossigeno normobarico nella intossicazione acuta da CO?). Il meccanismo della lipoperossidazione fu chiarito con due lavori pubblicati nel 1993 (7-8). Nel primo si documentava la capacità di CO di attivare i polimorfonucleati neutrofili (PMN) del circolo cerebrale e da questi prendeva avvio il danno endoteliale, vero punto nodale per tutta la successiva fisiopatologia e clinica dell'intossicazione acuta da CO. Nel se-

Tabella 2.

-
- Emoglobina
 - Mioglobina
 - Citocromo-ossidasi
 - Citocromo P-450
 - Catalasi
 - Perossidasi
 - Guanilato ciclasi
 - Il legame con le emoproteine è causa di stress ossidativo e nitrosativo e può determinare morte cellulare sia per necrosi ed apoptosi
-

condo lavoro si documentava il ruolo fondamentale delle β_2 -Integrine quali molecole (non uniche) dell'adesività PMN-Endotelio e l'inibizione funzionale di tali molecole da parte dell'ossigeno iperbarico, portando alla luce il complesso rapporto tuttora non ben compreso fra Guanilato Ciclasi, sintesi di Monossido di Azoto, Monossido di carbonio e Ossigeno iperbarico. Ma nel 1996 si delineava completamente il nuovo concetto relativo all'azione dell'ossigeno iperbarico nell'intossicazione acuta da CO, poiché Thom dimostrava che il pretrattamento con OTI preveniva il danno cerebrale da CO, perfino se il pretrattamento era fatto 24 ore prima dell'intossicazione (9). I molteplici lavori di Thom e collaboratori hanno permesso di formulare il concetto di "terza linea" d'azione dell'ossigeno iperbarico, chiarendo inoltre un modello generale d'azione della ossigeno-terapia iperbarica applicabile a situazioni cliniche molto lontane fra loro apparentemente (Malattia da Decompressione, fenomeno di Ischemia-Riperfusion propriamente detto, effetto endotelio protettivo dell'ossigeno iperbarico nelle sepsi, ecc.) ma nelle quali l'endotelio sembra essere il bersaglio primo e preferito.

Attualmente ci si pone il problema delle possibilità che l'ossigeno somministrato a pressioni più elevate di quella atmosferica abbia anche effetti come "trasduttore" di segnale intracellulare (10-11), non è ovviamente un concetto nuovo che il variare delle pressioni di ossigeno tissutale possa fungere da induttore della sintesi di enzimi antiossidanti, o modulare l'espressione di citochine o indurre la chiusura del dotto di Botallo dopo la nascita (12), si intravede quindi il campo di studi prossimo: vale a dire una "quarta linea" d'azione dell'ossigeno iperbarico tutta incentrata sugli effetti endocellulari dell'ossigeno somministrato ad alta pressione.

■ Il significato della percentuale di carbomonossiemoglobinemia (COHb)

Il CO inalato attraversa rapidamente la membrana alveolo-capillare ed entra nello spazio intravascolare dove si lega primariamente all'emoglobina e la maggior parte ri-

mane nei globuli rossi, e quindi inizia una fase di equilibrio soprattutto verso mioglobina e l'eme di proteine enzimatiche, al raggiungimento del punto di equilibrio 80% di CO è nello spazio vascolare e il 20% nello spazio extravascolare. In aggiunta vi è la produzione endogena di CO che nell'adulto sano è di circa 12 mL/die, una parte è ossidata nei mitocondri a CO₂, una parte si lega all'eme di proteine enzimatiche e una parte entra nel sangue ed è eliminata per via respiratoria. Se dopo l'avvelenamento viene somministrato O₂, la PO₂ nel comparto vascolare aumenta più rapidamente che non nel comparto extravascolare, e quindi l'insieme del CO del comparto vascolare viene eliminato più rapidamente rispetto al comparto extravascolare, questa è in genere la situazione clinica che si presenta all'osservazione nei centri iperbarici o anche nei Pronto soccorso se il paziente ha inalato ossigeno durante il trasporto, vale a dire una percentuale di COHb piuttosto bassa, ma sicuramente un ammontare di CO ancora elevato nel comparto extravascolare.

Per capire quanto ingannevole possa essere la percentuale di COHb quale segno di gravità dell'intossicazione si rammenta che il movimento di CO attraverso la membrana alveolo-capillare è regolato dall'equazione di Coburn-Foster-Kane e dipende da:

- pressione parziale di CO e O₂ nella miscela inspirata
- il contenuto dei due gas nel sangue
- diffusibilità alveolo-capillare di CO
- ventilazione alveolare
- durata dell'esposizione
- perfusione polmonare

Proprio la presenza di tutte queste variabili e non solo la quantità di ossigeno inspirato quindi, rende la percentuale di HbCO un dato non attendibile per valutare la gravità clinica dell'intossicazione acuta da CO.

Di seguito sono riportati gli abstract dei lavori prospettici randomizzati finora effettuati.

■ Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication

JC Raphael, D Elkharrat, MC Jars-Guinestre, C Chastang, V Chasles, JB Vercken, and P Gajdos

Lancet, Aug 1989; 2: 414-9. Clinical trial

The value of hyperbaric oxygen in the treatment of acute carbon monoxide intoxication was assessed in 629 adults who had been poisoned at home in the 12 h before admission to hospital. In patients without initial impairment of consciousness (group A) the effect of 6 h of normobaric oxygen (NBO) (group A0, n = 170) was compared with that of 2 h of hyperbaric oxygen (HBO) at 2 atmospheres absolute (ATA) plus 4 h NBO (group A1, n = 173). At the 1 month follow-up 66% of A0 and 68% of A1 patients had recovered. In patients with initial impairment of consciousness the effect of one session of HBO (group

B1, n = 145) was compared with that of two sessions (group B2, n = 141); all group B patients also received 4 h of NBO. At 1 month of follow-up 54% group B1 and 52% group B2 patients had recovered. The 7 patients left with neuropsychiatric sequelae (3 B1, 4 B2) and the 4 who died (2 B1, 2 B2) had all presented with coma. HBO was not useful in patients who did not lose consciousness during carbon monoxide intoxication, irrespective of their carboxyhaemoglobin level, nor were two sessions of HBO in patients who sustained only a brief loss of consciousness. The prognosis is poorest for those presenting with coma; the trial needs to be pursued in this group of patients until the power of the study is sufficient to demonstrate the value or otherwise of HBO.

Considerazioni: questo lavoro ha il merito di essere stato il primo trial prospettico randomizzato, ma presenta criticità sui criteri di ammissione, pressioni di trattamento troppo basse, 2 ATA, trattamenti iperbarici effettuati anche dopo 12 ore, criteri di valutazione dell'outcome piuttosto inconsistenti.

■ Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen

SR Thom, RL Taber, II Mendiguren, JM Clark, KR Hardy, and AB Fisher

Ann Emerg Med, Apr 1995; 25: 474-80. Clinical trial

STUDY OBJECTIVE: Carbon monoxide (CO) poisoning is a major clinical problem. The risk of morbidity and the most effective treatment have not been clearly established. We measured the incidence of delayed neurologic sequelae (DNS) in a group of patients acutely poisoned with CO and tested the null hypothesis that the incidence would not be affected by treatment with hyperbaric oxygen (HBO). **DESIGN:** We conducted a prospective, randomized study in patients with mild to moderate CO poisoning who presented within 6 hours. Patients had no history of loss of consciousness or cardiac instability. **INTERVENTIONS:** The incidence of DNS was compared between groups treated with ambient pressure 100% oxygen or HBO (2.8 ATA for 30 minutes followed by 2.0 ATA oxygen for 90 minutes). DNS were defined as development of new symptoms after oxygen treatment plus deterioration on one or more subtests of a standardized neuropsychologic screening battery. **RESULTS:** In 7 of 30 patients (23%), DNS developed after treatment with ambient-pressure oxygen, whereas no sequelae developed in 30 patients after HBO treatment (P < .05). DNS occurred 6 +/- 1 (mean +/- SE) days after poisoning and persisted 41 +/- 8 days. At follow-up 4 weeks after poisoning, patients who had been treated with ambient pressure oxygen and had not sustained DNS exhibited a worse mean score on one subtest, Trail Making, compared with the group treated with HBO and with a control group

matched according to age and education level. There were no differences in scores between the control group and the hyperbaric oxygen group. **CONCLUSION:** DNS after CO poisoning cannot be predicted on the basis of a patient's clinical history or CO level. HBO treatment decreased the incidence of DNS after CO poisoning.

Considerazioni: il disegno del lavoro è costruito in modo ottimale e i dati sono concordi con molte "cases series" in cui l'intossicazione da CO è trattata con OTI.

■ **Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomised controlled clinical trial**

CD Scheinkestel, M Bailey, PS Myles, K Jones, DJ Cooper, IL Millar, and DV Tuxen

Med J Aust, March 1, 1999; 170(5): 203-10

STUDY OBJECTIVE: To assess neurological sequelae in patients with all grades of carbon monoxide (CO) poisoning after treatment with hyperbaric oxygen (HBO) and normobaric oxygen (NBO). **DESIGN:** Randomised controlled double-blind trial, including an extended series of neuropsychological tests and sham treatments in a multiplace hyperbaric chamber for patients treated with NBO. **SETTING:** The multiplace hyperbaric chamber at the Alfred Hospital, a university-attached quaternary referral centre in Melbourne providing the only hyperbaric service in the State of Victoria. **PATIENTS:** All patients referred with CO poisoning between 1 September 1993 and 30 December 1995, irrespective of severity of poisoning. Pregnant women, children, burns victims and those refusing consent were excluded. **INTERVENTION:** Daily 100-minute treatments with 100% oxygen in a hyperbaric chamber – 60 minutes at 2.8 atmospheres absolute for the HBO group and at 1.0 atmosphere absolute for the NBO group – for three days (or for six days for patients who were clinically abnormal or had poor neuropsychological outcome after three treatments). Both groups received continuous high flow oxygen between treatments. **MAIN OUTCOME MEASURES:** Neuropsychological performance at completion of treatment, and at one month where possible. **RESULTS:** More patients in the HBO group required additional treatments (28% v. 15%, $P = 0.01$ for all patients; 35% v. 13%, $P = 0.001$ for severely poisoned patients). HBO patients had a worse outcome in the learning test at completion of treatment ($P = 0.01$ for all patients; $P = 0.005$ for severely poisoned patients) and a greater number of abnormal test results at completion of treatment ($P = 0.02$ for all patients; $P = 0.008$ for severely poisoned patients). A greater percentage of severely poisoned patients in the HBO group had a poor outcome at completion of treatment ($P = 0.03$). Delayed neurological sequelae were restricted to HBO patients ($P = 0.03$). No outcome measure was worse in the NBO group. **CONCLUSION:** In this trial, in which both groups received high doses of oxygen, HBO therapy

did not benefit, and may have worsened, the outcome. We cannot recommend its use in CO poisoning.

PMID: 10092916 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Considerazioni: il lavoro suscitò molti apprezzamenti positivi appena pubblicato, (dopo che New England Journal of Medicine ne aveva rifiutato la pubblicazione) quale prova definitiva della mancanza di efficacia della OTI in corso di intossicazione da CO, ma ad una lettura più attenta ci si accorse di numerose criticità per cui più appropriatamente fu definito lavoro "parascientifico". Il criterio di arruolamento dei pazienti era del tutto nebuloso, la differenza fra le dosi di O₂ fra i bracci della sperimentazione (O₂ normobarico vs O₂ iperbarico) erano inconsistenti, furono usate dosi di O₂ normobarico assolutamente al di fuori dei consueti schemi terapeutici, solo il 46% dei pazienti fu sottoposto a follow-up e tra questi molti erano etilisti suicidi o pazienti suicidi in pesante trattamento con psicofarmaci per cui l'attendibilità dei test psicometrici fu in pratica nulla. Come giustamente conclude C. Piantadosi: un trial può essere negativo per una serie di cattive ragioni, incluso il cattivo disegno scientifico del trial (13).

Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning.

LK Weaver, RO Hopkins, KJ Chan, S Churchill, CG Elliott, TP Clemmer, JF Orme Jr, FO Thomas, and AH Morris

N. Engl. J. Med., Oct 2002; 347: 1057-67. Clinical trial

BACKGROUND: Patients with acute carbon monoxide poisoning commonly have cognitive sequelae. We conducted a double-blind, randomized trial to evaluate the effect of hyperbaric-oxygen treatment on such cognitive sequelae. **METHODS:** We randomly assigned patients with symptomatic acute carbon monoxide poisoning in equal proportions to three chamber sessions within a 24-hour period, consisting of either three hyperbaric-oxygen treatments or one normobaric-oxygen treatment plus two sessions of exposure to normobaric room air. Oxygen treatments were administered from a high-flow reservoir through a face mask that prevented rebreathing or by endotracheal tube. Neuropsychological tests were administered immediately after chamber sessions 1 and 3, and 2 weeks, 6 weeks, 6 months, and 12 months after enrollment. The primary outcome was cognitive sequelae six weeks after carbon monoxide poisoning. **RESULTS:** The trial was stopped after the third of four scheduled interim analyses, at which point there were 76 patients in each group. Cognitive sequelae at six weeks were less frequent in the hyperbaric-oxygen group (19 of 76 [25.0 percent]) than in the normobaric-oxygen group (35 of 76 [46.1 percent], $P=0.007$), even after adjustment for cerebellar dysfunction and for stratification variables (adjusted odds ratio, 0.45 [95 percent confidence interval, 0.22 to 0.92]; $P=0.03$). The presence of cerebellar dysfunction before treatment was associated with the occurrence of

cognitive sequelae (odds ratio, 5.71 [95 percent confidence interval, 1.69 to 19.31]; $P=0.005$) and was more frequent in the normobaric-oxygen group (15 percent vs. 4 percent, $P=0.03$). Cognitive sequelae were less frequent in the hyperbaric-oxygen group at 12 months, according to the intention-to-treat analysis ($P=0.04$). **CONCLUSIONS:** Three hyperbaric-oxygen treatments within a 24-hour period appeared to reduce the risk of cognitive sequelae 6 weeks and 12 months after acute carbon monoxide poisoning

Considerazioni: unanimemente sono stati riconosciuti a questo lavoro molti punti forti: la definizione degli "end-points" a priori, la conservazione del doppio cieco per tutta la sperimentazione, la correzione dei test neuropsichiatrici per età, sesso tipo di educazione, il follow-up eccezionale: 94%.

Mathieu D

Undersea Hyperbaric Med J 1996 (abstract)

At an interim analysis of a prospective multicenter study. Five hundred and seventy five non-comatose patients were randomized to receive either HBO (1 session, 2.5 ata, for 90 minutes) or NBO (12 hours). Follow-up was done at 1, 3, 6, 9 and 12 months. A significant difference in favour of HBO existed at 3 months (8.7% vs 15.2%, $p<0.016$). The difference lessened at 6 months and disappeared at 1 year. However the reduction in morbidity within the first six months is important to consider and would have great economic impact on the ability.

Considerazioni: il lavoro è comparso solo in forma di abstract, è un lavoro ben costruito che avrebbe meritato il completamento.

Ducassè JL

Undersea Hyperbaric Med J 1995 (abstract)

... included 26 non-comatose patients treated by HBO or NBO. Evaluation was done by clinical examination, electroencephalogram and cerebral blood flow response to acetazolamide. A significant benefit at 3 weeks was found in the HBO treated group. Limitations of this study included its small sample size and the use of surrogate outcome measures.

Considerazioni: lavoro comparso solo in forma di abstract, con alcune criticità: il campione di pazienti è piuttosto ridotto, il periodo di follow-up è troppo breve, non vengono indagate eventuali alterazioni delle funzioni cognitive.

■ Riassunto

Viene seguita l'evoluzione fisiopatologica dell'intossicazione acuta da CO, mettendo in rilievo l'incremento della

velocità di dissociazione del CO dall'emoglobina, con l'incremento delle pressioni di somministrazione dell'ossigeno. Si sottolinea l'azione dell'ossigeno iperbarico (HBO) sulle citocromoossidasi $a-a_3$ e l'accelerazione del distacco del CO, e quindi si riferisce sull'azione del CO nel contesto dell'adesività dei polimorfonucleati. Al fine si prospetta l'azione di HBO as intracellular signal transducer.

■ Bibliografia

- 1) Keilin D. The History of Cell Respiration and Cytochrome. Cambridge Press (Cambridge, U.K.), 1966.
- 2) Pace N, E Stajman and EL Walker. Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. *Science* 1950;111:652-54.
- 3) Coburn RF and HJ Forman. Carbon monoxide toxicity. In: Handbook of Physiology, Eds: L.E. Farhi, S.M. Tenney, S.R. Geiger 1987;4:439-456.
- 4) Brown SD and CA Piantadosi. In vivo binding of carbon monoxide to cytochrome c oxidase in rat brain. *J Appl Physiol*, Feb 1990;68:604-10.
- 5) Thom SR. Antagonism of carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation by hyperbaric oxygen. *Toxicol Appl Pharmacol*, Sep 1990;105:340-4.
- 6) Thom SR. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol*, Mar 1990;68:997-1003.
- 7) Thom SR. Leukocytes in carbon monoxide-mediated brain oxidative injury. *Toxicol Appl Pharmacol*, Dec 1993;123:234-47.
- 8) Thom SR. Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, Dec 1993;123:248-56.
- 9) Thom SR. Animals pretreated with hyperbaric oxygen received the same benefit as those treated after CO poisoning *Toxicol Appl Pharmacol*, 1996; 23:248-6.
- 10) Davidson JD, TA Mustoe. Oxygen in wound healing: more than a nutrient. *Wound Repair Regen* 2001; 9:175-177.
- 11) Buras J. Basic mechanisms of hyperbaric oxygen in the treatment of ischemia-reperfusion injury. *Int Anesthesiol Clin* 2000;38:91-109.
- 12) Weir EK. Acute Oxygen-Sensing Mechanism *N Engl J Med* 2005;353,19 november 10.
- 13) Piantadosi C. CO poisoning. *UHM* 2004;vol 31,1.

Biological Effects of Endogenous Carbon Monoxide, CO

J.B. Dean, D.P. D'Agostino

Department of Molecular Pharmacology and Physiology, Hyperbaric Biomedical Research Laboratory, College of Medicine, MDC 8, University of South Florida, Tampa, FL USA

RIASSUNTO

La produzione endogena di CO è strettamente collegata alla disponibilità di ossigeno e all'attività di HO (eme-ossigenasi). Non sorprende che HO sia presente, come sensore di ossigeno, nelle cellule deputate al controllo neurogeno del respiro. I dati indicano che HO-CO può funzionare con meccanismi divergenti al fine di modulare l'eccitabilità neurale nel tronco dell'encefalo o nel giorno carotideo. La maggior parte delle evidenze indica chiaramente che HO-2 e la produzione di CO endogeno sono coinvolte nella sensibilità all'ossigeno per il controllo respiratorio. Sono comunque necessari altri lavori per chiarire il ruolo di HO-CO nei centri respiratori.

■ Introduction

Exogenous carbon monoxide (CO) is an insidious killer. If the patient survives acute CO poisoning, the lethal gas can still silently rob the afflicted of normal brain function in the weeks to come (1, 2). CO is a colorless, odorless, non-irritating but highly poisonous gas that occurs ubiquitously in our environment, binding preferentially to hemoglobin over oxygen to yield carboxyhemoglobin and render the afflicted hypoxemic within minutes. The ensuing tissue hypoxia is not the only lethal consequence of acute CO poisoning; additional cellular toxicity occurs resulting in uncontrolled general anesthesia, apnea and as-

phyxia and eventually delayed brain injury with extensive membrane lipid peroxidation (2, 3).

Given these lethal effects of CO poisoning, it seems almost paradoxical that *endogenous* CO is an essential, ubiquitous signaling molecule that participates in normal signal transduction in many types of tissue (4, 5), including in the central and peripheral nervous systems (4, 6, 7). In the nervous system, endogenous CO is one of three gases, along with nitric oxide (NO) and hydrogen sulfide (H₂S) (5), to function as neurotransmitters. These gases are referred to as "atypical neural messengers" because they are not packaged in synaptic vesicles and they do not bind to post-synaptic receptors. Instead, CO gas molecules are synthesized inside cells as needed and diffuse out into the extracellular milieu to act locally in a paracrine or autocrine manner by affecting ion channels (8-10) or, alternatively, activating soluble guanylate cyclase (sGC) and cytosolic cGMP (9, 11).

Endogenous CO has been implicated in body temperature regulation (12), vasomotor control (13), and cardio-respiratory control (6, 7, 14-17) to name a few of its biological functions (4). As an example of one of the biological effects of endogenous CO, we will briefly review the role of CO in respiratory control, focusing on the role of CO in oxygen (hypoxia) sensing in the brain stem and carotid body (6, 7, 14, 15).

■ Intracellular Synthesis of CO Requires Heme, Oxygen and Heme Oxygenase

Endogenous CO is synthesized inside cells by oxidation of heme in the presence molecular oxygen and heme oxygenase (HO). The catabolism of heme yields CO, free iron and biliverdin (4, 7, 11). The reaction also occurs to a lesser extent in the presence of molecular O₂ and NADPH/cytochrome P450 reductase (7, 18). The HO-CO path-

Indirizzo per la richiesta di estratti:

J.B. Dean

Dpt. of Mol. Pharm. and Physiol. Hyperbaric Biomedical Research Lab., College of Medicine, MDC 8, University of South Florida, 12901 Bruce B. Downs Blvd., Tampa, FL 33612 USA

way is inhibited by certain metalloporphyrins by selective inhibition of HO activity, resulting in decreased production of CO (4). Three isozymes of HO have been identified: inducible HO-1 activity occurs in tissues with a high degree of heme turnover, such as the spleen and liver; constitutively expressed HO-2, which occurs primarily in the brain and testies (19); and constitutively expressed HO-3, which also occur primarily in the brain, but it has received less study and will not be considered further here at this time (20).

■ HO-CO Pathway and Oxygen Sensing (Hypoxia)

Heme-based proteins, such as HO, are thought to function as oxygen sensors during hypoxia. A number of tissues that function in maintenance of oxygen homeostasis contain HO and include certain brainstem respiratory centers (4, 6), carotid body (CB) chemoreceptors (15, 21), petrosal ganglion (7), pulmonary vasculature (22), cerebral vasculature (23), and airway smooth muscle (24). HO-1 is induced by various stress conditions including hypoxia (6, 25). HO-2 accounts for most of the HO in the CNS (4, 6) and it is also upregulated by hypoxia (7).

HO-2 has a catalytic binding site for heme that is thought to initiate HO-2 activation during hypoxia (4). In addition, HO-2 has two high-affinity heme binding sites (heme regulatory motifs, HRMs) that bind heme but do not catalyze heme degradation (26-28). One proposed mechanism of O₂ sensing postulates that cysteine residues on HRMs bestow sites for redox modulation during exposure to hypoxia: in the absence of O₂, cysteine moieties on heme are reduced and maintain heme iron in the reduced ferrous state to facilitate O₂ binding to heme (29). Additionally, during hypoxia, there is an increase in degradation of heme protein (α and β chains of hemoglobin, denatured myoglobin, methemoglobin and proteolytic products of cytochrome c) leading to increased availability of heme to serve as substrate for enzymatic synthesis of CO and biliverdin (9, 30). An alternative mechanism of O₂ sensing proposes that hypoxia increases intracellular Ca²⁺ release from the endoplasmic reticulum and mitochondria, which activates protein kinase C (PKC) to phosphorylate casein kinase 2 (CK2) and, in turn, phosphorylate and activate HO-2 (9).

■ HO-CO pathway and Control of Breathing

The mammalian respiratory control system is highly sensitive to changes in oxygen tension. For example, hypoxia increases breathing by stimulating peripheral O₂ chemoreceptors of the CB (7, 15, 18, 21) and central O₂ chemoreceptors in the rostroventrolateral medulla (RVLM) and PreBötzing Complex (9, 31, 32). Our current un-

derstanding of the HO-CO pathway in O₂ sensing during hypoxia and respiratory control has been accomplished by studying the effects of metalloporphyrins (selective inhibitors of HO) on O₂ sensitivity of whole animals, HO-2 knock out mice (KO_{HO-2}), isolated CB tissue, brainstem tissue slices, and single brain stem neurons and CB glomus cells and membranes. The results of this varied approach – in terms of animals, tissues and cells – have yielded, at times, conflicting results. Regardless, it is clear that HO-2 and endogenous CO and HO are involved in O₂ chemoreception and respiratory control (9, 18).

Whole Animals: O₂-sensitivity of breathing. KO_{HO-2} mice produce significantly less HO-2 and thus less endogenous CO. What happens to O₂ sensitivity of the respiratory system in animals lacking HO-2? Awake, unanesthetized KO_{HO-2} mice are hypoxemic while breathing normoxic air. Hypoxemia does not result from alveolar hypoventilation or shunting, but is most likely due to HO-CO disruption of pulmonary chemosensitivity—the hypoxic pulmonary vasoconstriction mechanism—resulting in increased mismatch of ventilation-perfusion throughout the lung and thus, hypoxemia (14).

Awake KO_{HO-2} mice also have a significantly reduced hypoxic ventilatory response (HVR). Presumably, as we will discuss next, the reduced HVR is caused by the lack of the HO-CO pathway in O₂-sensitive brain stem neurons; RVLM express HO-2 and require the HO-CO pathway for hypoxia-induced depolarization (9). This has not yet been tested directly, however, in RVLM neurons harvested from KO_{HO-2} mice.

Brainstem Neurons. HO-2 is expressed in neurons in many regions of the brainstem associated with respiratory control (4, 6, 9). D'Agostino has shown (9) that inhibition of the HO-CO pathway, using the metalloporphyrin SnPP-9, blocked hypoxia-excited neurons in the RVLM that express HO-2 (cell culture). Conversely, inhibition of HO-CO with SnPP-9 had no effect of hypoxia-inhibited neurons in the RVLM that do not express HO-2. Hypoxia was induced using histotoxic hypoxia (NaCN) and hypoxic hypoxia and gave similar results. The investigator has proposed a model whereby hypoxia-induced CO works via sGC and cGMP to increase inward Na⁺ conductance and decrease various outward K⁺ conductances to cause depolarization and increased firing rate (9). Biliverdin, likewise, may activate Na⁺ conductance and decrease K⁺ conductances via a redox signaling pathway (9).

Carotid Body, CB. In contrast to studies in intact and awake KO_{HO-2} animals, *in vitro* studies using CB tissue slices, harvested from KO_{HO-2} mice, revealed that HO-2 deficient mice exhibited a remarkable CB phenotype – hypertrophy and down regulation of K⁺ channels – but their O₂ sensitivity to hypoxia, as measured by catecholamine release using amperometry, was unchanged from that of control animals (33). These investigators concluded that while HO-2 and CO modulate CB function they are not absolutely necessary for O₂ sensing *per se* in the CB.

Prabhakar and co-workers, however, have proposed a role for the HO-CO pathway in O₂ sensing by the CB (7, 15, 21). They postulate that during normoxia, activation of the HO-2 and CO pathway stimulates opening of the outwardly conducting BK_{Ca} channels to render the glomus cells less excitable; recall that O₂-sensitivity in glomus cells is caused by inhibition of large conductance, calcium-dependent potassium channels known as BK_{Ca} channels (18). During hypoxia, CO production decreases and causes inhibition and closure of BK_{Ca} channels to depolarize CB glomus cells. Kemp and colleagues (8, 10) have shown that HO-2 assembles with recombinant human BK_{Ca} protein and that the enzyme confers O₂ sensitivity to the BK_{Ca} channel. They propose that HO-2 functions as an O₂ sensor of native and recombinant BK_{Ca} channels. Their model postulates that the BK_{Ca} α -subunit is associated with HO-2 in the plasma membrane. During normoxia, HO-2 is activated and CO maintains the BK_{Ca} channel open so that glomus cells are less excitable. During hypoxia, O₂ availability decreases and becomes rate limiting for the HO-CO pathway. The ensuing decrease in CO induces BK_{Ca} channel closure and glomus cell depolarization. Thus, in the CB, production of CO *during normoxia* works to maintain potassium channels open to *reduce cellular excitability* (7, 8, 10, 15, 21). Conversely, in RVLN neurons, production of CO *during hypoxia* works to *increase neuronal excitability*, presumably by closing potassium channels and/or opening sodium channels (9).

pathway in the respiratory centers of the brainstem versus the CB and, moreover, that additional O₂ sensor mechanisms may need to be considered (18).

In summary, endogenous CO production is closely linked to O₂ availability and activity of HO. It is not surprising that HO is expressed in cells that function in the neural control of breathing since O₂ sensing is one of the requirements for the system. The evidence to date suggests that HO-CO may work by divergent mechanisms to modulate neural excitability in the brain stem versus the CB. Regardless, it is clear from the majority of evidence that HO-2 and CO production are involved in O₂ sensing for respiratory control. Clearly, further work is needed to clarify the role of HO-CO.

■ References

- 1) Myers, R.A., Snyder, S.K. & Emhoff, T.A. Subacute sequelae of carbon monoxide poisoning. *Annals of Emergency Medicine* 14, 1163-1167 (1985).
- 2) Gorman, D., Drewry, A., Huang, Y.L. & Sames, C. The clinical toxicology of carbon monoxide. *Toxicology* 187, 25-38 (2003).
- 3) Thom, S.R., Fisher, D. & Manevich, Y. Roles of platelet activating factor and NO-derived oxidants causing neutrophil adherence after CO poisoning. *American Journal of Physiology* 281, H923-H930 (2001).
- 4) Maines, M.D. The heme oxygenase system: A regulator of second messengers gases. *Annual Reviews of Pharmacology and Toxicology* 37, 517-554 (1997).
- 5) Baranano, D.E., Ferris, C.D. & Snyder, S.H. Atypical neural messengers. *TRENDS in Neurosciences* 24, 99-106 (2001).
- 6) Mazza, E., Thakkar-Varia, S., Tozzi, C.A. & Neubauer, J.A. Expression of heme oxygenase in the oxygen-sensing regions of the rostral ventrolateral medulla. *Journal of Applied Physiology* 91, 379-385 (2001).
- 7) Prabhakar, N.R. Endogenous carbon monoxide in control of respiration. *Respiration Physiology* 114, 57-64 (1998).
- 8) Kemp, P.J. Hemoxygenase-2 as an O₂ sensor in K⁺ channel-dependent chemtransduction. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 338, 648-652 (2005).
- 9) D'Agostino, D.P. Heme oxygenase is necessary for hypoxic chemosensitivity of cultured rostral ventrolateral medullary neurons, 238 pp., Doctoral Dissertation, Advisor: Neubauer J.A.; Rutgers, The State University of New Jersey, The Graduate School and University of Medicine and Dentistry of New Jersey, The Graduate School of Biomedical Sciences: New Brunswick (2004).
- 10) Williams, S.E. et al. Hemoxygenase-2 is an oxygen sensor for a calcium-sensitive potassium channel. *Science* 306, 2050-2051 (2004).
- 11) Ryter, S.W. & Otterbein, L.E. Carbon monoxide in biology and medicine. *Bioessays* 26, 270-280 (2004).
- 12) Flavia, M.P., Alexandre, A.S. & Luiz, G.S.B. Thermoregulatory response to hypoxia after inhibition of the central hem oxygenase-carbon monoxide pathway. *Journal of Thermal Biology* 26, 339-343 (2001).
- 13) Johnson, R.A., Lavesa, M., Askari, B., Abraham, N.G. & Nasjletti, A. A heme oxygenase product, presumably carbon monoxide, mediates a vasodepressor role in rats. *Hypertension* 25, 166-169 (1995).
- 14) Adachi, T. et al. Hypoxemia and blunted hypoxic ventilatory responses in mice lacking heme oxygenase-2. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 320, 514-522 (2004).
- 15) Prabhakar, N.R., Dinerman, J.L., Againi, F.A. & Snyder, S.H. Carbon monoxide: a role in carotid body chemoreception. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 92, 1994 (1995).
- 16) Lo, W.C., Chan, J.Y.H., Tung, C.S. & Tseng, C.J. Carbon monoxide and metabotropic glutamate receptors in rat nucleus tractus solitarius: participation in cardiovascular effect. *European Journal of Pharmacology* 454, 39-45 (2002).
- 17) Silva, C.C.S., Almeida, V.A., Haibara, A.S., Johnson, R.A. & Colombari, E. Role of carbon monoxide in L-glutamate-induced cardiovascular responses in nu-

- cleus tractus solitarius of conscious rats. *Brain Research* 824, 147-152 (1999).
- 18) Lahiri, S. et al. Oxygen sensing in the body. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 91, 249-286 (2006).
 - 19) Trakshel, G.M., Kutty, R.K. & Maines, M.D. Resolution of the rat brain heme oxygenase activity: Absence of a detectable amount of the inducible form (HO-1). *Archives of Biochemistry and Biophysics* 260, 732-740 (1986).
 - 20) McCoubrey, W.K., Huang, T.J. & Maines, M.D. Isolation and characterization of a cDNA from the rat brain that encodes hemoprotein heme oxygenase-3. *European Journal of Biochemistry* 247, 725-732 (1997).
 - 21) Prabhakar, N.R. NO and CO as second messengers in oxygen sensing in the carotid body. *Respiration Physiology* 115, 161-168 (1999).
 - 22) Cardell, L.O. et al. Carbon monoxide, a cyclic GMP-related messenger, involved in hypoxic bronchodilation in vivo. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 11, 309-315 (1998).
 - 23) Koneru, P. & Leffler, C.W. Role of cGMP in carbon monoxide-induced cerebral vasodilation in piglets. *American Journal of Physiology* 286, H304-H309 (2004).
 - 24) Samb, A. et al. Heme oxygenase modulates oxidant-signaled airway smooth muscle contractility: role of bilirubin. *American Journal of Physiology* 283, L96-L103 (2002).
 - 25) Lee, P.J., Jiang, B.H. & Chin, B.Y. Hypoxia-inducible factor-1 mediates transcriptional activation of the heme oxygenase-1 gene in response to hypoxia. *Journal of Biological Chemistry* 272, 5375-5381 (1997).
 - 26) McCoubrey, W.K., Ewing, J.F. & Maines, M.D. Human heme oxygenase-2: characterization and expression of a full-length cDNA and evidence suggesting that two HO-2 transcripts may differ by choice of polyadenylation signal. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 295, 13-20 (1992).
 - 27) Rotenberg, M.O. & Maines, M.D. Characterization of a cDNA-encoding rabbit brain heme oxygenase-2 and identification of a conserved domain among mammalian heme oxygenase isozymes: possible heme-binding site? *Archives of Biochemistry and Biophysics* 290, 336-344 (1991).
 - 28) Zhang, L. & Guarente, L. Heme binds to a short sequence that serves a regulator function in diverse proteins. *EMBO Journal* 14, 313-320 (1995).
 - 29) Montellano, P.R. The mechanism of heme oxygenase. *Current Opinions in Chemistry and Biology* 4, 221-227 (2000).
 - 30) Dore, S. Decreased activity of the antioxidant heme oxygenase enzyme: implication in ischemia and in Alzheimer's disease. *Free Radical Biology and Medicine* 32, 1276-1282 (2002).
 - 31) Sun, M.K. & Reis, D.J. Differential responses of barosensitive neurons of rostral ventrolateral medulla to hypoxia in rats. *Brain Research* 609, 333-337 (1993).
 - 32) Mitra, J. et al. Intramedullary sodium cyanide injection on respiratory and vasomotor responses in cats. *Respiration Physiology* 93, 71-82 (1993).
 - 33) Ortega-Saenz, P., Pascual, A., Piruat, J.I. & Lopez-Barneo, J. Mechanisms of acute oxygen sensing by the carotid body: Lessons from genetically modified animals. *Respiration Physiology & Neurobiology* 157, 140-147 (2007).

Atomic Force Microscopy (AFM) Analysis of Hyperoxia-Induced Morphological Changes in Cellular Membranes

D.P. D'Agostino, J.B. Dean

Department of Molecular Pharmacology and Physiology, Hyperbaric Biomedical Research Laboratory, College of Medicine, MDC 8, University of South Florida - Tampa, FL USA

RIASSUNTO

Il microscopio AFM consente di valutare le proprietà topografiche di superficie, peso, volume, elasticità e attrito. Le immagini acquisite vengono poi elaborate attraverso un computer che ne consente la ricostruzione tridimensionale. Le immagini dell'AFM possono essere ottenute anche su cellule viventi, con una risoluzione maggiore rispetto ai normali microscopi ottici. Utilizzando questo strumento, in nostri recenti studi, abbiamo esaminato l'effetto dello stress ossidativo (Perossido di idrogeno, iperossia) sulla morfologia della membrana plasmatica in diverse linee cellulari simil neuronali. I risultati di questi studi hanno dimostrato che:

- 1. l'iperossia sia normobarica che iperbarica induce modificazioni morfologiche sulla membrana plasmatica simili a quelle provocate dallo stress ossidativo;**
- 2. il trattamento antiossidante con Trolox C previene il danno ossidativo della membrana plasmatica;**
- 3. AFM è estremamente utile nella valutazione delle variazioni morfologiche di membrana da stress ossidativo;**
- 4. l'iperossia e lo stress ossidativo indotto da perossido di idrogeno incrementano la lipoperossidazione della membrana cellulare.**

Questi studi dimostrano le numerose applicazioni di AFM e la sua utilità nella valutazione dello stress ossidativo sulle membrane biologiche.

Indirizzo per la richiesta di estratti:

D.P. D'Agostino

Dpt. of Mol. Pharm. and Physiol., Hyperbaric Biomedical Research Lab., College of Medicine, MDC 8, University of South Florida, 12901 Bruce B. Downs Blvd., Tampa, FL USA 33612

■ Introduction: Oxidative Stress in the CNS

When exposed to oxidative stress, cells undergo not only biochemical alterations, but also morphological changes (1). The plasma membrane of CNS cells is especially vulnerable to oxidative stress due to their high composition of oxidizable polyunsaturated fatty acids, low levels of endogenous antioxidants and high content of transition metals (Cu^{2+} and Fe^{2+}) (2). Furthermore, cells in the CNS have a high metabolic demand and a high rate of oxygen consumption, which results in production of excess reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS). Acute ROS and RNS production has been shown to mediate cell damage by oxidizing proteins, DNA and especially membrane lipids (3).

The oxidation of plasma membrane lipids is anticipated to disrupt a wide range of physiological functions because membranes are centrally involved in the regulation of most cellular processes. For example, many ion channels, ion transporters and receptors are embedded and attached to the plasma membrane. All these structures are potential targets for oxidative stress, which could ultimately disrupt intracellular Ca^{2+} homeostasis, mitochondrial function (4) and electrical signaling (5). Furthermore, oxidative stress-induced lipid peroxidation changes the organization of membrane lipids (6) and disrupts lipid-protein interactions, including the structure and function of membrane bound enzymes (7, 8). Lipid peroxidation is associated with plasma membrane blebbing, which is a distinct morphological feature related to apoptosis, however, blebbing also occurs from various forms of nonlethal oxidative stress (9-11). Such large evaginations in the plasma membrane would perturb ion channel gating and membrane-bound transporters.

■ Hyperoxia as an Oxidative Stress

ROS levels are tightly regulated under normal conditions because it can, paradoxically, have both physiological and pathophysiological effects on cellular function (12, 13). Increased ROS/RNS production is a known side effect of breathing HBO₂ (5), and it has been employed extensively to study the effects of oxidative stress. An advantage to using hyperoxia as an oxidative stress under experimental conditions is that it stimulates the biochemical pathways that maintain ROS/RNS production under normal conditions (14-16). In fact, increasing oxygen stimulates ROS/RNS-induced oxidative stress in experimental models *in vitro* and *in vivo* (12, 17-20). For example, hydrogen peroxide levels in the brain increase significantly in rats breathing HBO₂ (21, 22), with levels as high as 300% above room air when exposed to 3 ATA O₂ (21). Thus, employing hyperoxia as an oxidative stimulus is an ideal method to physiologically increase ROS/RNS production to pathological levels in biological systems. In addition, the experimental use of hyperbaric oxygen allows investigators to study the fundamental processes associated with CNS oxygen toxicity, which is a major limitation for Navy divers and in clinical use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT). One clinical use of HBOT is to reverse the neurotoxic effects CO, which results in ROS-induced cell shrinkage, chromatin condensation and plasma membrane blebbing (23, 24). Clinical use of hyperoxia is also common for resuscitation and treatment of respiratory distress syndrome, pulmonary hypertension, premature infants and cardiac surgery in infants, but in some cases this practice is thought to cause more harm than good from the oxidative stress that it generates.

■ Antioxidant Protection from Oxidative Stress

Toxic levels of ROS/RNS can quickly overwhelm endogenous antioxidant systems, which have only a finite ability to maintain redox status in cells. The primary ROS/RNS that initiate membrane lipid peroxidation are the hydroxyl radical (OH·) and peroxynitrite (ONOO·). Superoxide, generated by the mitochondrial electron transport chain (ETC), is involved in the generation of both species, and under normal conditions is kept within low levels by the endogenous production of superoxide dismutase (SOD). Exogenous antioxidants decrease lipid peroxidation, increase glutathione peroxidase activity, and prevent cognitive deficits under conditions of oxidative stress (25, 26). Hyperoxia-induced oxidative stress, membrane lipid peroxidation and cell death is minimizing with exogenous antioxidants as shown with experimental models *in vivo* and *in vitro* (18, 27, 28). These studies suggest that supplemental antioxidants may have great utility in various pathologies or clinical settings. Furthermore, supplemen-

tal antioxidants could help divers avoid oxidative damage associated with hyperoxia-induced oxidative stress (e.g. increased H₂O₂ production, heme oxygenase-1 and NO synthesis) (29).

■ Analysis of Membrane Morphology with Atomic Force Microscopy

The atomic force microscope (AFM) is a type of scanning probe microscope designed to measure local properties surface topography, height, volume, elasticity and friction with a scanning probe. To acquire an image, the AFM raster-scans the probe over a small area of the sample, and the motion of the probe tip over the same relays information back to the computer, which then reconstructs a three dimensional image of the sample. Unlike scanning electron microscopy, which requires deposition of a conductive material on the cellular surface, the AFM can image fixed cells at the same nanometer resolution with minimal sample preparation. AFM images can also be acquired on living cells in physiological solutions with resolution far greater than optical microscopy. AFM studies have examined the chemical and mechanical properties of the plasma membrane, the insertion of biomolecules in the membrane and the topographical features of the plasma membrane (for reviews see: (30-32). Several studies have used AFM to measure membrane lesions from a variety of chemical stimuli and physical stress (33-35). Recent studies from our lab have used the AFM to examine the effects of oxidative stress (H₂O₂, hyperoxia) on the plasma membrane topography in a various neural-like cell lines (36). Results from these studies have shown that i) hyperoxia, both normobaric hyperoxia and HBO₂, induce morphological changes to the plasma membrane similar to that observed with H₂O₂-induced oxidative stress. The change is a 75 – 150 nm bleb or evagination of the plasma membrane. ii) Antioxidant treatment with Trolox C prevents oxidative damage to the plasma membrane. iii) AFM is a powerful tool for qualitatively assessing oxidative damage to cell membranes and analysis of membrane roughness (Ra) is an effective means to quantify changes in membrane morphology. iv) Hyperoxia and H₂O₂-induced oxidative stress increases lipid peroxidation. It's likely that membrane blebbing was proportional to lipid peroxidation, but this relationship has not been characterized. These studies demonstrate the numerous applications of the AFM and its utility for assessing oxidative stress in biological membranes.

■ Characteristics of Membrane Surface Blebbing

Surface blebbing of the plasma membrane occurs independently from other apoptotic changes (37) and from a

wide variety of pathophysiological conditions, including various forms of oxidative stress (38, 39). The fundamental molecular changes mediating membrane blebbing are largely unknown and have not been investigated, but it's thought that multiple factors contribute to this ultrastructural change. The most likely explanation is that hyperoxia and H_2O_2 -induced oxidative stress causes membrane lipid peroxidation, which leads to morphological changes by altering plasma membrane phospholipid organization (6). In addition, oxidative stress could promote membrane blebbing via the oxidation of cytoskeletal proteins (40) and membrane-cytoskeleton bonds (possibly adhesion molecules) (41). Thus, it's conceivable that lipid-protein oxidation, especially membrane-cytoskeleton bonds, could weaken the membrane to cause the outward cytoplasmic pressure to form protruding membrane surface blebs. Increased R_a could also be due to insertion or aggregation of membrane proteins, and formation of lipid rafts (42-44). Average roughness proved to be a sensitive measure to quantify subtle changes in the plasma membrane, as other have shown using various forms of cellular stress (45, 46); however, future studies are needed to elucidate the mechanisms contributing to these oxidative stress-induced changes. These morphological changes could mediate the electrophysiological responses to hyperoxia that have been reported (5, 47). Thus, in future experiments we plan to use the AFM in combination with fluorescence microscopy and electrophysiology to correlate direct changes in lipid membrane morphology with functional measures in real time, including electrical signaling and whole cell membrane currents, superoxide and hydroxyl radical production. In conclusion, hyperoxia-induced oxidative stress degrades the integrity of the plasma membrane, and this oxidative damage can be resolved using AFM.

This research is supported in part by the Office of Naval Research, Undersea Medicine Program: ONR N000140610105 (DPD), ONR-DURIP N000140510519 (JBD), and ONR N000140710890 (JBD).

■ References

- 1) Hasan, S.M., Joe, M. & Alshuaib, W.B. Oxidative stress alters physiological and morphological neuronal properties. *Neurochem Res* 32, 1169-78 (2007).
- 2) Poon, H.F., Calabrese, V., Scapagnini, G. & Butterfield, D.A. Free radicals and brain aging. *Clin Geriatr Med* 20, 329-59 (2004).
- 3) Butterfield, D.A. & Lauderback, C.M. Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 32, 1050-60 (2002).
- 4) Sen, T., Sen, N., Tripathi, G., Chatterjee, U. & Chakrabarti, S. Lipid peroxidation associated cardiolipin loss and membrane depolarization in rat brain mitochondria. *Neurochem Int* 49, 20-7 (2006).
- 5) Dean, J.B., Mulkey, D.K., Henderson III, R.A., Potter, S.J. & Putnam, R.W. Hyperoxia, reactive oxygen species, and hyperventilation: oxygen sensitivity of brain stem neurons. *Journal of Applied Physiology* 96, 784-791 (2004).
- 6) Sabatini, K., Mattila, J.P., Megli, F.M. & Kinnunen, P.K. Characterization of two oxidatively modified phospholipids in mixed monolayers with DPPC. *Bioophys J* 90, 4488-99 (2006).
- 7) Kinnunen, P.K. On the principles of functional ordering in biological membranes. *Chem Phys Lipids* 57, 375-99 (1991).
- 8) Kinnunen, P.K., Koiv, A., Lehtonen, J.Y., Rytomaa, M. & Mustonen, P. Lipid dynamics and peripheral interactions of proteins with membrane surfaces. *Chem Phys Lipids* 73, 181-207 (1994).
- 9) Brunk, U.T., Zhang, H., Dalen, H. & Ollinger, K. Exposure of cells to nonlethal concentrations of hydrogen peroxide induces degeneration-repair mechanisms involving lysosomal destabilization. *Free Radic Biol Med* 19, 813-22 (1995).
- 10) De Nicola, M. et al. The cleavage mode of apoptotic nuclear vesiculation is related to plasma membrane blebbing and depends on actin reorganization. *Ann N Y Acad Sci* 1090, 69-78 (2006).
- 11) Marin-Castano, M.E., Csaky, K.G. & Cousins, S.W. Nonlethal oxidant injury to human retinal pigment epithelium cells causes cell membrane blebbing but decreased MMP-2 activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46, 3331-40 (2005).
- 12) Droge, W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews* 82, 47-95 (2002).
- 13) McCord, J.M. Superoxide radical: controversies, contradictions, and paradoxes. *Proc Soc Exp Biol Med* 209, 112-7 (1995).
- 14) Chandel, N.S. & Budinger, G.R. The cellular basis for diverse responses to oxygen. *Free Radic Biol Med* 42, 165-74 (2007).
- 15) Tuttle, S.W. et al. Detection of reactive oxygen species via endogenous oxidative pentose phosphate cycle activity in response to oxygen concentration: Implications for HIF-1alpha stability under moderate hypoxia. *J Biol Chem* (2007).
- 16) Lee, P.J. & Choi, A.M. Pathways of cell signaling in hyperoxia. *Free Radic Biol Med* 35, 341-50 (2003).
- 17) Ahmad, S., Ahmad, A., Ghosh, M., Leslie, C.C. & White, C.W. Extracellular ATP-mediated signaling for survival in hyperoxia-induced oxidative stress. *J Biol Chem* 279, 16317-25 (2004).
- 18) D'Agostino, D.P., Putnam, R.W. & Dean, J.B. Superoxide production in CA1 neurons of rat hippocampal slices exposed to graded levels of oxygen. *J Neurophysiol* 98, 1030-41 (2007).

- 19) Kaindl, A.M. et al. Acute and long-term proteome changes induced by oxidative stress in the developing brain. *Cell Death Differ* 13, 1097-109 (2006).
- 20) Pichiule, P., Chavez, J.C. & LaManna, J.C. Oxygen and oxidative stress modulate the expression of uncoupling protein-5 in vitro and in vivo. *Adv Exp Med Biol* 540, 103-7 (2003).
- 21) Yusa, T., Beckman, J.S., Crapo, J.D. & Freeman, B.A. Hyperoxia increases H₂O₂ production by brain in vivo. *J Appl Physiol* 63, 353-8 (1987).
- 22) Zhang, J. & Piantadosi, C.A. Prevention of H₂O₂ generation by monoamine oxidase protects against CNS O₂ toxicity. *J Appl Physiol* 71, 1057-61 (1991).
- 23) Tofghi, R. et al. Hypoxia-independent apoptosis in neural cells exposed to carbon monoxide in vitro. *Brain Res* 1098, 1-8 (2006).
- 24) Uemura, K. et al. Hypothermia attenuates delayed cortical cell death and ROS generation following CO inhalation. *Toxicol Lett* 145, 101-6 (2003).
- 25) Gonenc, S. et al. Effects of melatonin on oxidative stress and spatial memory impairment induced by acute ethanol treatment in rats. *Physiological Research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 54, 341-8 (2005).
- 26) Maharaj, D.S. et al. 6-Hydroxymelatonin protects against quinolinic-acid-induced oxidative neurotoxicity in the rat hippocampus. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 57, 877-81 (2005).
- 27) Boadi, W.Y., Thaire, L., Kerem, D. & Yannai, S. Effects of dietary supplementation with vitamin E, riboflavin and selenium on central nervous system oxygen toxicity. *Pharmacol Toxicol* 68, 77-82 (1991).
- 28) Dundar, K., Topal, T., Ay, H., Oter, S. & Korkmaz, A. Protective effects of exogenously administered or endogenously produced melatonin on hyperbaric oxygen-induced oxidative stress in the rat brain. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 32, 926-30 (2005).
- 29) Ferrer, M.D. et al. Scuba diving enhances endogenous antioxidant defenses in lymphocytes and neutrophils. *Free Radic Res* 41, 274-81 (2007).
- 30) Gadegaard, N. Atomic force microscopy in biology: technology and techniques. *Biotech Histochem* 81, 87-97 (2006).
- 31) Santos, N.C. & Castanho, M.A. An overview of the biophysical applications of atomic force microscopy. *Biophys Chem* 107, 133-49 (2004).
- 32) Ubbink, J. & Schar-Zammaretti, P. Probing bacterial interactions: integrated approaches combining atomic force microscopy, electron microscopy and biophysical techniques. *Micron* 36, 293-320 (2005).
- 33) Ohta, Y., Otsuka, C. & Okamoto, H. Changes in surface roughness of erythrocytes due to shear stress: atomic force microscopic visualization of the surface microstructure. *J Artif Organs* 6, 101-5 (2003).
- 34) McNally, H.A. & Borgens, R.B. Three-dimensional imaging of living and dying neurons with atomic force microscopy. *J Neurocytol* 33, 251-8 (2004).
- 35) McNally, H. Imaging and manipulating living neurons with atomic force microscopy. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 6, 4473-6 (2004).
- 36) D'Agostino, D.P., Olson, J.E. & Dean, J.B. Atomic force microscopy (AFM) analysis of oxidative stress in human U87 glioblastoma cells treated with hyperoxia. *The FASEB Journal* 21, 732.36 (2007).
- 37) Shiratsuchi, H. & Basson, M.D. Activation of p38 MAPK α by extracellular pressure mediates the stimulation of macrophage phagocytosis by pressure. *Am J Physiol Cell Physiol* 288, C1083-93 (2005).
- 38) Svoboda, N., Zierler, S. & Kerschbaum, H.H. cAMP mediates ammonia-induced programmed cell death in the microglial cell line BV-2. *Eur J Neurosci* 25, 2285-95 (2007).
- 39) Suzuki, Y. Fine structural aspects of apoptosis in the olfactory epithelium. *J Neurocytol* 33, 693-702 (2004).
- 40) Miyoshi, H. et al. Calpain activation in plasma membrane bleb formation during tert-butyl hydroperoxide-induced rat hepatocyte injury. *Gastroenterology* 110, 1897-904 (1996).
- 41) Sheetz, M.P., Sable, J.E. & Dobreiner, H.G. Continuous membrane-cytoskeleton adhesion requires continuous accommodation to lipid and cytoskeleton dynamics. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 35, 417-34 (2006).
- 42) Morgan, M.J., Kim, Y.S. & Liu, Z. Lipid rafts and oxidative stress-induced cell death. *Antioxid Redox Signal* 9, 1471-84 (2007).
- 43) Cuschieri, J. & Maier, R.V. Oxidative stress, lipid rafts, and macrophage reprogramming. *Antioxid Redox Signal* 9, 1485-98 (2007).
- 44) Yang, B., Oo, T.N. & Rizzo, V. Lipid rafts mediate H₂O₂ pro-survival effects in cultured endothelial cells. *FASEB J* 20, 1501-3 (2006).
- 45) Girasole, M. et al. Roughness of the plasma membrane as an independent morphological parameter to study RBCs: a quantitative atomic force microscopy investigation. *Biochim Biophys Acta* 1768, 1268-76 (2007).
- 46) Kliche, K. et al. Direct aldosterone action on mouse cardiomyocytes detected with atomic force microscopy. *Cell Physiol Biochem* 18, 265-74 (2006).
- 47) Dean, J.B., Mulkey, D.K., Garcia III, A.J., Putnam, R.W. & Henderson III, R.A. Neuronal sensitivity to hyperoxia, hypercapnia and inert gases at hyperbaric pressures. *Journal of Applied Physiology* 95, 883-909 (2003).

Linee guida SIMSI/SIAARTI/ANCIP per il trattamento con ossigeno iperbarico della intossicazione acuta da CO

M. Mordacci, G. Vezzani

AUSL Parma, P.O. Vaio-Fidenza

U.O. Anestesia-Rianimazione, Terapia Iperbarica e Antalgica

SUMMARY

S.I.M.S.I., S.I.A.A.R.T.I. and A.N.C.I.P. guidelines published in March 2007 are reported here. Hospital care and HBO treatment procedures for the poisoned patient are here studied in depth. We propose an easy-to-use severity classification scale having 4 stages.

La intossicazione acuta è l'esposizione al Monossido di Carbonio* con inalazione, che comporta il manifestarsi di una sintomatologia variabile (in funzione del tempo di esposizione e della concentrazione del gas nella miscela respiratoria) che parte da nausea e vomito e arriva a sintomi neurologici importanti quali perdita di coscienza, coma e morte.

■ Criteri di inclusione

- PZ IN COMA
- PZ CON MOMENTANEA PERDITA DI COSCIENZA
- PZ CON SINTOMI NEUROPSICHIATRICI (cefalea, nausea, vomito, vertigini, modificazioni caratteriali, ecc.)
- PZ CON ACIDOSI METABOLICA SCOMPENSA
- PZ CON DOLORE TORACICO E SEGNI ECG DI ISCHEMIA MIOCARDICA
- ARITMIE

Indirizzo per la richiesta di estratti:

M. Mordacci

Ospedale di Vaio-Fidenza ASL Parma

Servizio di Anestesia,

Rianimazione e Terapia Iperbarica

Via Don E. Tincati, 5 - 43036 Fidenza (Pr)

- PZ IN GRAVIDANZA
- BAMBINI IN ETÀ < 6 MESI PER LA PRESENZA DI HbF

Fermo restando che il valore di COHb è indicativo solo per la diagnosi di intossicazione da monossido di carbonio e, non è di per sé indice di gravità dell'intossicazione, si consiglia, in attesa di ulteriori approfondimenti scientifici e in via transitoria, il trattamento dei:

- PZ ASINTOMATICI CON COHB > 25%
- BAMBINI ASINTOMATICI CON ETÀ < 12 ANNI CON: COHB > 10%
- PZ ASINTOMATICI CON PREGRESSA ISCHEMIA MIOCARDICA CON COHB > 15%

■ Posologia

I tempi terapeutici sono variabili ma la pressione deve essere compresa tra 1.9 e 2.8 ATA (massima nelle prime sedute). Non si ritiene utile continuare la terapia oltre la 5ª seduta.

* Si segnala anche l'esistenza dell'intossicazione acuta endogena da CO, conseguente all'inalazione di decappanti (Cloruro di metilene) che portano alla formazione di CO come conseguenza del loro metabolismo epatico.

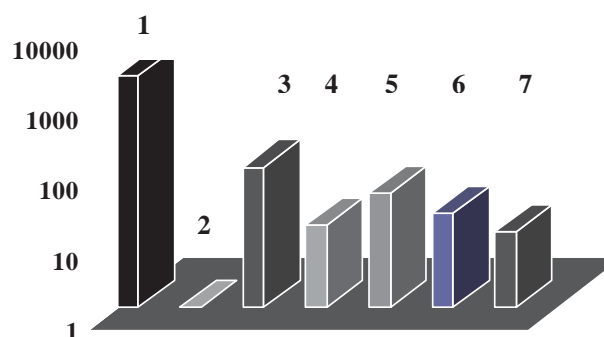
Stabilito che il paziente deve essere sottoposto a trattamento OTI così come previsto dalle linee guida, il trattamento ospedaliero deve considerare:

1. Ossigenoterapia normobarica
2. Significato di COHb
3. Prelievo venoso
4. Test neuropsicometrici
5. Esami ematochimici
6. ElettroCardiogramma
7. Emogasanalisi arteriosa

1. L'ossigenoterapia normobarica ad alti flussi con apparecchio a valvole unidirezionali deve essere iniziata fin dal momento del primo soccorso e continuata fino al momento in cui il paziente entrerà in camera iperbarica, se si riterrà opportuno il trattamento.
2. Come già osservato nelle linee guida COHb, non è indice della gravità dell'intossicazione per vari motivi già riportati in altre relazioni.
3. Per la determinazione della COHb è sufficiente un prelievo venoso. Vista l'alta diffusibilità del CO i comparti vascolari arterioso e venoso sono rapidamente in equilibrio.
4. Sono sicuramente utili i test psicometrici in acuto e soprattutto possono essere utili per indagare eventuali inizi di sindrome post-intervallare. È giusto rimarcare la difficoltà di somministrare tali test a numerose persone in urgenza in piena notte, là dove il personale medico e infermieristico è naturalmente ridotto. Altre difficoltà sono le barriere linguistiche, cioè la necessità di disporre di test in più lingue (arabo, rumeno, albanese, cinese, ecc.) e quindi la possibilità di interpretarli. Circa il 35% dei pazienti intossicati da CO e trattati presso il nostro centro non sono di lingua italiana.
5. Non sono necessari specifici esami ematochimici, indubbiamente l'anamnesi e lo stato clinico guideranno verso la necessità di eseguire Mioglobulinemia, CPK-MB e TNI, rammentando che lunghe esposizioni al CO e la immobilità di molte ore, possono portare a valori elevatissimi di Mioglobulinemia. È evidente che nel paziente gravemente intossicato (ad esempio il paziente sottoposto a ventilazione meccanica) la possibilità della coesistenza di una polmonite ab ingestis, farà estendere la gamma degli esami richiesti.
6. Riteniamo utile la esecuzione di un ECG prima del trattamento iperbarico sia per l'effetto aritmogeno che ischemizzante dell'intossicazione, indipendentemente dall'età.
7. Nella grave intossicazione (obbligatoriamente nel paziente intubato) è indispensabile l'esecuzione della emogasanalisi arteriosa, dove il Base Excess potrà essere utilizzato come indice di predittività per mortalità e morbilità in acuto (encefalopatia post-anossica).

Considerazioni: non si ritiene opportuno l'esecuzione di TAC cerebrale prima del trattamento iperbarico se la diagnosi è certa, fatto salvo il caso che il paziente riporti i segni evidenti di un trauma cranico conseguente a caduta in causa dell'intossicazione. La radiografia del torace è indispensabile se il paziente è sottoposto a ventilazione meccanica, se non è possibile ricostruire un'anamnesi attendibile, se emergono dati relativi a pregressi episodi di pneumotorace spontaneo.

Dati relativi a 2056 pazienti trattati presso il centro iperbarico del Presidio Ospedaliero di Fidenza (anno 2002)



Colonna n° 1 = numero dei pazienti trattati con OTI; n° 2 = mortalità totale (grezza) 0.7%; n° 3 = numero di pazienti ricoverati in rianimazione 100; n° 4 = mortalità riferita ai pazienti ricoverati in rianimaz. = 14 (14%); n° 5 = pazienti sottoposti a ventilazione meccanica = 42 (42%); n° 6 = mortalità pazienti sottoposti a ventilazione meccanica 17.7%; n° 7 = pazienti con encefalopatia post-anossica 11.1%

Nessun paziente ha manifestato segni clinicamente manifesti di sindrome post-intervallare.

È interessante notare come i dati della nostra esperienza collimano con il lavoro di Hawkins (2) in cui si comparano dati di pazienti intossicati trattati con OTI (HBO) e non trattati:

Pazienti intossicati da CO e sottoposti a ventilazione meccanica: outcome.

Mortalità in ospedale dopo HBO: 16,1%

Mortalità in ospedale senza HBO: 30%

Serious neurological deficit dopo HBO: 19,4%

Serious neurological deficit senza HBO: 44%

Tuttora non vi è un accordo generale su come trattare il paziente intossicato: quale pressione, per quanto tempo? Quanti trattamenti?

Hampson (3) in un suo studio, riporta 18 protocolli diversi di trattamento considerando tempi e profondità. Su 42 centri iperbarici 3 protocolli prevedevano trattamenti a 3.0 ATA, 12 protocolli a 2.5 ATA, 3 protocolli a 2.8 ATA. Attualmente si va comunque verso una lenta ma progressiva uniformazione dei protocolli, è ormai accettato che il trattamento non deve essere effettuato a pressioni inferiori a 2.5 ATA.

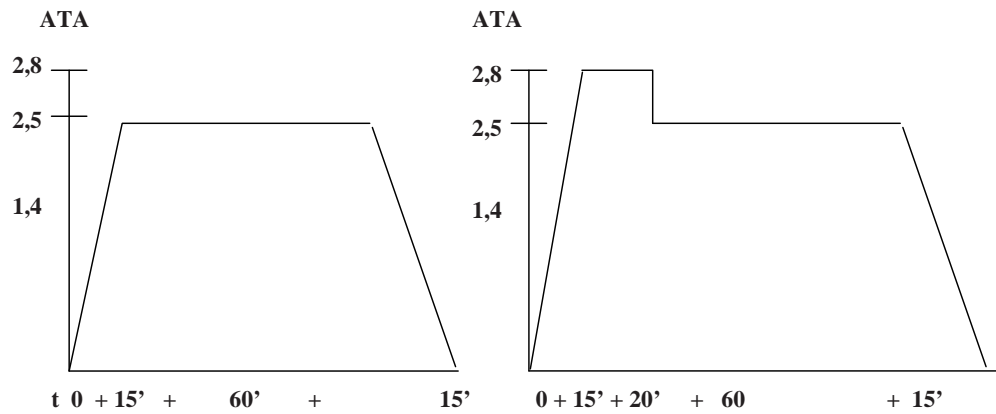
Nel nostro centro iperbarico abbiamo adottato un trattamento standard (Fig. 1) che può essere modificato a seconda delle condizioni cliniche del paziente.

Trattamento standard per intossicazioni medio-lievi.

Trattamento per intossicazioni gravi.

Le classi di gravità vengono definite in base alla griglia sottostante, già menzionata in altra relazione. Consideriamo gravi le intossicazioni appartenenti alla classe 4.

Figura 1.



1	Paziente asintomatico
2	Paziente con cefalea, vertigini, nausea, vomito
3	Paziente con: confusione mentale, lentezza di ideazione, visione offuscata, debolezza, atassia, anomalie comportamentali, respiro superficiale, dispnea, tachipnea, tachicardia
4	Paziente con: sopore, ottundimento del sensorio, pregressa perdita di coscienza, stato di coma, convulsioni, sincope, disorientamento, alterazioni alla *TAC encefalica o alla *RMN, ipotensione, dolore toracico, palpitazioni, aritmie, segni di ischemia all'ECG, edema polmonare, acidosi metabolica scompensata, rabdomiolisi, bolle cutanee

* Non si raccomanda fatti salvi casi specifici l'esecuzione di TAC cerebrale o RMN cerebrale prima del trattamento iperbarico.

Conclusione: solo l'adozione di linee guida semplici e chiare può consentire di interfacciare efficacemente l'attività del Pronto Soccorso con quella di un Centro Iperbarico che dovrà essere attivo, ovviamente, 24 h per 365 giorni l'anno, eventualmente anche per consulenze.

■ Bibliografia

- 1) Linee Guida SIMSI/SIAARTI/ ANCIP. Med Sub Ip N° 1 marzo 2007.
- 2) Hawkins M, Harrison J and Charters P. Severe carbon monoxide poisoning: outcome after hyperbaric oxygen therapy. Br. J. Anaesth., May 2000; 84: 584-6. Comparative study.
- 3) Hampson NB et al. J Hyperbaric Med 1992.

Soccorso extraospedaliero del paziente intossicato da CO

L. Cantadori, G. Vezzani

AUSL Parma, P.O. Vaio-Fidenza

U.O. Anestesia-Rianimazione, Terapia Iperbarica e Antalgica

SUMMARY

This paper focuses on rescuers' safety, and on whether the environment is safe. Rescuing procedures will vary according to rescuers' skills: BLS-D (Basic Life Support-Defibrillation), ACLS (Advanced Cardiac Life Support), PHTLS (PreHospital Trauma Life Support). It is here once more emphasised the utmost importance of an early diagnosis attained using the new transcutaneous CO-oxymeters.

■ Priorità sicurezza: valutazione della scena

L'operatore del soccorso che opera in ambiente extraospedaliero deve sempre avere come primo step della sequenza del soccorso, indipendentemente dalla natura dello stesso, la "messa in sicurezza" della scena.

Ogni soccorritore deve sempre porsi il quesito: "L'ambiente è sicuro?", finalizzando la propria azione iniziale nel salvaguardare la propria sicurezza, dell'équipe di soccorso e del paziente e pertanto, spesso dovrà provvedere all'attivazione di altre figure professionali (Carabinieri, Vigili del Fuoco).

L'errore più macroscopico è quello di iniziare un soccorso dimenticando che spesso l'ambiente in cui si opera è definibile come ostile, in quanto pericoli insidiosi, invisibili ed inavvertibili con l'olfatto possono essere la causa, ancora attiva, della richiesta di intervento urgente.

Nel caso specifico l'insidia, oltre che nella natura del tos-

sico, si nasconde anche nella clinica fatta di sintomi spesso sfumati, comuni e proprio per questo sottostimati dai pazienti ma anche dai soccorritori: un leggero mal di testa, un po' di affanno, sensazione di vertigini, sonnolenza, uno stato di confusione mentale, generici disturbi alla vista, nausea, vomito. Tutti questi sintomi sono associabili a patologie estremamente comuni, come una banale sindrome influenzale. Inoltre, gli effetti di una identica intossicazione, stesso ambiente e stesso tempo di esposizione al CO, possono essere molto diversi a seconda delle condizioni cliniche di base dei soggetti esposti. La ricerca e la corretta individuazione della causa passano attraverso l'attenta osservazione di tutti gli elementi che compongono lo scenario del soccorso. Trascurare la raccolta dati può risultare pericolosissimo per il paziente, per l'équipe di soccorso e per tutti gli astanti.

L'intossicazione da CO è la più frequente causa di intossicazione esogena acuta e, nella maggior parte dei casi, è dovuta ad una combustione difettosa all'interno dell'ambiente domestico.

Altre volte la causa è più evidente perché il CO viene sprigionato nel corso di incendi, esplosioni, ed è generalmente il maggiore killer anche in questi eventi, soprattutto all'interno di spazi confinati come le gallerie, le miniere, ecc. Tuttavia, anche se la mortalità delle lesioni da inalazione di fumi è molto inferiore rispetto alla mortalità da ustione, questo tipo di patologia richiede cure specifiche, che spesso sono ritardate dalla difficoltà diagnostica visto il carattere inizialmente poco eclatante della sintomatologia.

Il rischio di complicanze tardive impone la necessità di diagnosi e trattamento tempestivi, ma, occorre il sospetto clinico, fin dal soccorso "on scene".

Una volta fatta la diagnosi inizia un percorso decisionale difficile, eseguire il trattamento dell'intossicazione senza indugi o posticiparla dopo una valutazione più completa del paziente?

Da qui inizia la critica decisione di privilegiare il tratta-

Indirizzo per la richiesta di estratti:

L. Cantadori

Ospedale di Vaio-Fidenza ASL Parma

Servizio di Anestesia, Rianimazione

e Terapia Iperbarica

via Don E. Tincati 5 - 43036 Fidenza (Pr)

mento dell'intossicazione prima di ulteriori indagini, una volta che l'intossicazione stessa sia stata confermata, oppure rinviare il trattamento dopo una valutazione più completa del paziente.

La discriminante sta nella dinamica dell'evento: traumatica o non traumatica.

Nel primo caso la necessità di stabilizzazione del paziente in ordine alle manovre in grado di assicurare l'emostasi ed opporsi all'ipossia hanno indubbiamente la priorità.

Totalmente diverso il caso dell'intossicazione domestica accidentale che deve necessariamente essere trattata quanto prima possibile con ossigeno iperbarico.

Nei centri per ustionati circa un quarto dei pazienti presenta danni da inalazione associati a lesioni cutanee. Queste lesioni polmonari sono responsabili di un considerevole incremento della morbilità e della mortalità soprattutto legato alla comparsa di lesioni infiammatorie del polmone, che spesso causano una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e infezioni polmonari.

La mortalità varia tra 20 e 80% secondo gli autori. Essa è tanto più rilevante quanto più l'età della vittima è elevata e quanto più è estesa la superficie cutanea ustionata. Nel 77% dei casi i decessi in questi pazienti sono secondari a un deficit respiratorio. Chiaramente, se la prognosi *quoad vitam* è il più delle volte messa a repentaglio dalle ustioni cutanee, le lesioni da inalazione rappresentano un importante fattore prognostico sfavorevole.

■ Procedure di soccorso

I soccorritori si potranno trovare di fronte ad una vittima in arresto cardio-respiratorio. In tal caso, è mandatoria l'applicazione dei protocolli BLS-D (Basic Life Support-Defibrillation) o ACLS (Advanced Cardiac Life Support) a seconda della professionalità dei soccorritori. Nel caso di concomitanti traumatismi evidenti o di dinamiche di evento che riconoscano una natura traumatica (esplosione, incendio, caduta, ecc.) è necessario procedere all'applicazione dei protocolli PHTLS (PreHospital Trauma Life Support). La sincope improvvisa, che spesso accompagna le forme acute, può causare traumatismi di varia natura, che impongono l'applicazione del protocollo di gestione del paziente traumatico.

Di particolare rilevanza appare la gestione delle vie aeree che seguirà un percorso "normale", intendendo come tale una progressione peggiorativa delle condizioni respiratorie o neurologiche nel caso delle intossicazioni accidentali non traumatiche, contrariamente ai casi di intossicazione secondaria ad evento traumatico in cui l'algoritmo procedurale deve seguire altri criteri.

Se il valore di GCS (Glasgow Coma Score) dovesse essere inferiore a nove la protezione delle vie aeree diviene mandatoria. In caso di concomitante sospetto di inalazione di fumi (espettorato fuliginoso) o la presenza di ustioni cervico-facciali o al volto l'intubazione preventiva dell'edema

della glottide è consigliata. L'abituale riferimento alla saturimetria transcutanea al dito è ingannevole, infatti nonostante una più alta affinità dell'emoglobina per il CO che per l'ossigeno, la saturazione di ossigeno misurata con l'ossimetria transcutanea resterà il più delle volte normale. Infatti, l'HbCO assorbe la luce quasi alla stessa lunghezza d'onda dell'ossiemoglobina, cosa che non permette la messa in evidenza della riduzione della saturazione di ossigeno.

Il cardine del trattamento è comunque l'erogazione di ossigeno ad alti flussi (15 litri/minuto) mediante mascherina tipo Venturi con reservoir oppure attraverso tubo orotracheale e ventilazione automatica. In alcuni casi l'ipossia tissutale può precipitare patologie preesistenti. È il caso di dolori anginosi, infarti del miocardio, insufficienza respiratoria, problemi neurologici, convulsioni, ecc. In questi casi si applicheranno gli algoritmi specifici: trasmissione ECG, accesso venoso, infusione di farmaci specifici da protocollo (MANO), ecc.

La valutazione secondaria testa-piedi e la raccolta di tutti i dati utili (allergie, terapie in atto, patologie preesistenti, ecc.) completano il quadro. Durante il trasporto si dovrà costantemente rivalutare l'ABC, segnalando tempestivamente alla centrale operativa 118 se vi è peggioramento dei parametri vitali. In alcune realtà è richiesta l'esecuzione in loco di un prelievo venoso per gas-analisi che, conservato al freddo e al buio, sarà consegnato al Pronto Soccorso di destinazione. Questo al fine di documentare il grado d'intossicazione che potrebbe essere al suo livello massimo. La Centrale 118, in base alle criticità del paziente ed alle risorse disponibili, indirizzerà il paziente verso una struttura munita di camera iperbarica.

Ad arricchire il monitoraggio del paziente sono attualmente disponibili pulseCOossimetri transcutanei che mostrano risvolti interessanti e che, grazie al loro piccolo ingombro sono di facile impiego soprattutto in emergenza.

Tali strumenti permettono eseguire una valutazione non invasiva del tasso ematico di CO, misurazione continua SpO₂ e SpCO₂ unitamente a FC, eliminano il rischio di misconoscere l'intossicazione, facilita il triage del paziente, possono associare l'analisi della metaemoglobina e indice di perfusione, di facile impiego per i non sanitari. Molti AA si sono proposti di valutare la precisione di tali strumenti transcutanei con le metodologie invasive rilevando un'ottima corrispondenza per quanto attiene alla Metaemoglobina, mentre per quanto riguarda il CO, sembra esserci maggiore coincidenza per crescenti valori percentuali di SpCO (+/-3%).

■ Conclusioni

La sicurezza è un aspetto di vitale importanza, durante tutto lo svolgimento di un soccorso. L'individuare rapidamente un pericolo derivato dal monossido di carbonio, può evitare conseguenze per le persone coinvolte, soccor-

ritori compresi. Una raccolta dati ben eseguita può metterci sulla buona strada, mentre concentrarci unicamente sulle patologie rilevabili può fuorviarci. Ne consegue che è un buon soccorritore, colui che riesce a cogliere ogni particolare saliente dello scenario d'intervento. Per giungere a questo è necessaria un'ottima formazione, un continuo addestramento e... un pizzico d'esperienza.

■ Bibliografia

- 1) Hantzou P, Butera R, Clemessy JL, Michel A, Baud FJ. Early complications and value of initial clinical and paraclinical observations in victims of smoke inhalation without burns. *Chest* 1997;111:671-5.
- 2) Carsin H, Guilbaud J. In: Les lésions respiratoires sous-glottiques chez le brûlé. In: Réanimation et médecine d'urgence. Paris: Expansion scientifique française; 1986:189-205.
- 3) Hampson NB. Pulse oximetry in severe carbon monoxide poisoning in pacific north-West *Emerg Med* 1998;16(5):695-698.
- 4) Ashh-Bernal et al. Acquired Methemoglobinemia. Johns Hopkins Bayview Medical Center. *Medicine* 2004;83:265-273.
- 5) Hampson NB et al. Carboxyhemoglobin measurement by hospitals...; *J Emerg Med*. Jul;31(1):13-6.
- 6) Vinsonneau C, Augris C, Benyamina M, Lebreton F, Wassermann D. Inalazione da fumi. EMC. Urgenze 2007.

La intossicazione acuta da CO nelle età estreme della vita

D.F. Manelli, L. Caberti, L. Cantadori, M. Mordacci, G. Vezzani

AUSL Parma, P.O. Vaio-Fidenza

U.O. Anestesia-Rianimazione, Terapia Iperbarica e Antalgica

SUMMARY

Acute carbon monoxide poisoning, as the result of prolonged exposure to the products of organic matter incomplete combustion, is the most common poisoning in industrialized countries. This work assesses mortality and morbidity resulting from such acute poisoning in early and very late stages of life. Both in the case of very old patients, over eighty years of age, and of very young ones, from 0 to 5 years of age, the therapeutic approach with hyperbaric treatment is quite complex even though essential for prognostic purposes. In such age brackets, mortality and morbidity are the same as in the rest of the patients. CO-induced hypoxic/ischemic phenomena are connected to multisystemic symptomatology, which results in gastro-intestinal symptoms for infants and cardiac symptoms (rhythm disturbances) for adults, accompanied by neurological disorders. To assess the severity of the event, it is imperative to perform a blood-gas analysis on admission.

■ Introduzione

L'intossicazione acuta da monossido di carbonio (CO) costituisce il quadro più comune di avvelenamento nei paesi industrializzati. L'incidenza, nella letteratura mondiale è così rappresentata:

Indirizzo per la richiesta di estratti:

D.F. Manelli

Ospedale di Vaio-Fidenza ASL Parma

Servizio di Anestesia,

Rianimazione e Terapia Iperbarica

via Don E. Tincati, 5 - 43036 Fidenza (Pr), Italy

- USA 50.000 visite, per intossicazione acuta da CO, all'anno (Hampson NB, Weaver LK 2007)
- GB 200 gravi intossicazioni acute da CO di cui 50 deceduti all'anno (Blumenthal 2001)
- FRANCIA 18 casi/100.000 abitanti di cui 200 decessi all'anno (Annane et al. 2001)
- ITALIA 6000 ricoveri/anno di cui 350 decessi (Lanza et al. 2001)

Scopo del presente lavoro è quello di valutare mortalità e morbilità, nell'intossicazione acuta da CO, nei piccoli pazienti in età compresa tra 0 e 5 anni e negli adulti al di sopra degli 80 anni.

■ Materiali e Metodi

Il periodo analizzato decorre dal 1990 al 2007, in tale epoca sono stati trattati:

- 55 adulti di cui: 30 uomini con età media di 83.6 anni e 25 donne con età media di 82.5 anni
- 104 piccoli pazienti di cui: 56 maschi con età media 3.4 anni (1 paziente di 3 mesi)
- 48 femmine con età media di 3.7 anni (1 paziente di 3 mesi)

Per quantizzare la gravità dell'intossicazione, si è utilizzata la "Classificazione Clinica" proposta da Wattel & Mathieu che prevede:

CLASSE 0	coscienza normale, non perdita di coscienza, iniziale esame obiettivo neurologico normale
CLASSE 1	coscienza normale, non perdita di coscienza iniziale, segni obiettivi all'esame neurologico

CLASSE 2	coscienza normale, perdita di coscienza iniziale
CLASSE 3	coma GCS > 8
CLASSE 4	coma GCS < 8
sequele minori	cefalea residua, disturbi della memoria, del sonno e dell'umore
sequele maggiori	sindrome extrapiramidale, stato confusionale e demenziale

Il riscontro di acidosi metabolica con aumentati valori della lattacidemia contribuiscono alla definizione del livello di gravità dell'intossicazione e sono utili indicatori al trattamento iperbarico. Si sono inoltre ricercati i segni clinici più evidenti, legati all'interessamento di organi ed apparati più sensibili all'ischemia, in funzione dell'età, dopo esposizione acuta al CO.

Il tempo di esposizione è stato valutato fra 3 e 9 ore. Il valore dell'HbCO, riscontrato all'EGA, risultava così costituito:
 - al PS di primo ricovero: dal 7,3% al 53% (media 29,54%)
 - al centro OTI: dal 1,5% al 35% (media 16,92%)

Dei pazienti ultra ottantenni, 5 sono stati sottoposti ad IOT, all'arrivo al centro iperbarico, data la gravità dell'intossicazione, prima del trattamento; di questi 1 è deceduto in rianimazione per IMA*, e i restanti, avendo avuto miglioramento clinico dopo terapia, sono stati trasferiti ai reparti di provenienza. Riportiamo a seguire i valori della carbossiemoglobina riscontrati all'EGA:

PS di primo ricovero		centro OTI	
HbCO	BE	HbCO	BE
51%	- 7,3	35%	- 6,1
33,9%	- 14,7	1,5%	- 1,6
31%	- 4,4	1,7%	- 3,5
39,4% *		12,5%	- 6,5
39,9%	- 16,4		

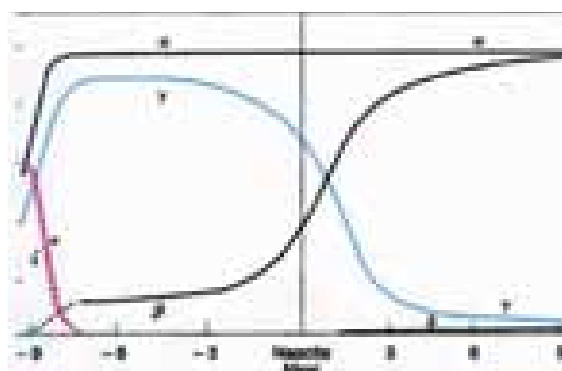
■ **Conclusion**

Risulta difficoltoso il trattamento iperbarico riservato al "grande vecchio" per la presenza di limiti legati all'età che possiamo così riassumere: difficoltà di adattamento, difficoltà di compensazione, preesistenti patologie respiratorie e cardio-vascolari. Non è documentabile una maggiore mortalità o morbilità nella intossicazione acuta da CO nel vecchio > 80 anni, rispetto a quelli di altre fasce di età; tuttavia ciò che si mette in evidenza è la netta prevalenza di sintomatologia cardiologica specie rappresentata dai disturbi del ritmo. Si ricorda che la mortalità da noi registrata, per il paziente che arriva al centro OTI incubato è del 15%; mentre il riscontro di PAE è dell'11%; non ci sono state sindromi post-intervallari.

■ **Nell'infante da 0 a 5 anni**

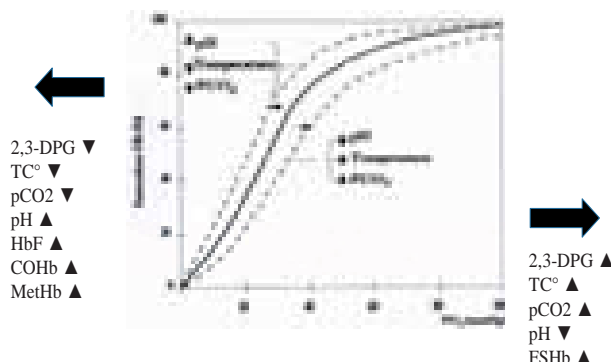
L'intossicazione acuta da CO in età infantile costituisce una forma di esposizione a tossici esogeni particolarmente complessa in quanto i sintomi presentati sono spesso sfumati o tali da richiamare all'attenzione problematiche differenti da quelle dell'inalazione. A queste problematiche bisogna aggiungere che il bambino può non essere in grado di riferire esattamente i sintomi lamentati, le caratteristiche fisiologiche tipiche dell'età pediatrica di cui: maggior fabbisogno e consumo metabolico rispetto all'adulto, la presenza di HbF nei primi mesi di vita. L'HbF è presente in circolo in percentuale variabile, essa lega in modo avido al CO, pertanto l'indicazione al trattamento iperbarico deve essere applicato su scala più ampia rispetto al paziente adulto. Riportiamo nella tabella a seguire i valori normali riscontrabili:

ETÀ	HbF% valori normali
alla nascita	50 - 90
< 2 anni	0 - 4
> 2 anni	0 - 2



L'HbF persiste con valori normali fino al 20% di Hb nei primi 4 mesi e fino al 5% al 6° mese di vita. La persistenza di tale tipo di emoglobina favorisce lo spostamento a sinistra della curva di dissociazione ossigeno-emoglobina:

curva di dissociazione ossigeno-emoglobina



Risultati e conclusioni nel "grande vecchio":

STADIAZIONE CLINICA		
CLASSE DI SEDAZIONE	N° PAZIENTI	SEQUELE
classe 0	14 (25%)	minori
classe 1	7 (13%)	cefalea, vertigine, confusione
classe 2	26 (47%)	perdita di coscienza iniziale
classe 3	2 (4%)	GCS > 8
classe 4	6 (11%)*	GCS < 8
* un paziente ha sviluppato EPA		
** una paziente, deceduta dopo il ricovero, non trattata, con PaO ₂ /FiO ₂ 60		
ALTERAZIONI ECG		
angor	5 (14%)	37/55 pazienti (pari al 67%) presentava aritmie cardiache
alterazioni ST Tl	12 (31%)	
fibrillazione atriale	4 (11%)	
flutter atriale	1 (3%)	
tachicardia SV	4 (11%)	
ritardi della conduzione	11 (30%)	

Stadiazione clinica	
Classe di sedazione	N. pazienti
classe 0	33 (32%)
classe 1	38 (36%)
classe 2	33 (32%)
classe 3	0
classe 4	0

Sintomi gastro-enterici insorti in corso di intossicazione acuta da CO	
nausea	34 (40%)
vomito	40 (47%)
diarrea	3 (4%)
algia addominale	8 (9%)

La tachicardia sinusale è sempre presente, si è manifestato un caso di BPSV e due casi di alterazione del tratto ST sovra/sotto slivellato.

Anche per i piccoli pazienti, il tempo di esposizione è stato valutato tra le 3 e 9 ore. Il valore dell'HbCO, all'EGA eseguito al centro di primo ricovero, presentava valori tra l'1,5% e il 45,8% (media 18,58%). Dei 104 piccoli pazienti, 18 sono stati trattati con O₂ normobarico in quanto si presentavano asintomatici o con lieve nausea, classe di sedazione 0 ed HbCO al di sotto del 10% (media 5,1%). I restanti sono stati trattati in camera iperbarica. Il "device" utilizzato per ridurre al minimo lo spazio morto, prevede la presenza di maschera per l'erogazione dell'ossigeno con valvola unidirezionale; nei bambini al di sotto dei 15 mesi di vita, la ventilazione è stata effettuata mediante casco, in cui il piccolo veniva introdotto fino all'al-

tezza del diaframma rivestito con solo tessuto di cotone (meglio goretex).

Una presentazione caratteristica, più tipica dei primi mesi di vita, è costituita dai cosiddetti Apparent Life Threatening Event (A.L.T.E.), con quest'acronimo si raggruppano sintomi quali comparsa improvvisa di cianosi, apnea, ipotonia, pallore, vomito, perdita di coscienza che possono riconoscere cause diverse, come ad esempio, malattie cardiovascolari, neurologiche, respiratorie e soprattutto digestive, ed in particolare la sindrome da reflusso gastroesofageo. Da quanto su esposto la possibilità di eseguire una corretta diagnosi differenziale si fonda sull'esecuzione di EGA a volte ripetute per i casi dubbi.

■ Conclusione

Anche per i piccoli pazienti c'è grande difficoltà al trattamento iperbarico data la scarsa collaborazione; la compressione avviene lentamente, con diverse soste prima di giungere alla pressione terapeutica (nella nostra esperienza, non siamo mai ricorsi alla miringotomia e non abbiamo mai riportato danni all'orecchio medio). Dal nostro lavoro emerge la netta prevalenza di sintomi gastroenterici da presumibile ipossia intestinale; fra i sintomi neurologici si registra netta prevalenza dello stato di sopore a fronte della cefalea.

■ Bibliografia

Piantadosi C et al. In vivo binding of CO to cytochromen rat c oxidase in rat brain. J Appl Physiol 1990;62: 604-610.

- Thom S. Antagonism of CO-mediated brain lipid peroxidation by hyperbaric oxygen. *Toxicol Appl Physiol* 1990;105:340-4.
- Raphael JD. Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute CO intoxication. *Lancet* 1989;2:414-9.
- Thom S. Delayed neurologic sequelae after CO poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1995;24:474-80.
- Mathieu D. Randomized prospective study comparing the effect of HBO versus 12 hours NBO in non comatose patients. *Undersea Hyperb Med* 1996;23:7-8.
- Weaver LK. Neuropsychologic and functional recovery from severe CO poisoning without hyperbaric oxygen therapy. *Ann Emerg Med* 1996;27:736-40.
- Baker MD, Henreting F, Ludwig S. Carboxyhemoglobin levels in children with non specific flu-like symptoms. *The Journal of Pediatrics* 1988,113,501-504.
- Foster M, Goodwin SR, Williams C, Loeffler J. Recurrent acute life-threatening events and lactic acidosis caused by chronic carbon monoxide poisoning in an infant. *Pediatrics* 104 e 34,1999.

Sofferenza mitocondriale miocardica in corso di intossicazione acuta da CO

Monica Rocco

Centro Iperbarico Policlinico Umberto I - Roma

ABSTRACT

L'intossicazione da monossido di carbonio (CO) determina un danno cellulare diretto, un danno legato alla riperfusione e allo stress ossidativi. Numerosi lavori pubblicati nella recente letteratura internazionale dimostrano l'effetto tossico del CO sulla mioglobina che peggiora la condizione di ipossia diminuendo la funzione contrattile delle miocellule.

Viene ad essere compromessa la funzionalità mitocondriale che anche in assenza di patologie coronariche determina una sintomatologia nota come "stunned miocardico". Vengono riportati i risultati di due studi che dimostrano con l'ausilio della microscopia elettronica e della scintigrafia con sestaMIBI il danno mitocondriale e con l'ausilio della risonanza cardiaca la possibilità di migliorare la performance del cuore stunned utilizzando un calcio sensibilizzante di ultima generazione: levosimendan.

Carbon monoxide (CO) poisoning is the most common unintentional poisoning in the USA and Europe (1); its toxicity results from direct cellular damage, reoxygenation injury and oxidative stress. In addition to cerebral impairment, CO can cause cardiac dysfunction secondary to myocardial ischemia (2) or to stunned myocardium syndrome with normal perfusion (3), usually treated with conventional inotropes.

Piantadosi (4) demonstrated that an important target of the carbon monoxide intracellular toxicity was myoglobin.

Moreover, the carbon monoxide-myoglobin binding affinity with the associated hypoxic condition worsens the further contractile efficiency of myocardial cells. Therefore, acute carbon monoxide poisoning may cause alteration of mitochondrial function in the absence of coronary narrowing, directly predisposed the myocardial cells to a temporary contractile dysfunction (5, 6). This dysfunction is a histotoxic hypoxia (7) due to inhibition of the cytochrome chain (4, 8). This condition should be differentiated by ischemia, in which oxygen deprivation is associated with insufficient washout of metabolites related to reduced perfusion (9). For these reasons, ischemic myocardial damage, unlike anoxic or hypoxic injury, is accompanied by a rapid decrease of intracellular pH. This phenomenon is often related to electrophysiologic impairment, which was not ever documented (3).

We have recently described (3) a case of a reversible myocardial damage induced by acute carbon monoxide intoxication documented by morphologic data. We documented a specific electron microscopy findings correlated to functional evidence of primary mitochondrial impairment. Clinical data showed evidence of a temporary, low cardiac output syndrome that lasted several days. When cardiac failure was reversed, little myocardial damage was documented by functional and electron microscopy findings. These data could suggest the presence of myocardial ischemic damage. However, coronary angiography excluded the presence of coronary artery disease, and myocardial biopsy showed reversible lesions. Electron microscopy mainly showed swollen mitochondrial and slight intracellular edema (10-13). The more severe lesions (contracture bands, myofibrillar disarray, changes of mitochondrial cristae) were occasionally found and only focally distributed. In the present case, the myocardial damage was caused by impairment of oxygen utilization rather than by absence of oxygen supply.

Electron microscopy also showed the presence of large

Indirizzo per la richiesta di estratti:

Monica Rocco
Centro Iperbarico Policlinico Umberto I
Viale del Policlinico
Roma

deposits of glycogen associated with altered mitochondria. Abnormal accumulation of glycogen in myocardial cells has been found in the following situations: a) several chronic conditions (such as glycogenosis, cardiomyopathy, and congenital cardiopathy) (14-16) that were excluded in our patient; or b) the hibernating heart (associated with a reduced amount of myofilaments) (17). We suggest that these glycogen deposits associated with abnormal mitochondria may be signs of the incapability of myocardial cells in utilizing energy substrata. Furthermore, ischemia usually induces a rapid depletion of glycogen, followed by mitochondrial structural alterations (10). Therefore, it is likely that in the present case, the mitochondrial damage was primary (17) (as per direct action of carbon monoxide). The consequent blocking of respiratory enzymatic chains may be morphologically marked by the occurrence of abnormal glycogen deposits associated with altered mitochondria. Even if endomyocardial biopsy is not a primary clinical indication in carbon monoxide intoxication, according to current literature (18), this study allowed detection of mitochondrial alterations specifically related to the effects of carbon monoxide *in vivo*.

We evaluated myocardial perfusion also through the use of ^{99m}Tc sestamibi scintigraphy. Thallium is commonly used to evaluate myocardial viability. However, sestamibi also provides high-quality imaging characteristics for visualization of myocardial perfusion (19). In addition, unlike thallium, sestamibi is bound in a relatively stable manner to mitochondria, and therefore, sestamibi seemed to be indicated in carbon monoxide intoxication, where an impairment of mitochondrial function was suspected. Sestamibi is a lipophilic cation that crosses the sarcolemma, thanks to passive transport (20), and it is held by inner negativity of the muscular fibers (21, 22). In cell cultures and isolated rat hearts, the cytosol of myocardial cells has a five-fold concentration of this radiopharmaceutical marker when compared with extracellular space (21). In working mitochondria, this cation reaches a concentration of 300-fold (21). Therefore, scintigraphic data also suggested that a primary impairment of mitochondrial function (due to carbon monoxide poisoning) may have induced a reversible depression of myocardial contractility.

The lack of ^{99m}Tc sestamibi uptake is usually secondary to two main conditions: a) a permanent condition (myocardial necrosis); and b) a temporary condition (stunning of myocardial fibers) (22, 23). The stunned myocardium, probably secondary to free radical production and to an altered calcium homeostasis (24, 25), is characterized by the absence of diffuse ultrastructural signs of myocardial irreversible injury. However, this condition has been linked to transient postischemic ventricular dysfunction (17, 26, 27). Therefore, in the presence of normal myocardial perfusion, our findings are consistent with the presence of a stunned myocardium-like syndrome. Stunned myocardium

can be forced or recruited to contract if necessary (17, 28). Several studies have shown that inotropic stimulation with agents such as dopamine, isoproterenol, epinephrine, hydralazine, and calcium can stimulate contraction of the stunned myocardium (29, 30). In the present case, the early administration of inotropic drugs (dopamine and dobutamine) led to an increase in contractility of the myocardium and of the ejection fraction, preventing cardiogenic shock. Early recognition and treatment of this clinical syndrome allows the prevention of myocardial infarction (31, 32).

Myocardial stunning refers to a form of myocardial contractile dysfunction occurring in response to a transient, but fully restored, episode of severe ischemia (33), probably related to altered calcium homeostasis, with a transient calcium overload on reperfusion and oxygen free radical production (34) causing contractile depression due to decreased sensitivity of the myofibrils to calcium (33). As previously described CO poisoning impairs mitochondrial function, inhibiting the cytochrome chain (35) and predisposing to a temporary contractile dysfunction of the myocytes (36) and a stunning-like syndrome. Full recovery of cardiac function is usually expected, but may take considerable time. We recently described a case of stunned myocardium, CO poisoning related, recovered by levosimendan therapy and documented by a cardiac magnetic resonance (CMR).

Levosimendan enhances cardiac contraction by improving the use of available calcium rather than by inundating the cell with excessive calcium, as do traditional inotropes (37), maintaining the energy cost of contraction at a near-normal level.

Furthermore, it increases the coronary circulation, avoiding the risk of ischemia (37). In this situation, CMR imaging provides accurate evaluation of ventricular function and may be a valuable non-invasive method of evaluating cardiac function (38).

In conclusion, we suggest the usefulness of CMR for an early diagnosis of stunned myocardium syndrome induced by CO intoxication. Levosimendan improves the cardiac performance of the patient, increasing the contractile reserve in only 24 h, and may be a safer alternative to increasing doses of dobutamine.

References

- 1) Ernst A, Zibrak J. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998;339(22):1603-8.
- 2) Dwyer EM, Turino GM. Carbon monoxide and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1989;321:1474-5.
- 3) Tritapepe L, Macchiarelli G, Rocco M et al. Functional and ultrastructural evidence of myocardial stunning after acute carbon monoxide poisoning. *Crit Care Med* 1998;26(4):797-801.

- 4) Piantadosi CA. Carbon monoxide, oxygen transport, and oxygen metabolism. *Journal of Hyperbaric Medicine* 1987;2:27-44.
- 5) Chance B, Erecinska M, Wagner M. Mitochondrial response to CO toxicity. *Ann N Y Acad Sci* 1970; 174:193-204.
- 6) McMeekin JD, Finegan BA. Reversible myocardial dysfunction following carbon monoxide poisoning. *Can J Cardiol* 1987;3:118-121.
- 7) Siggaard-Andersen O, Ulrich A, Gothgen IH. Classes of tissue hypoxia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 107(Suppl):137-142.
- 8) Marius-Nunez AL. Myocardial infarction with normal coronary arteries after acute exposure to carbon monoxide. *Chest* 1990;97:491-494.
- 9) Reimer KA, Jennings RB. Myocardial ischemia, hypoxia and infarction. In: *The Heart and Cardiovascular System*. Fozzard HA, Jennings RB, Haber E, et al (Eds). New York, Raven Press, 1986,1133-1202.
- 10) Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res* 1974; 35(Suppl 3):156-172.
- 11) Schaper J, Hehrlein F, Schlepper M, et al. Ultrastructural alterations during ischemia and reperfusion in human hearts during cardiac surgery. *J Mol Cell Cardiol* 1977;9:175-189.
- 12) Schaper J, Mulch J, Winkler B, et al. Ultrastructural, functional, and biochemical criteria for estimation of reversibility of ischemic injury: A study on the effects of global ischemia on the isolated dog heart. *J Mol Cell Cardiol* 1979;11:521-541.
- 13) Chiavarelli R, Macchiarelli G, Familiari G, et al. Ultrastructural changes of coronary artery endothelium induced by cardioplegic solutions. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989;37:151-157.
- 14) Macchiarelli G, Nigri G, Martinotti A, et al. Subcellular structure of the atrial myocardium of children in cases of atrial septal defect. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1992;24:395-400.
- 15) Kunkel B, Lapp H, Kober G, et al. Ultrastructural evaluation in early and advanced congestive cardiomyopathies. In: *Cardiomyopathy and Myocardial Biopsy*. Kaltenbach M, Loogen F, Olsen EGJ (Eds). Berlin-Heidelberg-New York, Springer-Verlag, 1978: 87-99.
- 16) Ghadially FN (Ed). *Ultrastructural Pathology of the Cell and Matrix*. Second Edition. London, Butterworths, 1982.
- 17) Ferrari R. Metabolic disturbances during myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Cardiol* 1995;76:17B-24B.
- 18) Parrillo JE, Aretz HT, Palacios I, et al. The results of transvenous endomyocardial biopsy can frequently be used to diagnose myocardial diseases in patients with idiopathic heart failure. Endomyocardial biopsies in 100 consecutive patients revealed a substantial incidence of myocarditis. *Circulation* 1984;69: 93-101.
- 19) Holman BL, Jones AG, Lister-James J, et al. A new Tc-99m-labeled myocardial imaging agent, hexakis (t-Butylisonitrile)-Technetium(I) [Tc-99m TBI]: Initial experience in the human. *J Nucl Med* 1984;25: 1350-1355.
- 20) Mousa SA, Williams SS, Sands H. Characterization of in vivo chemistry of cations in the heart. *J Nucl Med* 1987;28:1351-1357.
- 21) Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge JF, et al. Subcellular distribution of technetium-99m-MIBI in isolated perfused rat hearts. *J Nucl Med* 1992;33:1516-1521.
- 22) Crane P, Laliberte R, Heminway S, et al. Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestaMIBI myocardial retention. *Eur J Nucl Med* 1993;20:20-23.
- 23) Gimple LW, Beller GA. Myocardial viability. Assessment by cardiac scintigraphy. *Cardiol Clin* 1994;12: 317-332.
- 24) Maublant JC, Citron B, Lipiecki J, et al. Rest technetium 99m-sestaMIBI tomoscintigraphy in hibernating myocardium. *Am Heart J* 1995;129:306-314.
- 25) Ferrari R, Ceconi C, Curello S, et al. Oxygen free radicals and reperfusion injury. Effect of ischemia and reperfusion on the cellular ability to neutralize oxygen toxicity. *J Mol Cell Cardiol* 1986;18:67-69.
- 26) Bolli R, McCay PB. Use of spin traps in intact animals undergoing myocardial ischemia reperfusion: A new approach to assessing the role of oxygen radicals in myocardial stunning. *Free Radic Res Commun* 1990;9:169-175.
- 27) Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: Prolonged post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146-1149.
- 28) Kloner RA, Przyklenk K, Patel B. Altered myocardial states: The stunned and hibernating myocardium. *Am J Med* 1986;86(Suppl 1A):14-22.
- 29) Ellis SG, Wynne J, Braunwald E, et al. Response of reperfusion-salvaged stunned myocardium to inotropic stimulation. *Am Heart J* 1984;107:13-19.
- 30) Bolli R, Zhu W-X, Myers ML, et al. Beta-adrenergic stimulation reverts post-ischemic myocardial dysfunction without producing subsequent functional deterioration. *Am J Cardiol* 1985;56:964-968.
- 31) Patel B, Kloner RA, Przyklenk K, et al. Postischemic myocardial stunning: A clinically relevant phenomenon. *Ann Intern Med* 1988;108:626-628.
- 32) Iberer F, Konigsrainer A, Wasler A, et al. Cardiac allograft harvesting after carbon monoxide poisoning. Report of a successful orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:499-500.
- 33) Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev* 1999;79: 609-34.
- 34) Vroom MB, VanWezel HB. Myocardial stunning, hi-

- bernation, and ischemic preconditioning. *J Cardiot-horac Vasc Anesth* 1996;10(6):789-99.
- 35) Marius-Nunez AL. Myocardial infarction with normal coronary arteries after acute exposure to carbon monoxide. *Chest* 1990;97:491-4.
- 36) Chance B, Erecinska M, Wagner M. Mitochondrial response to CO toxicity. *Ann NY Acad Sci* 1970;174 (1):193-204.
- 37) Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998;98:2141-7.
- 38) Pujadas S, Reddy GP, Webber O, Lee JJ, Higgins CB. MR imaging assessment of cardiac function. *J Magn Res Imag* 2004;19:789-99.

Sofferenza Miocardica Contrattile in Corso di Intossicazione Acuta da CO.

Dati preliminari

G. Rastelli, V. Brianti, A. Pizzola*, A. Caiazza

AUSL Parma, DEU, P.O. Fidenza-Vaio

U.O. di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza

*U.O. Anestesia-Rianimazione e Terapia Iperbarica

SUMMARY

Acute carbon monoxide poisoning, as the result of prolonged exposure to the products of organic matter in complete combustion, is the most common poisoning in industrialized countries. This work assesses mortality and morbidity resulting from such acute poisoning in early and very late stages of life. Both in the case of very old patients, over eighty years of age, and of very young ones, from 0 to 5 years of age, the therapeutic approach with hyperbaric treatment is quite complex even though essential for prognostic purposes. In such age brackets, mortality and morbidity are the same as in the rest of the patients. CO-induced hypoxic/ischemic phenomena are connected to multisystemic symptomatology, which results in gastro-intestinal symptoms for infants and cardiac symptoms (rhythm disturbances) for adults, accompanied by neurological disorders. To assess the severity of the event, it is imperative to perform a blood-gas analysis on admission.

Benché l'intossicazione acuta da CO costituisca la causa più frequente di intossicazione accidentale in adulti negli USA, sono scarsissime le segnalazioni in Letteratura sulle manifestazioni cardiovascolari legate all'intossicazione da CO. Recentemente Enry e coll (JACC 2005), valutando retrospettivamente 230 casi consecutivi di pazienti (pz) con un'intossicazione da CO di grado moderato-severo sottoposti a ossigenoterapia iperbarica,

hanno riscontrato la presenza di segni di danno miocardico nel 37% dei pazienti, sulla base di modificazioni dell'elettrocardiogramma (ecg) di tipo ischemico (30%), o di un rialzo dei marcatori cardiaci (35%). Inoltre, nel sottogruppo dei pz sottoposto ad ecocardiografia, nel 57% dei casi sono state evidenziate alterazioni della contrattilità miocardica globale (LVEF) o della cinetica distrettuale. In un successivo studio prospettico gli stessi Autori (JAMA 2006) hanno correlato il riscontro di danno miocardico indotto da intossicazione da CO con la mortalità a medio-lungo termine, rilevando nel follow-up un significativo incremento della mortalità nei pz con riscontro di danno miocardico. Ancor più recentemente Kalay e coll (Am J Cardiol 2007) hanno sottoposto a controlli ecocardiografici seriati una piccola coorte di pz con intossicazione da CO, rilevando una ridotta e rapidamente reversibile nel tempo LVEF in quasi tutti i pz con positività dei marcatori cardiaci.

Sulla scorta di questi riscontri della Letteratura, abbiamo effettuato un'indagine retrospettiva su un piccolo campione di 16 pz consecutivi, giunti alla nostra osservazione a partire dal 2005 per intossicazione da CO, con segni di danno miocardico e sottoposti ad ossigenoterapia iperbarica, per i quali è stato possibile effettuare controlli ecocardiografici seriati. Al fine di valutare la prevalenza e l'entità del danno miocardico, abbiamo verificato la prevalenza di positività dei marcatori cardiaci e delle alterazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico, valutando inoltre nel tempo le modificazioni della cinetica cardiaca, sia globale (LVEF) che distrettuale. L'età media dei pz era 45 anni. Nel 77% dei pz con positività dei marcatori cardiaci sono state rilevate alterazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico e tra i pz con alterazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico l'85% presentava positività dei marcatori cardiaci. Mentre solo 4 pz presentavano una franca ipocinesia, la LVEF basale media era 46% ed incrementava significativamente già al controllo dopo 48

Indirizzo per la richiesta di estratti:

G. Rastelli

U.O. di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza

Via Don E. Tincati, 5

43036 Fidenza (Pr) Italy

ore (52%), per aumentare ulteriormente dopo 2 settimane (64%).

La sofferenza miocardica si conferma una sequela frequente dell'intossicazione da CO e produce una prolungata riduzione della performance cardiaca prevalentemente di entità subclinica. Pertanto tutti i pz con intossicazione da CO dovrebbero essere sottoposti a screening cardiovascolare, mediante l'esecuzione di ecg e marcatori cardiaci, effettuando un esame ecocardiografico ai pz con segni di danno miocardico.

Sulla scorta di questi riscontri della Letteratura, abbiamo effettuato un'indagine retrospettiva preliminare su un piccolo campione di 16 pz consecutivi, per i quali è stato possibile effettuare controlli ecocardiografici seriat, giunti alla nostra osservazione per intossicazione da CO, con segni di danno miocardico e sottoposti a trattamento con ossigenoterapia iperbarica.

■ Metodi e Risultati

Dall'1 gennaio 2005 al 31 agosto 2007 sono stati trattati presso la camera Iperbarica dell'Ospedale di Vaio (Fidenza) 121 pz per intossicazione da CO di grado medio-severo. Di questi abbiamo analizzato un piccolo gruppo di 16 pz, ricoverati presso il Reparto di Medicina d'Urgenza durante il periodo di trattamento richiesto per effettuare il trattamento di ossigenoterapia iperbarica, per i quali è stato possibile disporre dei dati elettrocardiografici, dei marcatori cardiaci seriat e dei riscontri ecocardiografici. Tutti questi pz, che avevano segni di danno miocardico conseguente all'intossicazione da CO, rilevabile da alterazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico e/o positività dei marcatori cardiaci (livelli di troponina-I > 0.07 ng/ml e/o creatin kinasi-MB > 10 U/L), sono stati sottoposti ad esame ecocardiografico, rispettivamente

dopo il primo trattamento iperbarico, a distanza di 48 ore e di due settimane. Sono stati esclusi dall'analisi pz con nota pregressa storia di cardiopatia ischemica e/o di scompenso cardiaco.

I dati rilevati nei pz sono stati globalmente riportati nella sottostante tabella. L'età media dei pz era $45,5 \pm 21,9$ anni, il livello di carbossiemoglobina medio all'accettazione (COHb) $31,9 \pm 6,8\%$ e la durata media di esposizione al CO era di $11 \pm 4,5$ ore.

Nel 77% dei pz con positività dei marcatori cardiaci sono state rilevate alterazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico (sottoslivellamento ST > 0,5 mm o inversione dell'onda T \geq in 2 derivazioni contigue, e/o soprasslivellamento del tratto ST), viceversa tra i 13 pz con alterazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico l'85% presentava positività dei marcatori cardiaci.

Tramite ecocardiografia sono stati valutati convenzionalmente: il diametro telediastolico del VS, gli spessori parietali, la cinetica ventricolare globale (espressa come frazione di eiezione del VS - LVEF) e la cinetica segmentaria del VS (valutata in base al regional wall motion score index). La LVEF basale media era $46,3 \pm 6,5\%$ ed incrementava significativamente al controllo dopo 48 ore ($52,1 \pm 6,9\%$, $p < 0,05$), per aumentare ulteriormente al 2° controllo, effettuato dopo 2 settimane, in tutti i pz in modo significativo ($64,3 \pm 7,1\%$, $p < 0,001$), come evidenziato nella figura 1. Valori di LVEF < 40%, espressione di ipocinesia ventricolare del VS, sono stati rilevati in 4 pz ed erano correlati all'età ($r = -0,54$) ma non al livello di carbossiemoglobina o alla durata dell'esposizione al CO. Nel 50% dei pz inoltre erano presenti alterazioni della cinetica regionale, anch'esse correlate solamente ed in modo ancor più significativo con l'età ($r = -0,67$). Tutti i pz con LVEF < 40% e l'87% di quelli con alterazioni della cinetica regionale avevano positività dei marcatori cardiaci.

Tabella 1.

Età	27	61	42	27	77	81	63	18	70	66	15	33	56	38	23	32
Sesso	M	M	M	F	F	M	F	M	F	M	F	F	F	M	M	F
CO%	27	21	19	43	29	32	25	36	33	30	30	34	38	42	37	35
Dur. Esposizione h	6	12	16	8	12	12	10	6	8	10	6	8	12	23	16	12
Alt ischem. Ecg	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI
ST Ecg \uparrow	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO
Freq. Cardiaca	105	100	112	92	86	102	92	86	94	96	100	104	120	116	102	100
Tachic. Sinusale	SI	SI	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Tn.I v.n.<0.07	0,9	0,8	1,9	,08	,02	11	0,4	0,1	,02	,14	,24	,28	2,5	1,5	1,0	,09
Ck-MB m. v.n. <10	8	8,6	80	7,2	47	40	7	7,2	3,3	5	9,2	12	18	8,9	8,2	7,6
ECO-LVEF %*I	50	35	48	46	40	48	42	54	46	38	58	46	38	45	52	55
ECO-LVEF %*C-1	56	39	54	58	45	53	49	59	55	42	61	52	41	54	58	59
ECO-LVEF %*C-2	70	48	72	70	55	64	68	69	66	56	70	64	54	65	70	68
ECO Alt. Cin. Reg.	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO

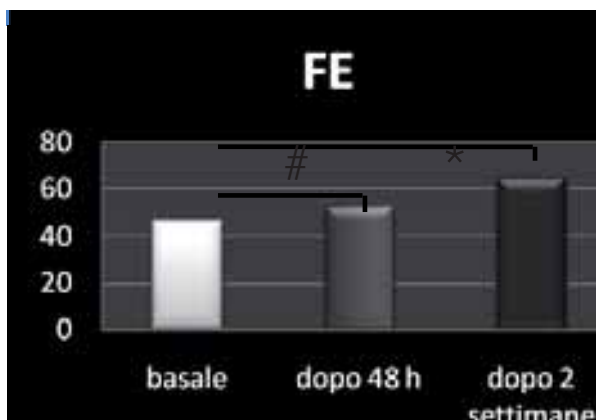


Figura 1. # $p < 0.05$ - * $p < 0.001$.

■ Discussione

Il danno miocardico da intossicazione da CO è principalmente prodotto sia dall'ipossia cellulare, conseguente alla 200-250 volte più elevata affinità della CO per l'emoglobina rispetto all'O₂, che al danno cellulare diretto indotto sulla catena respiratoria mitocondriale dal legame del CO con la citocromo-c ossidasi, che interferisce direttamente con la respirazione cellulare, inducendo uno "stordimento" o stunning miocardico. Nella nostra revisione abbiamo selezionato un piccolo gruppo di pz con un'intossicazione di entità medio-grave, che mostrava segni di danno miocardico, rilevabile elettrocardiograficamente, come segni di ischemia, e/o tramite positivizzazione dei marcatori cardiaci. L'elemento più rilevante che emerge dai nostri dati è che sebbene relativamente pochi pz (4) avessero una riduzione $\geq 40\%$ della LVEF, rispondente ai canoni ecocardiografici richiesti per definire una ridotta cinetica ventricolare sx, nel suo com-

plesso il campione mostrasse in modo omogeneo una LVEF abbastanza depressa ($46 \pm 6,5\%$), ai limiti inferiori della norma ma certamente inferiore a quella prevedibile per una popolazione di età mediamente non elevata (45,5 aa), ed esente da patologie cardiache in anamnesi. Questo suggerisce come una depressione di entità variabile della cinetica ventricolare sx possa manifestarsi in tutti i pz che mostrino segni di danno miocardico, rilevabili tramite ecg e/o marcatori cardiaci, conseguente allo stunning miocardico secondario all'intossicazione da CO.

Un'altra considerazione, che emerge dalla valutazione seriatà degli esami ecocardiografici dei nostri pz, è che la durata di questo stunning miocardico sia cospicua, poiché sebbene si assista ad un significativo incremento della LVEF già dopo 48 ore, si rileva un ulteriore ed ancor più significativo incremento della contrattilità miocardica a distanza di due settimane dal ricovero.

Nel complesso questi dati confermano quindi che la sofferenza miocardica indotta da intossicazione da CO è rilevante e produce una prolungata riduzione della performance cardiaca sebbene di entità subclinica, sulla cui rilevanza prognostica occorreranno ulteriori studi di follow-up ad hoc.

■ Bibliografia

- 1) Satran D et al. Cardiovascular Manifestations of Moderate to Severe carbon Monoxide Poisoning. JACC 2005;45:1513-1516.
- 2) Henry CR et al. Myocardial Injury and Long-term Mortality Following Moderate to Severe Carbon Monoxide poisoning. JAMA 2006;295:398-402.
- 3) Kalay N et al. Cardiovascular Effects of Carbon Monoxide poisoning. Am J cardiol 2007;99:322-324.

Elevated Carboxyhemoglobin During General Anesthesia: An Unsolved Mystery

Richard Moon

MD, FACP, FCCP - Professor of Anesthesiology, Professor of Medicine Department
of Anesthesiology Duke University Medical Center Durham, NC, USA

RIASSUNTO

Dal 1989 al 1991 si poté constatare alti valori di COHb in pazienti sottoposti ad anestesia generale con impiego di adsorbenti dell'anidride carbonica quali soda lime o baralyme, dopo uso di anestetici alogenati e con fermo macchina (respiratore) di uno o due giorni. Dopo questo periodo tale fenomeno sembra scomparso, soprattutto con l'immissione in commercio di adsorbenti composti soprattutto da Ca-idrossido, piuttosto che Na-Idrossido. Tuttavia visto che il fenomeno in sé non è stato spiegato, si invita a vigilare sulla percentuale di COHb durante le anestesi generali con impiego di adsorbenti per anidride carbonica.

■ Introduction

In 1989 several cases of high arterial blood carboxyhemoglobin (HbCO) were observed during general anesthesia in three institutions: Duke University, Emory University, and Northwestern University. These cases were detected by chance because each institution routinely measured HbCO on all blood gas analyses. A plot of blood HbCO in 24 of these patients during general anesthesia at Duke University is shown in Figure 1. Peak values in three cases approached or exceeded 30%. Most of the cases occurred in operating rooms that had been idle. Although the cause was not obvious, a chemical reaction within the CO₂ absorbent (soda lime or baralyme) canister was suspected.

Indirizzo per la richiesta di estratti:
Richard Moon
MD, FACP, FCCP - Professor of Anesthesiology,
Professor of Medicine Department
of Anesthesiology Duke University Medical Center
Durham, NC, USA

■ Studies

As result of these measurements, which were presented at the American Society of Anesthesiologists in 1990, the Centers for Disease Control initiated an investigation. Their initial analysis found 15 cases out of 16.000 operations. Risk factors for high blood HbCO included the day of the week (Monday or Tuesday were the most common) and an unused operating room for 24 hours or more (1). In parallel with this investigation, we began routinely measuring carbon monoxide (CO) concentration within the CO₂ absorbent canisters each Sunday evening, using a small portable CO electrochemical analyzer. The majority of canisters contained less than 10 ppm CO. However, 3.5% of canisters had concentrations that exceeded 100 ppm; in some cases the CO concentration was greater than 1000 ppm.

Several hypotheses were advanced. Initially it was felt that the accumulation was due to the use of low fresh gas flow in patients who were smokers. High oxygen concentrations could displace CO from hemoglobin, and in such a situations the concentration of CO within the anesthesia circuit would be expected to increase. Indeed, this was first observed by Middleton, et al (2). It was hypothesized that exhaled CO adsorbed to the soda lime, from which it could later be eluted, perhaps by high temperature caused by carbon dioxide absorption.

Another hypothesis was that volatile anesthetics may have been reacting with the soda lime. CO can be produced from some halogenated anesthetics by interaction with a strong base such as sodium hydroxide. This had in fact been described in the early part of the 20th century, with chloroform. Similarly, trichlorethylene, when exposed to sodium hydroxide, produced equimolar amounts of carbon monoxide and phosgene (3). We hypothesized that dehydrated soda lime could have been the culprit. Indeed, when we exposed enflurane, isoflurane or halothane to

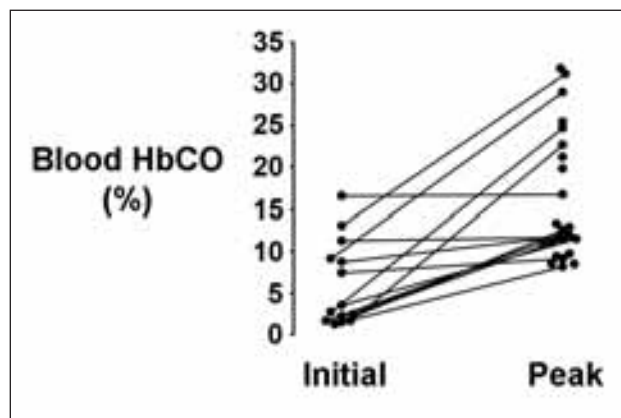


Fig. 1. Blood carboxyhemoglobin levels during general anesthesia in 24 patients.

dried soda lime, high concentrations of CO were produced. This reaction did not occur, however, unless the soda lime had been dehydrated by blowing dry oxygen through it for several hours, a situation unlikely to occur during standard use of an anesthesia machine. However it was conceivable that within soda lime granules, some parts of the CO₂ absorbent could have become dehydrated to a degree necessary to allow the reaction to occur.

However, it appeared rather strange that this phenomenon should suddenly have appeared when it had not been previously observed at any of the three institutions. It had been the practice for many years before that to measure HbCO as a matter of routine on all blood gas determinations. Why had it suddenly occur then? An analysis by the manufacture of the soda lime used at Duke (WR Grace) revealed trace amounts of heavy metals, such as manganese, zirconium, rubidium, vanadium, chromium and molybdenum. These heavy metals were presumably present in the crude sodium hydroxide that came from a mine, which was then refined, granulated, mixed with potassium hydroxide and hydrated to produce commercial soda lime. It was conceivable that some of these trace metals had cat-

alytic properties that facilitated the reaction. Perhaps the degree of catalysis varied from one area of the mine to another. If lime mined in 1989 and 1990 happened to have a higher catalytic potency, this could have facilitated a reaction between anesthetics and soda lime or baralyme.

■ Conclusion

Over a period of around two years from 1989-91 CO production occurred in CO₂ absorbent canisters when fluorinated anesthetics incubated in unused anesthetic machines over 1-2 days. Following that period, the phenomenon disappeared spontaneously. A few similar cases were observed in other institutions, but its explanation remains incomplete.

In recent years a new absorbent, Amsorb® (Armstrong Medical), has been marketed. Amsorb® is manufactured predominantly from calcium hydroxide rather than sodium hydroxide. Specific testing reveals that it is less likely to produce CO when interacting with fluorinated anesthetics (3), and indeed no cases have been reported.

■ References

- 1) Centers for Disease Control (CDC). Elevated intraoperative blood carboxyhemoglobin levels in surgical patients - Georgia, Illinois, and North Carolina. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991;40:248-249.
- 2) Middleton V, Van Poznak A, Artusio JF Jr, Smith SM. Carbon monoxide accumulation in closed circle anesthesia systems. *Anesthesiology* 1965;26:715-719.
- 3) Firth JV, Stuckey RE. Decomposition of trilene in closed circuit. *anaesthesia Lancet* 1945;1:814-816.
- 4) Kharasch ED, Powers KM, Artru AA. Comparison of Amsorb, sodalime, and Baralyme degradation of volatile anesthetics and formation of carbon monoxide and compound a in swine in vivo. *Anesthesiology* 2002; 96:173-182.

Hyperbaric Treatment in the Pregnant Patient with Acute Carbon Monoxide Intoxication: Outcome and Follow up Neonatal and Pediatric

G. Vezzani, A. Pizzola, L. Cantadori, M. Mordacci, A. Nicoloupolou, D. Manelli, M. Valesi^o
AUSL Parma, D.E.U.U.O. Anestesia-Rianimazione, Terapia Iperbarica e Antalgica P.O. Vaio-Fidenza
^o Clinical Manager Centro Iperbarico Ospedale Fidenza, Parma, Italy

RIASSUNTO

Sono state trattate in camera iperbarica a 2.5 ATA per 80', 35 pazienti gravide in diverse età gestazionali e appartenenti a diversi gradi di gravità di intossicazione come descritto in Koren et al 1991. Alla nascita è stato valutato l'apgar e quindi controllati vari parametri neurofisiologici: il primo sorriso, mantenere la posizione seduta senza supporto, camminare senza aiuto, la prima parola emessa. Si è constatato un ritardo nello sviluppo neuropsicologico nelle gravide intossicate al primo trimestre di gravidanza, indipendentemente dal valore di HbCO materno e dal tempo di esposizione. A 20 mesi di osservazione tutti i parametri rientravano nella norma.

■ Introduction

The pregnant with Carbon Monoxide (CO) intoxication poses special problems in treatment. It is essential to explain that there may be negative consequences on the continuation of pregnancy or on normal fetal development.

METHODS: we admitted 35 patients as follows: 1st trimester (1T) N=18, (2T) N=9, (3T) N=8. All patients had hyperbaric treatment at 2.5 ATA for 80 minutes. We stratified patients in 5 degrees of severity based upon their consciousness level as in Koren (1991). For every neonate we calculated the Apgar index and follow up of

Indirizzo per la richiesta di estratti:
G. Vezzani
Ospedale di Vaio-Fidenza ASL Parma
Servizio di Anestesia,
Rianimazione e Terapia Iperbarica
Via Don E. Tincati, 5 - 43036 Fidenza (Pr), Italy

psychophysics development, we calculated: a) the first smile (FS); b) maintaining the sitting position (SP) without support; c) independent walking (IW); d) the first word (FW).

■ Results

The severity of the patients was equally distributed among the three trimesters. Two spontaneous abortions in 2nd and 3rd week pregnancy, and an elective abortion on the 6th week. We were able to follow 24 neonates distributed as such: 11 from mothers with CO intoxication during 1T, 6 during the 2T, 7 during 3T. No correlation was found between neonatal outcome and maternal COHb level. It can be easily noticed that there is a significant delay in psychophysics development of the neonates intoxicated during the 1T, as compared to those intoxicated during the 2T and 3T; $p < 0.01$ (Kruskal-Wallis test).

■ Discussion

We believe it is not necessary that there be a loss of consciousness or a high level of severity to induce embryonal or fetal brain problems. In our cases, in 11 pregnant patients in the 1T, we had two spontaneous abortions, although the mothers were classified as second degree of severity.

■ Conclusion

We suggest that only parameter which can be correlated with intrauterine death or with a significant delay in psychophysical development, is gestational age.

Prognostic Value of the Base-excess in Severe Carbon Monoxide Intoxication: Suicidal Patients vs Non-suicidal Patients

L. Caberti, A. Pizzola, M. Mordacci, L. Cantadori, D. Manelli, G. Vezzani

AUSL Parma, DEU, U.O. Anestesia-Rianimazione, Terapia Iperbarica e Terapia Antalgica,
P.O. di Fidenza

RIASSUNTO

Sono stati trattati 42 pazienti intossicati da monossido di carbonio (CO) tutti intubati per via orale e sottoposti a ventilazione meccanica. 19 erano suicidi e 23 intossicati accidentali. Sono stati valutati il Base-excess (BE), CPK, CPK-MB, COHb età, sesso, tempo di trasporto presso il centro iperbarico, quali indici predittivi di mortalità, encefalopatia post-anossica, o sindrome post intervallare. Non è stata riscontrata nessuna differenza nella mortalità o nella encefalopatia post-anossica fra i due gruppi, fra i sopravvissuti nessun paziente ha avuto sindrome post intervallare. L'unico parametro che ha assunto valore predittivo, statisticamente significativo, di mortalità o di encefalopatia post anossica è stato il BE.

■ Introduction

The objective of this work was to evaluate the possible relationship between base excess and prognosis of patients with acute intoxication from carbon monoxide.

■ Methods

We studied 42 patients with acute Carbon Monoxide (CO) intoxication that arrived at the hyperbaric center already

intubated with mechanical ventilation. We distinguished patients between S (suicidal n=19) and NS (non suicidal n=23) since some previous publications had noted a difference in outcome between these patients. All patients were treated in a multi-place chamber and mechanically ventilated.

The hyperbaric treatment required exposure to 2.5 ATA for 80 minutes with possible initial treatment of 30 minutes at 2.8 ATA, based upon clinical judgment. We measured the value of base excess obtained from the first arterial blood gas analysis measured before therapy. In the S group intoxication was due to car exhaust; for the NS group intoxication was caused from malfunctioning heat systems. The outcome we considered was: recovery (R), death in the hospital or within a month of discharge (D), and post-anoxic acute encephalopathy (EPA).

■ Results

Referring to age, sex, COHb, time of transport, base excess, CPK, CPK-MB, Amylase and outcome, no significant differences were found between group S and NS. Mean value of base excess in R-group was significantly different compared with EPA-group and D-group. We didn't find a significant relationship between base excess and carboxyhemoglobin.

■ Conclusions

In this study cohort, we are unable to distinguish mortality between suicidal patients and non-suicidal patients. In this review, base excess was a predictive index for death and for major hypoxic sequelae.

Indirizzo per la richiesta di estratti:

L. Caberti

AUSL Parma, DEU, U.O. Anestesia - Rianimazione,
Terapia Iperbarica e Terapia Antalgica
Via Don E. Tincati, 5 - 43036 Fidenza (Pr), Italy

Ruolo della Risonanza Magnetica cerebrale nella intossicazione da CO

Andrea Sacconi

U.O. di Radiodiagnostica Dipartimento di Emergenza-Urgenza e Servizi Diagnostici
Ospedale di Fidenza - Azienda U.S.L. di Parma

SUMMARY

Magnetic resonance imaging (MRI) clearly demonstrates various brain abnormalities following carbon monoxide (CO) poisoning. Bilateral symmetric white matter hyperintensity in T2-weighted MRI could be a good predictor of delayed encephalopathy after acute CO intoxication. Diffusion imaging (DWI) is valuable in the delineation of disease extent and in monitoring the treatment response. A multiplanar MRI protocol including DWI is a fast technique and is the best imaging tool in each stage of CO poisoning.

Keywords: Brain; Carbon Monoxide Poisoning; Magnetic Resonance Imaging; Diffusion MRI.

■ Introduzione

Le sequele neuropatologiche dell'intossicazione da monossido di carbonio (CO) sono ampiamente descritte negli studi anatomopatologici postmortem. La tomografia computerizzata (TC) ha permesso di evidenziare solo parzialmente tali lesioni.

L'imaging con Risonanza Magnetica (MRI) ha dimostrato una sensibilità ed una specificità molto superiori rispetto alla TC.

Le lesioni più caratteristiche e frequenti sono a carico dei globi pallidi (GP), interessati bilateralmente. Frequenti sono anche le lesioni multifocali diffuse della sostanza bianca (SB) cerebrale periventricolare. Meno frequenti

sono le alterazioni di putamen, nucleo caudato, talamo, substantia nigra, corpo calloso, ippocampo.

L'introduzione dello studio della diffusione protonica (DWI) con calcolo delle mappe del coefficiente di diffusione apparente (ADC) e della spettroscopia dell'idrogeno (¹H-MRS) hanno ulteriormente esteso le possibilità diagnostiche dei sistemi di Risonanza Magnetica.

■ MRI

Il reperto più caratteristico è rappresentato dall'ischemia dei GP, evidenziata da iperintensità di segnale nelle immagini pesate in T2, che in fase tardiva può essere circondata da un bordo ipointenso di tipo emosiderinico.

Nelle immagini pesate in T1 le lesioni dei GP possono variabilmente presentarsi ipointense, isointense o iperintense (probabilmente in relazione al variabile rapporto tra fenomeni necrotici ed emorragici).

Nucleo caudato e putamen possono presentare lesioni iperintense nelle immagini pesate in T2, usualmente bilaterali, sia isolate che associate ad alterazioni dei GP.

Un ulteriore reperto frequente in T2 è l'iperintensità bilaterale confluyente nella SB periventricolare e nei centri semiovali. Essa riflette un danno mielinico diffuso ed è descritta sia nella sindrome post-intervallare che in una quota di pazienti asintomatici ma riduci da una grave intossicazione. Lo stato clinico e la prognosi, peraltro, sono meglio correlati con le lesioni della SB che non con l'estensione del danno ai globi pallidi.

Le sequenze FLAIR (che prevedono la soppressione del segnale del liquor) permettono una migliore valutazione dell'iperintensità periventricolare, che talvolta può non essere riconoscibile in immagini T2 convenzionali.

Meno frequenti sono le anomalie di segnale in corteccia cerebrale, tra le quali il pattern più comune è rappresentato da iperintensità T2 nei lobi temporali.

Indirizzo per la richiesta di estratti:

Andrea Sacconi

Azienda U.S.L. di Parma - U.O. di Radiodiagnostica
Dipartimento di Emergenza - Urgenza e Servizi
Diagnostici Ospedale di Fidenza - Via Don E. Tincati, 5
43036 Fidenza (Pr), Italy

Nella sindrome post-intervallare è frequente la comparsa di ulteriori iperintensità T2 (nelle capsule interne ed esterne, nel corpo calloso, nelle fibre ad U sottocorticali), associate ad ipointensità in talamo e putamen per verosimile deposito di ferro.

In fase cronica è spesso evidente un'atrofia cerebrale ipocampale o, più frequentemente, generalizzata.

■ RM pesata in diffusione (DWI)

Nella fase acuta dell'intossicazione si osserva una diffusa simmetrica iperintensità nella SB sottocorticale e periventricolare, riferibile a diffusione ristretta per edema citotossico. La SB alterata può apparire normale in FLAIR. Frequentemente si rilevano lesioni simmetriche iperintense nei GP. Il calcolo delle mappe ADC evidenzia ipointensità per riduzione dei valori ADC. La DWI è, tra le metodiche di imaging attualmente disponibili, la più precoce nell'evidenziare lesioni. La restrizione della diffusione può essere evidente già a poche ore dall'evento acuto.

Nei casi di insorgenza di sindrome post-intervallare le aree di iperintensità DWI nella SB cerebrale persistono o si estendono, coinvolgendo spesso anche territori apparentemente risparmiati nelle immagini T2. Analogamente, i valori ADC permangono ridotti. Nella sindrome post-intervallare è ovviamente alterata la diffusione nella SB periventricolare bilaterale, ma sono frequentemente coinvolti anche lo splenio del corpo calloso, le capsule interne ed il tronco encefalico. Al contrario, i globi pallidi spesso non presentano in questa fase una significativa restrizione della diffusione.

Nello stadio cronico dell'intossicazione si assiste ad un aumento graduale dei valori ADC, coerente con l'evoluzione in encefalomalacia.

■ Spettroscopia

Esami ¹H-MRS seriali eseguiti dopo la comparsa di sindrome post-intervallare evidenziano, in corrispondenza delle aree di SB anomale in DWI, un aumento persistente del rapporto Cho/Cr. Si osserva inoltre una progressiva riduzione del rapporto NAA/Cr ed un incremento del Lac/Cr.

La spettroscopia è in grado di fornire informazioni prognostiche precoci.

■ Conclusioni

La Risonanza Magnetica è il migliore strumento di imaging oggi disponibile.

Si raccomanda l'impiego di una apparecchiatura RM ad alto campo.

Lo studio della diffusione (DWI) è molto efficace nella ricerca di lesioni sia nella fase acuta dell'intossicazione che nella sindrome post-intervallare.

La TC non è più indicata, salvo casi di indisponibilità di un sistema RM o occasionali problematiche di diagnosi differenziale.

Un protocollo di studio RM multiplanare comprensivo di DWI necessita di un breve tempo di esame (inferiore a 15 minuti), è utile nell'inquadramento diagnostico in fase acuta e permette di monitorare la progressione o la risoluzione delle lesioni nelle fasi successive.

■ Riassunto

La risonanza magnetica (MRI) è in grado di dimostrare varie anomalie cerebrali dopo intossicazione da monossido di carbonio (CO). Nelle immagini pesate in T2, dopo intossicazione acuta, le iperintensità bilaterali simmetriche nella sostanza bianca profonda possono predire la sindrome post-intervallare.

L'imaging in Diffusione (DWI) è utile nella quantificazione del danno encefalico e nella valutazione della risposta alla terapia. Un protocollo di studio MRI multiplanare comprensivo di DWI è di rapida esecuzione ed è il miglior strumento di imaging oggi disponibile per lo studio dell'intossicazione da CO.

Parole chiave: Encefalo; Intossicazione da Monossido di Carbonio; Risonanza Magnetica; RM Pesata in Diffusione.

■ Bibliografia

- 1) Parkinson A et al. White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. *Neurology* 2002;58:1525-1532.
- 2) O'Donnell P et al. The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol* 2000 Apr;55(4): 273-280.
- 3) Sener RN. Acute carbon monoxide poisoning: Diffusion MR imaging findings. *AJNR* 2003 Aug;24: 1475-1477.
- 4) Kim J et al. Delayed encephalopathy of acute carbon monoxide intoxication: diffusivity of cerebral white matter lesions. *AJNR* 2003 Sep;24:1592-1597.
- 5) Osborn AG et al. Diagnostic imaging: Brain. *Amirsys*, 2004; part I, section 10:38-41.

Current Prospective in Smoke-Inhalation: Acute Lung Injury

R.A. Karlnoski, E. Elamin, E.M. Camporesi

Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, University of South Florida
Tampa, FL USA

RIASSUNTO

Il danno polmonare da inalazione di fumi è una grave complicanza negli ustionati ed è dovuta alla aspirazione di gas surriscaldati, vapori o prodotti nocivi formati per combustione incompleta. Gli studi si sono indirizzati alla riduzione sia dell'ostruzione delle vie aeree che dell'alterazione del rapporto ventilazione-perfusione nei polmoni lesionati. Si è dimostrato che la somministrazione di Eparina per via sistemica o aerosolica riduce la formazione di stenosi tracheo-bronchiali, aumenta l'ossigenazione, riduce il barotrauma e l'edema polmonare sia in modelli animali sia in pazienti adulti che pediatrici.

Uno studio retrospettivo su 47 pazienti pediatrici con ALI, ha mostrato che il trattamento con ventilazione meccanica, Eparina nebulizzata (5.000 UI) e N-acetilcisteina (3 ml di soluzione aerosolizzata al 20%) ogni 4 ore per 7 giorni, riduce la frequenza di reintubazione, dell'incidenza di atelettasia e della mortalità, rispetto al gruppo di controllo.

■ Introduction

Acute lung injury (ALI) is a pathological condition resulting from the aspiration of superheated gases, steam, or noxious products of incomplete combustion. ALI carries a serious health threat to burns victims. The association

Indirizzo per la richiesta di estratti:

R.A. Karlnoski
Dpt. of Anesthesiology and Critical Care
Medicine, University of South Florida,
12901 Bruce B. Downs Blvd., Tampa, FL USA

of ALI with cutaneous burns is known to adversely complicate the outcome of those victims. When associated with pneumonia, ALI added to burn induced morbidity and increased expected mortality by 20-80% (1-2). In addition, about 70% of all fire victims who die within the first 12 hours post burns, died from ALI related complications (3). ALI involves the entire respiratory system, from the upper airway to the alveoli. The extent of injury depends on the toxic composition of the inhaled smoke (CN, NO₂, and SO₂), the inhalant's water solubility, the patient's underlying respiratory function, and the duration of exposure.

■ Systemic and Inhalation Burns

In general, burns induce the classic complement cascade followed with intrapulmonary leukocyte, especially neutrophils, aggregation and the release of oxygen free radicals with subsequent pulmonary edema (2). One of the key elements produced by this inflammatory cascade is nitric oxide (NO) (4). At lower levels, NO halts neutrophil adhesion, production of cytokines, and inhibits platelet aggregation. However, at higher levels, it functions as a free radical and combines with different elements especially superoxide (O⁻) to form peroxynitrite (ONNOO⁻); a very potent oxidant that plays an essential role in ALI induced cellular injury (4).

Polymorphonuclear leukocytes (PMNs) also play an important role in the inflammatory processes of thermal burn and ALI. Endothelial damage by these activated cells is believed to increase microvascular permeability and edema. Activated neutrophils accumulate in the lung as a consequence of cytokine stimulation or ischemia-reperfusion. There are several possible reasons for this process, but the most likely cause is due to the fact that

the pulmonary vascular bed is extremely large with narrower pulmonary capillaries compared to systemic capillaries. In addition, there is more cytokine production in the lung secondary to the presence of alveolar macrophages (4).

Activated neutrophils adhere to the activated endothelial cells and injure them, resulting in an increase in pulmonary vascular permeability. The exuded plasma contains coagulation factors such as fibrinogen and/or prothrombin. In addition to the exudation, pulmonary epithelial cells and alveolar macrophages express tissue factor. Tissue factor is an initiator of the extrinsic pathway of coagulation and is known to cause fibrin deposition (clots) in the alveolar space. Fibrin formation and deposition in the alveolar space is considered to be a hallmark of ALI and acute respiratory distress syndrome (ARDS). Fibrin is also known to inhibit various surfactant activities.

The pathophysiology of ALI includes variable degrees of airway edema from direct thermal injury, bronchospasm from aerosolized irritants, alveolar flooding from epithelial disruption, and small airway occlusion from sloughed endobronchial debris ("casts"). These casts cause atelectasis in the occluded lung and hypoxia and barotrauma to the ventilated areas. Within the first 24 hrs, the clinical consequences are usually airway obstruction and bronchospasm, while intrapulmonary shunting, diminished compliance, and pulmonary infection develop over the subsequent several days.

■ Recommended Treatment

There is no specific treatment for inhalation injury, management involves providing the degree of support required to compensate for decrements in gas exchange while the injured endobronchial and alveolar mucosa regenerate (5). Treatment consists of intubation for standard indications, positive pressure ventilation, pulmonary toilet, and antibiotics for established infection. There is no value to prophylactic intubation, steroids, or antibiotics (6). In practical terms, one can only support such patients while they go through a predictable 7- to 21-day period of endobronchial slough, secondary failure of gas exchange and compliance, infection, and healing.

There are, however, clinical problems that may need to be addressed in patients with inhalation injury. Intense bronchospasm from aerosolized irritants occurs during the first 24 to 48 hours, especially in young children. This is managed with nebulized beta₂ agonists, although some will require intravenous bronchodilators such as terbutaline, aminophylline, or racemic epinephrine infusions (7). Steroids are only indicated in the initial 24 hours after inhalation injury.

Approximately half of those with ALI can be expected to develop pulmonary infection, either pneumonia or puru-

lent tracheobronchitis (8). Infection typically occurs toward the end of the first week following injury. It is common to see patients with serious inhalation injuries deteriorate at this time. Treatment begins with prevention-meticulous nursing care with respect to cleanliness, pulmonary toilet, early removal of central lines, and early extubation. White blood cell count, sputum culture, and chest x-ray must be closely monitored in susceptible individuals to combat infection.

Carbon monoxide poisoning commonly occurs in conjunction with inhalation injury. Its primary pathophysiology involves the reversible displacement of oxygen on the hemoglobin molecule. Some investigators recommend hyperbaric oxygen as a means of improving the prognosis of those suffering serious CO exposures and to prevent the development of neurologic sequelae.

Small airway obstructions, caused by the formation of casts, may occur as necrotic endobronchial debris slough. Studies have shown that the obstructing material is composed mainly of fibrin that has entrapped migrated neutrophils, shed bronchial epithelial cells, and thicken mucus (4). In many cases, the cast is solid and hard to remove secondary to ALI induced damage to the ciliary transport function (9). Toilet bronchoscopy can greatly facilitate clearance of the airways. Vigilant pulmonary toilet is an essential component of the management of patients with inhalation injury. Nebulized heparin and N-acetylcysteine has been proposed as an adjunct to prevent small airway obstructions and improve pulmonary toilet in patients with inhalation injury. These data are described in more detail below.

■ Heparin

Research in lung inhalation injury has focused on reducing airway obstruction and progressive ventilation/perfusion mismatch by preventing the formation of casts. Administration of nebulized or systemic heparin has been shown to decrease tracheobronchial cast formation and pulmonary edema in smoke inhalation injury.

Activation of the tissue factor-induced coagulation pathway in the alveolar compartment, accompanied by inhibition of the regional fibrinolytic system promotes the deposition of fibrin in alveoli and contributes to the formation of casts and the functional impairment of the lung. Microscopic evaluation of airway obstruction in sheep with ALI, showed that aerosolized heparin significantly prevented cast formation, edema, cellular infiltrates, and congestion (10). A retrospective comparison of 47 consecutive pediatric patients with smoke inhalation injury treated with mechanical ventilation plus nebulized heparin (NH) (5, 000 IU) and the mucolytic agent N-acetylcysteine (NA) (3ml of 20% aerosolized solution), every 4 hours for the first 7 days after injury, revealed a significant decrease in reintubation

rates, incidence of atelectasis, and mortality in patients treated with nebulized heparin and N-acetylcysteine compared to controls (11).

The beneficial effect of NA is related to its mucolytic effect. On the other hand, NH benefits are related to its ability to prevent fibrin formation and its deposition in the alveolar space. This effect can be crucial in halting the development of ALI/ARDS or damage to the surfactant. The concentration of NH used in this study did not change platelet count or the partial thromboplastin time (PTT) in the pediatric patients (11).

Considering the anatomical and histological differences between the pediatric and adults airways, nebulized heparin and N-acetylcysteine has been tested in adult patients with ALI. In a retrospective review, daily lung injury scores generated from the averaged scores of chest roentgenograms, PaO₂ to FiO₂ ratios, positive end expiratory pressure requirements (PEEP), and respiratory compliance showed that nebulized heparin and N-acetylcysteine significantly reduced lung injury scores and significantly reduced mortality within the first week of treatment compared to the control group (12).

Systemically administered heparin has also been shown to ameliorate ALI. Cox et al. (13), compared adult sheep with smoke inhalation injury treated with mechanical ventilation plus continuous heparin infusion to sheep treated with mechanical ventilation alone. The heparin group received a 400 unit per kilogram bolus of heparin followed by a continuous infusion to maintain the activated clotting time between 250 to 300 seconds. The control group received a saline solution vehicle. Heparin-treated sheep showed improved PaO₂ to FiO₂ ratios, lower PEEP requirements, fewer casts, and less pulmonary edema.

Drug treatment for lung injury after smoke inhalation is being addressed in clinical trials and animal models. Presently, we do not know the mechanism of action for heparin in smoke inhalation injury. The inhibition of clot formation in the blood vessels by heparin is common knowledge, but the inhibition of cast formation in the airway by heparin is a novel idea. Experiments have shown that heparin decreases tracheobronchial cast formation, improves oxygenation, minimizes barotrauma and reduces pulmonary edema in ovine models of severe smoke inhalation injury and in adult and pediatric patients with inhalation injury. In light of the high mortality associated with inhalation injury, the risk/benefit of heparin appears very favorable.

■ References

- 1) Thompson PB, Herndon DN, Taber DL, et al. Effects of mortality of inhalation injury. *J Trauma* 1986; 26:163-165.
- 2) Shirani KZ, Pruitt BA & Mason AD. The Influence of Inhalation and Pneumonia on Burn Mortality. *Ann of Surg* 1987;205:82-87.
- 3) Zikria BA, Weston GC, Chodoff M, Ferrer JM. Smoke and carbon monoxide poisoning in fire victims. *J Trauma*. 1972;12(8):641-645.
- 4) Murakami K and Traber DL. Pathophysiological basis of smoke inhalation injury. *News Physiol Sci* 2003;18:125-129.
- 5) Sheridan RL. Airway management and respiratory care of the burn patient. *Int Anesthesiol Clin* 2000; 38:129-45.
- 6) Levine BA, Petroff PA, Slade CL, Pruitt BA, Jr. Prospective trials of dexamethasone and aerosolized gentamicin in the treatment of inhalation injury in the burned patient. *J Trauma* 1978;18:188-93.
- 7) Haponik E, Munster, AM. *Respiratory Injury: Smoke Inhalation and Burns*. New York, McGraw-Hill, Inc., 1990.
- 8) Shirani KZ, Pruitt BA, Jr, Mason AD, Jr. The influence of inhalation injury and pneumonia on burn mortality. *Ann Surg* 1987;205:82-7.
- 9) Hubbard GB, Langlinais PC, Shimazu T, Okerberg CV, et al. The morphology of smoke inhalation injury in sheep. *J Trauma* 1991;31:1477-1486.
- 10) Murakami K, McGuire R, Cox RA, Jodoin JM, Bjertnaes LJ, Katahira J, Traber LD, Schmalstieg FC, Hawkins HK, Herndon DN, Traber DL. Heparin nebulization attenuates acute lung injury in sepsis following smoke inhalation in sheep. *Shock* 2002;18: 236-41.
- 11) Desai MH, Mlcak R, Richardson J, Nichols R, Herndon DN. Reduction in mortality in pediatric patients with inhalation injury with aerosolized heparin / N-acetylcysteine [correction of acetylcysteine] therapy. *J Burn Care Rehabil* 1998;19:210-2.
- 12) Rivero A, Elamin, E., Smith, D., Cruse, W. Can Nebulized Heparin and N-acetylcysteine reduce acute lung injury after inhalation lung insult? *Chest* 2007, in press.
- 13) Cox CS, Jr, Zwischenberger JB, Traber DL, Traber LD, Haque AK, Herndon DN. Heparin improves oxygenation and minimizes barotrauma after severe smoke inhalation in an ovine model. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:339-49.

La sindrome post-intervallare: ipotesi patogenetica

G. Vezzani

AUSL Parma - D.E.U. U.O. Anestesia-Rianimazione, Terapia Iperbarica e Antalgica
P.O. Vaio-Fidenza, U.O. Anestesia-Rianimazione. P.O. Vaio-Fidenza

SUMMARY

Carbon monoxide poisoning causes adduct formation between myelin basic protein (MBP) and malonylaldehyde, a reactive product of lipid peroxidation, resulting in an immunological cascade. MBP loses its normal cationic characteristics, and antibody recognition of MBP is altered. Immunohistochemical evidence of degraded MBP occurs in brain over days, along with influx of macrophages and CD-4 lymphocytes. Lymphocytes from CO-poisoned rats subsequently exhibit an auto-reactive proliferative response to MBP, and there is a significant increase in the number of activated microglia in brain. Rats rendered immunologically tolerant to MBP before CO poisoning exhibit acute biochemical changes in MBP but no lymphocyte proliferative response or brain microglial activation. CO poisoning causes a decrement in learning that is not observed in immunologically tolerant rats. These results demonstrate that delayed CO-mediated neuropathology is linked to an adaptive immunological response to chemically modified MBP (da SR Thom, 2004).

La Sindrome Post Intervallare (SPI) è un insieme di sintomi che si presenta da 4 giorni a 4-5 settimane dopo un episodio di intossicazione acuta da monossido di carbonio. Va distinta dalla encefalopatia anossica acuta che è una diretta continuazione dell'episodio tossico senza un intervallo libero da sintomi, che è invece caratteristica tipica e fondamentale per porre diagnosi di SPI. La per-

centuale di frequenza della SPI è variamente valutata dal 23% al 76%, ma in altre grandi casistiche di intossicati tutti trattati con Ossigeno Terapia Iperbarica (OTI), ad esempio la nostra, non si registrano casi di SPI, almeno in forme così severe da ricorrere al medico. I sintomi più frequenti sono: attacchi improvvisi di cefalea, difficoltà di concentrazione, turbe della memoria recente, difficoltà di apprendimento, alterazione della personalità, demenza, segno della ruota dentata, incontinenza sfinterica (Mathieu et al. 1996; Raphael et al. 1989; Scheinkestel et al. 1999; Thom et al. 1995; Weaver et al. 2002).

Tuttora non è ben chiarito attraverso quale meccanismo possa realizzarsi un danno cerebrale così devastante a distanza di settimane dall'episodio acuto, e quale ruolo possa giocare la OTI nel prevenire la SPI.

In un lavoro pubblicato nel 2004 (1) si documenta la comparsa di alterazioni della Proteina Mielinica di Base (PMB) che rappresenta il 30% in peso del cervello, dovuta all'interazione con prodotti della lipoperossidazione. Tali modificazioni suscitano una risposta immunitaria verso PMB che può essere causa di gravi disfunzioni neurologiche. Linfociti di ratti precedentemente esposti al CO proliferano intensamente se messi a contatto con PMB, la microglia di ratti esposti al CO incrementa fortemente la sua attività. Tuttavia ratti resi immunologicamente tolleranti alla PMB prima dell'esposizione al CO, subiscono le alterazioni di PMB dovute all'interazione con i prodotti della lipoperossidazione, ma non vi è risposta in linfoproliferazione o attivazione della microglia cerebrale. Ratti esposti al CO documentano minor capacità di apprendimento a muoversi in un labirinto radiale, rispetto a ratti intossicati ma resi prima immunologicamente tolleranti verso PMB.

Dunque viene valutato il comportamento di PMB mediante cromatografia (Fig. 1), e Western blot (Fig. 2), la proliferazione linfocitaria viene studiata mediante incorporazione di tracciante radioattivo, [³H]- Timidina (Fig.

Indirizzo per la richiesta di estratti:

G. Vezzani

Ospedale di Vaio-Fidenza ASL Parma

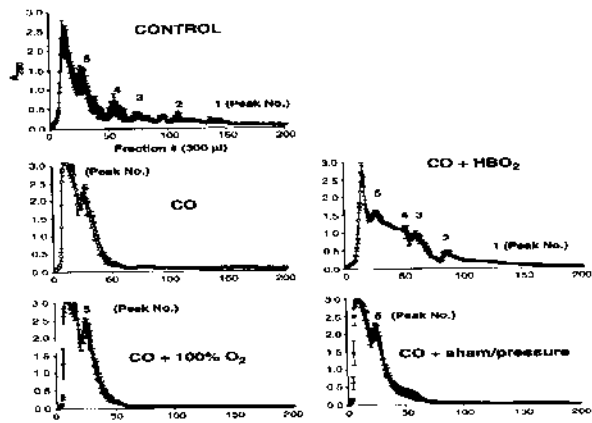
Servizio di Anestesia,

Rianimazione e Terapia Iperbarica

Via Don E. Tincati, 5 - 43036 Fidenza (Pr) - Italy

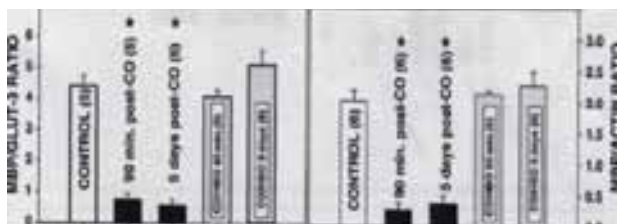
3), l'attivazione microgliale mediante la determinazione di proteine di superficie espresse da Major Histocompatibility Complex II (MHC II) o CD40 proteina di superficie interessata, fra l'altro, nella sintesi di specie radicaliche dell'ossigeno e nella linfoproliferazione B (Fig. 4). La capacità di apprendimento è valutata mediante "performance" nel labirinto radiale (Fig. 5).

Figura 1.



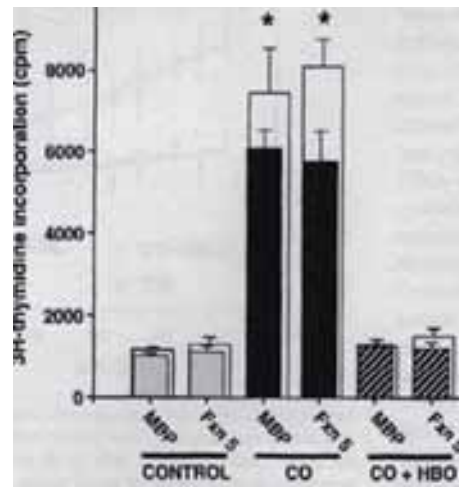
Curva cromatografica di materiale acido solubile cerebrale da omogenato di ratto: si notano 5 picchi nella risposta normale (controllo), scomparsa dei medesimi nei ratti intossicati da CO, nessuna modifica nei ratti intossicati e trattati con ossigeno normobarico (CO+ 100% O₂), nel gruppo di ratti intossicati da CO e trattati con OTI (HBO) la curva cromatografica si avvicina alla normalità, in compressione normossica (CO+sham/pressure), la curva cromatografica non si discosta da quella dei ratti intossicati, vale a dire che l'effetto manifestato dipende dalla presenza dell'ossigeno e non dalla pressione (1).

Figura 2.



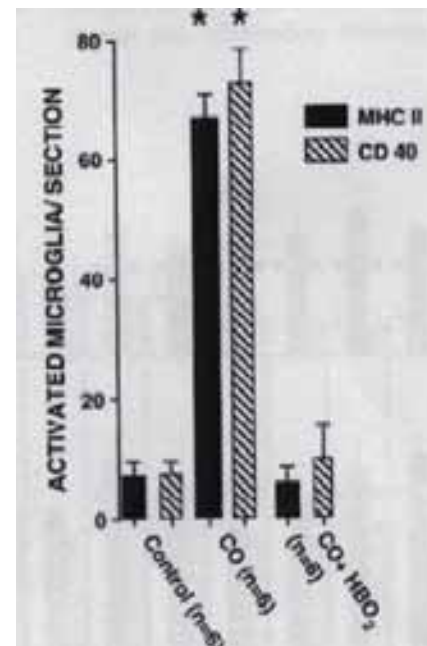
Valutazione del rapporto PMB/GLUT-3 (proteina trasportatrice) a sinistra e il rapporto PMB/Actina a destra mediante Western blot nell'omogenato cerebrale di ratto. Si nota in entrambi i casi come l'applicazione di OTI (HBO) sia dopo 90' che dopo 5 giorni porti alla normalizzazione del rapporto (1).

Figura 3.



La proliferazione linfocitaria fu studiata con due modelli di stimolazione sia nei controlli esponendo linfociti a 5 µg di 18 kDa di MBP o la frazione (Fxn 5) della cromatografia, sia nei ratti intossicati (CO) e nei ratti intossicati e quindi trattati con OTI (CO+HBO), in cui si vede la drastica riduzione della risposta in proliferazione (1) semplificato.

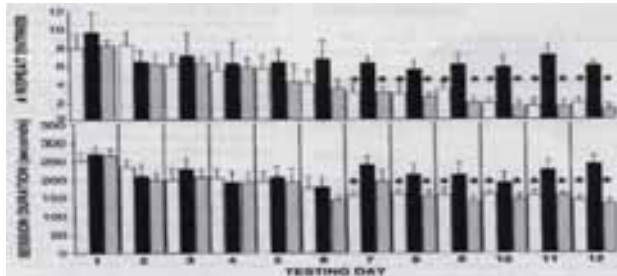
Figura 4.



Lo studio delle alterazioni microgliali fu condotto valutando la codificazione di MHC II (Major Histocompatibility Complex II) verso proteine di membrana molto attive nei fenomeni di cooperazione cellulare nell'ambito della risposta immunitaria e verso la determinazione di CD40, proteine di membrana attive nella stimolazione

della proliferazione di linfociti B. La valutazione è stata eseguita in sezioni cerebrali di ratti dopo 21 giorni dall'intossicazione da CO. È essenziale notare come il trattamento con OTI (HBO) riesca a impedire la risposta immunitaria da MHC II e da CD40 (1).

Figura 5.



Valutazione della performance nel labirinto radiale. Controllo: barre chiare. Ratti intossicati: barre scure. Ratti intossicati e trattati con OTI barre grigie. In alto numero di tentativi "entra e ripeti", in basso tempi di durata della performance. Si osserva come già a partire dall'ottavo giorno vi sia una riduzione significativa sia dei tentativi "entra e ripeti" che del tempo di apprendimento sia per i controlli che per i ratti intossicati e trattati con OTI (1).

■ Conclusione

Secondo Weaver (2) i fattori di rischio nei confronti della sindrome post-intervallare sono l'età superiore a 36 anni e la lunga esposizione al CO (uguale o superiore a 24 ore).

Indubbiamente secondo Thom la OTI (HBO) è in grado di prevenire la sindrome post intervallare, fatto che sembra ben documentato sperimentalmente in questo lavoro complesso e che già lo stesso autore aveva affrontato sotto il profilo clinico (3).

■ Bibliografia

- 1) Thom SR et al. Hyperbaric Oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2006;213:152-159.
- 2) Weaver LK et al. Carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;vol 176:491-497.
- 3) Thom SR et al. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1995;25:474-480.



OTOVENT

il palloncino per

OTITE MEDIA CON EFFUSIONE

OSSIGENO TERAPIA IPERBARICA

GINNASTICA TUBARICA

DISTURBI DELLA COMPENSAZIONE



Viale Cassala 40, 20143 Milano - Tel. 02 581981 - Fax 02 58198207, commer@lofarma.it, www.lofarma.it

www.editricelamandragora.it

NEW

TIELLE[®] Xtra 
MEDICAZIONE ASSORBENTE A BASE DI SODIUM AGAROSE CON ADIUVANTI

Per una soluzione personalizzata

 **Johnson & Johnson**
Wound Management
Johnson & Johnson
MEDICAL

Xtra



Xtra assorbenza



Xtra conformabilità



Xtra protezione



*La sua guarigione
è nelle tue mani*