

Diplomarbeit

Prognostische Faktoren
bei Kohlenmonoxidvergiftung

Retrospektive Studie zum Verlauf
österreichischer Notarzthubschraubereinsätze
von 2006 bis 2012

eingereicht von

Benjamin Nathanael Senst

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie

unter Anleitung von

Prof. Dr.med.univ. Freya-Maria Smolle-Juettner

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 09.09.2015

Benjamin Senst, eh.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract	8
Vorwort & Dank	9
Einleitung	10
Prognostische Faktoren	10
Wie wird Kohlenmonoxid gemessen und wieviel ist normal?	13
Einteilung der Kohlenmonoxidvergiftung	13
Epidemiologie der Kohlenmonoxidvergiftung	14
Kohlenmonoxidquellen	14
Rauchgasvergiftung & Verbrennung	15
Pathophysiologie	16
Hämoglobin	16
Myoglobin	18
Mitochondrien, Atmungskette und Cytochrom	18
Hypoxie	19
Oxidativer & nitrosativer Stress	20
Stickstoffmonoxid & NOS	21
Guanylatcyclase	22
Ischämie-Reperfusionssyndrom	22
Xanthinoxidase	23
Organspezifische Pathomechanismen	24
Lunge	24
Nervensystem	25

Herz	26
Endogenes Kohlenmonoxid	26
Hämoxxygenase	27
Signalvorgänge: MAPK & cGMP	27
Ionenkanäle	28
Anamnese	28
Symptome	29
Vitalparameter	29
Kardiale Beschwerden	31
Neuropsychologische Beschwerden	31
Beschwerden anderer Organsysteme	32
Poisoning Severity Score (PSS)	32
Labor	33
Blutgasanalyse	33
Carboxyhämoglobin	33
Blutbild, Differentialblutbild & CRP	34
Kardiologische Laborparameter	34
Neurologische Parameter	35
Metabolische Parameter & Gerinnung	35
Experimentelle Parameter	36
Genetik	38
EKG	38
Bildgebende Verfahren	39
Echokardiografie	39
Myokardszintigrafie	39
Lungenröntgen	39
Neurologische Bildgebung	39
Elektroenzephalografie (EEG)	40

Verlauf & Prognose	40
Komplikationen	40
Verzögertes neurologisches Syndrom	41
Rhabdomyolyse & Nierenversagen	42
Kardiale Komplikationen	42
Therapie	43
Hyperbare Sauerstofftherapie	43
Pädiatrische Patienten & fetales Hämoglobin	45
Kohlenmonoxidvergiftung in der Schwangerschaft	46
Differentialdiagnosen	46
Prävention & Screening	47
Methoden & Materialien	47
Ergebnisse	49
Krankenhausaufenthaltsdauer	49
Jahreszeitenverteilung	50
Vergiftungsursachen	51
Patientenalter	51
Patientengeschlecht	52
Einsatzzeiten	52
NACA Score	52
Subgruppe ambulanter Patienten	53
Vitalparameter & GCS	53
Subgruppe GCS	55
Symptome & Begleitverletzungen	55
Präklinisches EKG	56
Präklinische Maßnahmen	57
Blutgasanalyse	57

Blutbild	60
Klinische Chemie, Nierenlabor und Metabolismus	61
Herzwerte, CRP, S100, NSE, COHb.Labor und MetHb.Labor	63
Gerinnung	65
Klinische Diagnostik und Therapie	65
Subgruppe Intensiv & HBOT	65
Prognostisches Modell	66
Diskussion	67
Referenzen	73

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat	IR Syndrom	Ischämie-Reperfusionssyndrom
AMP	Adenosinmonophosphat	KAD	Krankenhausaufenthaltsdauer
ATP	Adenosintriphosphat	KMV	Kohlenmonoxidvergiftung
BGA	Blutgasanalyse	LDH	Laktatdehydrogenase
CK	Creatinkinase	MAPK	Mitogen-activated Protein Kinase
CO	Kohlenstoffmonoxid	MBP	Myelin Basic Protein
CO₂	Kohlenstoffdioxid	MMSE	Mini-Mental State Examination
COHb	Carboxyhämoglobin	MPO	Myeloperoxidase
CONSB	Carbon Monoxide Neuropsychological Screening Battery	MPT	Mitochondrial Permeability Transition
COX	Cytochrom C Oxidase	NACA	National Advisory Committee for Aeronautics
DO₂	Oxygen Delivery	NBOT	Normobare Sauerstofftherapie
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung	NO	Stickstoffmonoxid
EDRF	Endothelium-derived relaxing Factor	NOS	NO Synthetase
EEG	Elektroenzephalografie	OER	Oxygen Extraction Rate
EKG	Elektrokardiografie	PAF	Platelet activating Factor
GC	Guanylatcyclase	PDGF	Platelet-derived Growth Factor
GCS	Glasgow Coma Scale	PSS	Poisoning Severity Score
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor	RNS	Reactive Nitrogen Species
GDP	Guanosindiphosphat	RIRR	ROS-induced ROS Release
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein	ROS	Reactive Oxygen Species
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat	SAB	Subarachnoidalblutung
GOS	Glasgow Outcome Scale	SBP	Systolischer Blutdruck
GTP	Guanosintriphosphat	SHT	Schädel-Hirn-Trauma
HBDH	Hydroxybutyrat-Dehydrogenase	SOD	Superoxiddismutase
HBOT	Hyperbare Sauerstofftherapie	SpO₂	Sauerstoffsättigung
HFABP	Heart-type Fatty Acid Binding Protein	SR	Sinusrhythmus
HIF	Hypoxia-inducible Factor	VO₂	Oxygen Consumption
HO	Hämoxygenase	VNS	Verzögertes neurologisches Syndrom
HSP	Heat Schock Protein	XD	Xanthindehydrogenase
HWZ	Halbwertszeit	XO	Xanthinoxidase
ICP	Intrakranieller Druck	ZNS	Zentralnervensystem

Zusammenfassung

Diese Diplomarbeit soll prognostische Faktoren finden, mit deren Hilfe das Outcome von Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung am Unfallort und in der Notaufnahme ermittelt werden kann. Dazu wurde der Verlauf nach 22 Notarzhubschraubereinsätzen im Zeitraum von 2006 bis 2012 in Österreich ausgewertet. Untersucht wurden demographische, präklinische und klinische Parameter aus Einsatzprotokollen und elektronischen Archiven der Zielkrankenhäuser. Patienten waren im Durchschnitt 41 ± 20 Jahre alt und vornehmlich männlich (73%). Im Durchschnitt wurden COHb-Werte von 30,7% gemessen. Die statistische Analyse ergab signifikante prognostische Faktoren für das Outcome. Mittels Patientenalter, Suizidanamnese, Puls, SpO₂, Körpertemperatur, Bewusstseinszustand, Pupillenstatus, EKG, pH, Laktat, Bikarbonat, Glukose, Kreatinin, CK und Röntgenthoraxbefund kann die Krankenhausaufenthaltsdauer von Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung abgeschätzt werden.

Stichworte: Kohlenmonoxid; Kohlenmonoxidvergiftung; Notarzt; prognostische Faktoren; Rettungsdienst; Hubschrauber; Verlauf; Krankenhausaufenthaltsdauer

Abstract

This studies aims to identify prognostic factors in carbon monoxide poisoning. The patients have been treated and transported by helicopter medical ambulance in Austria from 2006 to 2012. The prehospital and hospital medical records of 22 cases have been evaluated for demographic, prehospital and clinical parameters. The patients were found to be 41 years old on average ± 20 years and predominantly male (73%). After statistical analysis the following significant prognostic factors have been found: Age, history of intentional poisoning, heart rate, SpO₂, temperature, level of consciousness, pupillary findings, pH, lactate, bicarbonate, glucose, creatinine, creatin kinase and chest-x-ray findings.

Keywords: Carbon Monoxide; Carbon Monoxide Poisoning; HEMS; Prognostic Factors; Length of Stay

Vorwort & Dank

Ich danke meiner Betreuerin, Frau Prof. Dr.med. Smolle-Juettner, für die Überlassung des Themas und die Begleitung der Diplomarbeit. Ich danke dem Team der klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Medizin, LKH-Univ.Klinikum Graz für die logistische Unterstützung und der ÖAMTC-Flugrettung und den Zielkrankenhäusern für die Bereitstellung der Daten.

Die Diplomarbeit hat ihren Platz am Ende des Medizinstudiums. Die Bearbeitung des Themas erforderte Wissen aus allen Studienabschnitten - Pathophysiologie, Biochemie und Klinik - ein passendes Resumé am Ende des Studiums.

Seit Haldanes Experiment 1912 ist das Wissen zu Kohlenmonoxid stetig gewachsen. Eine PUBMED Suche nach Publikationen mit dem MESH-Begriff "Carbon Monoxide" ergibt etwa 15000 Publikationen. Zum Vergleich: zu einer der häufigsten Todesursachen, dem Herzinfarkt, gibt es zehnmal so viele Publikationen. Die offene Frage nach prognostischen Faktoren trifft auf eine große Menge an publiziertem Wissen und begleitete mich einige Zeit.

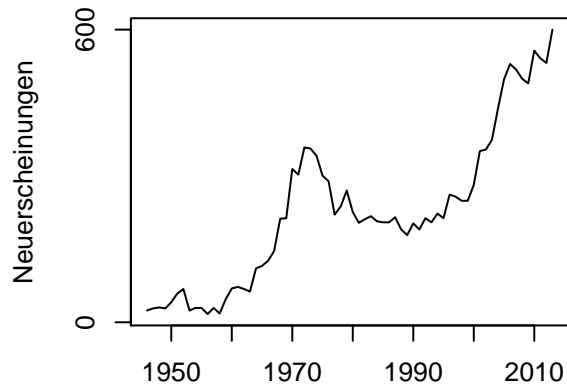


Abbildung 1: Jährliche Neuerscheinungen zu Kohlenmonoxid

Als ich das Thema übernahm, kannte ich die Kohlenmonoxidvergiftung nur aus der Theorie. Den ersten Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung erlebte ich im Praktischen Jahr. Als leidenschaftlicher Radfahrer wurde mir Kohlenmonoxid im Straßenverkehr durch die Diplomarbeit neu bewusst.

Für die Unterstützung möchte ich meiner Familie und insbesondere Margita Senst, Christiane Senst, Michael Senst und Renate Senst danken.

Einleitung

Bis heute fehlen verlässliche prognostische Faktoren bei Kohlenmonoxidvergiftung (1–3). In den letzten Jahren wurden neue Faktoren (bspw. Heart-type Fatty Acid-Binding Protein, S100B) vorgeschlagen und zahlreiche alte, bekannte Parameter (bspw. Vitalparameter, COHb) reevaluiert (1,4,5). Mit dieser Arbeit möchte ich bisher vorgeschlagene Faktoren untersuchen und weitere Parameter identifizieren. Dadurch soll es in Zukunft möglich sein, am Unfallort oder in der Notaufnahme das Patientenoutcome abzuschätzen und Therapieentscheidungen zu treffen.

Die Suche nach prognostischen Faktoren erfordert ein breites Hintergrundwissen. Das Unfallgeschehen, die Erstversorgung durch den Rettungsdienst und das Management im Krankenhaus - viele Gegebenheiten, die den Verlauf der Kohlenmonoxidvergiftung beeinflussen. Zu Beginn dieser Arbeit haben ich mir verschiedene Fragen gestellt: Welche Faktoren sind ausschlaggebend für die Prognose und können im frühen Verlauf festgestellt werden? Wie ist die Verbindung zwischen pathophysiologischem Mechanismus, klinischem Erscheinungsbild und diagnostischen Befunden?

Zuerst gebe ich eine Übersicht über die Pathophysiologie und Physiologie von Kohlenmonoxid und Kohlenmonoxidvergiftungen mit Augenmerk auf potentielle prognostische Faktoren. Im Anschluss folgt die Auswertung der Fallkohorte und zum Ende die Diskussion der Ergebnisse und Empfehlungen für die weitere Forschung.

Prognostische Faktoren

Prognostische Faktoren geben Auskunft über den Krankheitsverlauf. Sie sind signifikant bezüglich eines Endpunkts, unabhängig von anderen Faktoren und klinisch bedeutsam. Sie beschreiben den natürlichen Krankheitsverlauf. Davon abzugrenzen sind prädiktive Faktoren. Sie treffen eine Aussage zum voraussichtlichen Therapieerfolg einer Behandlung (6,7). Prognostische Faktoren können auch prädiktiv für den Erfolg oder Misserfolg einer Behandlung sein. Die Begriffe Risikofaktor, prognostischer Faktor und prädiktiver Faktor werden oft vermischt (8).

Die prognostischen Faktoren dieser Arbeit zum Outcome von Patienten mit schwerer Kohlenmonoxidvergiftung können später nützlich sein, um zu entscheiden, welche Patienten von einer intensiveren Behandlung (bspw. HBOT) profitieren. Dadurch werden die prognostischen Faktoren zu prädiktiven Faktoren.

Prognostische Faktoren können in Risikoscores verwendet werden. Bekannte Risikoscores sind zum Beispiel der Wells Score zur Bestimmung des Thromboserisikos oder der CURB65 Score zur Entscheidung zwischen stationärer und ambulanter Behandlung bei Pneumonie. Die Entwicklung eines Risikoscores verläuft in vier Phasen (9).

1. Datenerhebung

2. Univariate Datenanalyse
3. Multivariates Regressionsmodell
4. Überprüfung des Modells

Prognostische Faktoren für Kohlenmonoxidvergiftungen zu finden und einen Risikoscore daraus zu entwickeln ist bis heute problematisch (10,11). Denn bis heute ist die Pathophysiologie nicht geklärt, gibt es keinen verlässlichen Vergiftungsmarker und keine einheitliche Definition oder Einteilung. Soweit bekannt stammt der erste Bericht von prognostischen Faktoren bei KMV aus dem Jahr 1971 von Kittredge et al. (12). Kittredge fand damals Faktoren, die mit der Mortalität nach KMV korrelieren. Dazu zählte er neurologische Auffälligkeiten, Arrhythmien, exzessives Schwitzen innerhalb der ersten 24 Stunden, pathologische Atemgeräusche, abnormale Blutdruckwerte, Tachypnoe, erhöhte Erythrozytenzahl und Blutungen. Seither befassten sich mehrere Studien mit prognostischen Faktoren zu verschiedenen Endpunkten. Jedoch zeigen die Ergebnisse nur teilweise Übereinstimmung. In der folgenden Tabelle sind die bisherigen Studien zu prognostischen Faktoren bei KMV aufgeführt.

Studie	n	Prognostische.Faktoren	Outcome
Damlapinar et al., 2015	288	Laktat (Alter, Geschlecht, Synkope, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle, COHb, CK, CK-MB, Troponin, LDH, EKG-Veränderungen)	Prognose und kardiale Schädigung bei Kindern
Karaman et al., 2015	27	Expositionsdauer, Dauer der Bewusstlosigkeit, Zeit bis HBOT, Anzahl der HBOT Sitzungen (Alter, COHb)	Neuropsychologisches Outcome (Angst, Verhalten, Aufmerksamkeit) bei Kindern
Lu et al., 2015	57	<i>Risikofaktoren im Umgang mit häuslichen Kochgeräten</i>	Kohlenmonoxidvergiftung
Iceime et al., 2014	201	Laktat, COHb (Bewusstsein, körperliche Untersuchung, EKG, GCS, CK-MB, Troponin, Behandlung [NBOT oder HBOT])	Bewusstseinsänderung
Kudo et al., 2014	79	Bewusstseinsstörung, CT-Veränderungen, CK, CK-MB, LDH, Global Assessment Scale Score	Verzögertes neurologisches Syndrom
Bernas et al., 2012	571	COHb, Laktat, Troponin, BE	Verlauf und Behandlungserfolg
Hara et al., 2012		<i>Artikel nicht verfügbar</i>	VNS
Grieb et al., 2011	173	GCS, Leukozytenzahl, CRP, Lungeninfiltrate (COHb, Standardaufnahmelabor, Neurologischer Status)	Krankenhausaufenthaltsdauer
Hu et al., 2011	46	Alter, freies Intervall, Gefahrenaktivitäten, Komplikationen	Verzögertes neurologisches Syndrom
Moon et al., 2011	80	Alter, Laktat, Leukozyten, Bewusstseins Einschränkung	Short-term Outcome (Komplikationen und Intensivaufenthalt)
Pepe et al., 2011	347	Exposition >6h, GCS <9, Krampfanfall, SBP <90mmHg, erhöhte CK, Leukozytose (Alter, Geschlecht, gewollte Exposition, Kopfschmerz, vorübergehende Bewusstlosigkeit, GCS zwischen 9 und 14, Laktat, COHb)	Verzögertes neurologisches Syndrom
Ku et al., 2010	60	GCS, MMSE, CT-Veränderungen	Verzögertes neurologisches Syndrom
Thom et al., 2010	63	<i>99 signifikante Plasmaproteine (insgesamt 180 untersuchte Plasmaproteine)</i>	Schweregrad der Kohlenmonoxidvergiftung
Kao et al., 2009	81	kardiale Schädigung (Zeit bis zur Notaufnahme, Zeit bis HBOT, typische CT-Veränderungen, ALAT, ASAT, Trop I, CK, CK-MB, CRP, BUN, Kreatinin)	Short-term Outcome (Tod im Krankenhaus und neurologische Defizite)
Hampson et al., 2008	1505	Feuer, Bewusstseinsverlust, COHb, metabolische Azidose, Intubation	Mortalität
Weaver et al., 2007	163	Alter >36a, Expositionsdauer >=24h, Bewusstlosigkeit, COHb	Neurologie nach 6 Woche
Cevik et al., 2006	231	Bewusstseinsstörungen, Azidose, Tachykardie, erhöhte Blutzucker- und Leukozytenwerte	PSS, COHb, schlechtes Outcome
Davutoglu et al., 2006	15	NT-proBNP (CK, CK-MB, Troponin, EKG, COHb)	Kardiotoxizität
Henz et al., 2005	38	Palpitationen, Sehstörungen	Symptome nach 1 Jahr
Satran et al., 2005	230	Männlich, GCS <14, Hypertension (Alter, COHb, Diabetes, positive Familienanamnese für Herzerkrankung, Hyperlipidämie, Kokainkonsum, Zustand nach Herzinfarkt, Zerebrovaskuläre Krankheit, Herzinsuffizienz, Nierenerkrankung)	Kardiotoxizität
Brvar et al., 2004	38	S100B	Bewusstsein
Amrane et al., 2001	307	Schwindel, Kopfschmerzen	neurologische Defizite nach 1 Monat
Chou et al., 2000	150	Rauchgasinhalation, niedrige Temperatur, hohe COHb, Apnoe, Herzstillstand	Mortalität bei Kindern
Turner et al., 1999	48	COHb, pH	Einfach- oder Mehrfach-HBOT
Gorman et al., 1992	100	<i>Es konnten keine Faktoren identifiziert werden.</i>	
Sokal et al., 1985	39	Expositionsdauer, COHb, Blutzucker, Pyruvat, Laktat	Vergiftungsschwere

Tabelle 1: Studienlage prognostische Faktoren bei Kohlenmonoxidvergiftung (signifikante Faktoren fettgedruckt, nicht signifikante Faktoren in Klammern)

Wie wird Kohlenmonoxid gemessen und wieviel ist normal?

In Wohnräumen liegen von Natur aus 0,5 bis 5ppm Kohlenmonoxid vor. Gasbetriebene Kochfelder können Kohlenmonoxidwerte von 5 bis 15 ppm verursachen. Der Arbeitsplatzgrenzwert beträgt 50ppm (13). 80% der Kohlenmonoxidemissionen stammen von Fahrzeugen, die mit fossilen Treibstoffen betrieben werden, und der Industrie (14).

Kohlenmonoxidumgebungswerte unter 25ppm - also Mengen unterhalb der Arbeitsplatzgrenzwerte und wie sie im Wohnumfeld auftreten können - und COHb unter 10% können kardiovaskuläre und neuropsychologische Folgen haben und als chronische Kohlenmonoxidvergiftungen gelten (14). Demgegenüber werden bei akuten Kohlenmonoxidvergiftungen Werte von etwa 500ppm und mehr gemessen (15). Zu beachten ist nicht nur die Menge an Kohlenmonoxid in der Umgebung sondern auch die Expositionsdauer. Messwerte in der Umgebungsluft spiegeln schlecht die tatsächlich aufgenommene und wirksame CO-Menge wider. Das mag daran liegen, dass - wie Jones et al. berichten - die Aufnahme von Kohlenmonoxid über die Lunge gleich bleibt, egal wie die Umgebungskonzentration ist (16).

Einteilung der Kohlenmonoxidvergiftung

Kohlenmonoxidvergiftungen werden nach zeitlichem Verlauf (akut oder chronisch) und Schweregrad eingeteilt. Akute Kohlenmonoxidvergiftungen treten innerhalb von Sekunden, Minuten und Stunden auf. In der Umgebungsluft liegen hohe Kohlenmonoxidwerte vor. Chronische Kohlenmonoxidvergiftungen umfassen low-dose Expositionen über Tage, Wochen und Monate. Akute Kohlenmonoxidvergiftungen können sich sowohl mit leichten Symptomen äußern als auch mit schweren. Chronische Kohlenmonoxidvergiftungen gehen mit leichten Symptomen einher und bleiben oft unerkannt (17). Epidemiologisch wird zusätzlich zwischen Kohlenmonoxidvergiftung als Unfall (akzidentell) oder als Suizid (intentional) unterschieden.

Die folgende Tabelle zeigt verschiedene Einteilungen der KMV. Die Indikationen zur HBOT lassen sich ebenfalls zur Beschreibung der schweren KMV heranziehen.

	Olson et al., 2010	Ilano et al., 1990	Pang et al., 2014
	milde Kohlenmonoxidvergiftung		
COHb; Symptome	zwischen 10 bis 20/25%; keine klinischen Beschwerden	unter 30%; ggf. Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen	GCS 13-15
	moderate Kohlenmonoxidvergiftung		
COHb; Symptome	zwischen 10 bis 20/25%; mit Kopfschmerz, Müdigkeit	30 bis 40%	GCS 9-12
	schwere Kohlenmonoxidvergiftung		
COHb; Symptome	über 20/25%; Bewusstlosigkeit, Verwirrung, kardiale Ischämie	über 40%; kard./neuro. Komplikationen	GCS 3-8

Tabelle 2: Einteilung Kohlenmonoxidvergiftung

Weil die Kohlenmonoxidmenge in der Umgebungsluft vom Rettungsdienst nicht ermittelt wird und COHb

schlecht mit Klinik und Prognose korreliert, könnten neue prognostische Faktoren eine geeignetere Einteilung der Kohlenmonoxidvergiftung ermöglichen.

Epidemiologie der Kohlenmonoxidvergiftung

In US-Notaufnahmen werden jährlich etwa 50.000 Patienten wegen Kohlenmonoxidvergiftung behandelt (18). Für Österreich sind mir keine Zahlen bekannt. Das Wiener AKH berichtet, dass rund 75 Patienten im Jahr die dortige Notaufnahme wegen einer Kohlenmonoxidvergiftung aufsuchen (19).

Kohlenmonoxid ist die häufigste Vergiftung mit Todesfolge. In den USA sterben jährlich 600 Menschen aufgrund akzidenteller Kohlenmonoxidvergiftung. Weitere 3000 Menschen begehen jährlich Selbstmord durch Kohlenmonoxid (20).

Diese Zahlen variieren sehr stark, je nachdem wie Kohlenmonoxidvergiftungen definiert und diagnostiziert werden. Eine einheitliche Definition steht aus (21). Vor allem viele leichte Kohlenmonoxidvergiftungen bleiben unentdeckt (17). Deshalb sind die genauen Zahlen zur Kohlenmonoxidvergiftung wahrscheinlich viel höher (22).

Insgesamt treten Kohlenmonoxidvergiftungen und Tod durch KMV zunehmend seltener auf. Vermutliche Gründe dafür sind bessere Sicherheitsstandards für Haushaltsgeräte, CO-Detektoren und vermehrte Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit (23,24).

Kohlenmonoxidvergiftungen häufen sich während der Heizperiode im Winter(25,26) und im Zusammenhang mit Extremwetterereignissen und Stromausfällen (27–29). Es gibt auch kulturelle Besonderheiten der Kohlenmonoxidvergiftung: In der Türkei (30,31) und dem Nahen Osten (32) wird Kohlefeuer zur Essenszubereitung genutzt. In Fernost werden Suizide mit Kohlegrills in geschlossenen Räumen begangen (33–35).

Kohlenmonoxidquellen

Weil die Symptome durch KMV eher unspezifisch sind, gibt das Unfallgeschehen einen wesentlichen Hinweis, um den Verdacht auf eine Kohlenmonoxidvergiftung zu stellen. Deshalb ist es wichtig, die Vielfalt an Kohlenmonoxidquellen zu kennen und in der Anamnese zu berücksichtigen. Kohlenmonoxid entsteht bei unvollständiger Verbrennung organischen Materials:

- Brände als Unfallursache sind signifikant mit einer höheren Mortalität verbunden (5).
- metallverarbeitende oder chemisch-industrielle Prozesse, bei denen fossile Energieträger verbrannt werden
- defekte Haushaltsgeräte

- Betrieb von Verbrennungsmotoren oder Grillen in geschlossenen oder schlecht belüfteten Räumen (Gasbetriebene Kocher in Zelten) (36,37)
- Aufenthalt im Emissionsbereich von Kraftfahrzeugen (Kinder, die auf der Ladefläche von Pickups mitreisen, gasbetriebene Gabelstapler) (38,39) oder Booten (40,41)
- Konsum von Wasserpfeifen (42–45)
- Saunabäder (46)

Je nachdem welche Kohlenmonoxidquelle vorliegt, können neben Kohlenmonoxid weitere Gase auftreten (sog. Mischgasintoxikationen), die die Pathophysiologie und Klinik beeinflussen. Bei Rauchgasvergiftungen treten im Wesentlichen Zyanid und Kohlenmonoxid auf. Autoabgase enthalten außer Kohlenmonoxid auch Stickoxide (47).

Einen Sonderfall stellt die Ingestion oder Inhalation von Methylenchlorid dar (bspw. in Verteidigungssprays und Sprühfarben enthalten). Dieses wird in der Leber zu Kohlenmonoxid metabolisiert und ruft Kohlenmonoxidvergiftungen hervor (48–53).

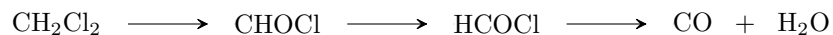


Abbildung 2: Von Methylenchlorid zu Kohlenmonoxid.

In älteren wissenschaftlichen Artikeln wird CO als Leuchtgas (“Illuminating Gas”) bezeichnet. Der Begriff stammt aus Zeiten als CO Bestandteil von Gasen war, die zur Straßenbeleuchtung und in Kochgeräten verwendet wurden (54,55).

Rauchgasvergiftung & Verbrennung

Wenn Patienten aus Bränden in geschlossenen Räumen gerettet werden, muss an die Möglichkeit einer Rauchgasvergiftung gedacht werden. Bei Bränden dienen verschiedene Materialien als Brandsubstanz, was zum Entstehen unterschiedlicher Brandgase führt. Die relevantesten hierbei sind Kohlenmonoxid und Zyanid (56).

Der Hypoxieparameter Laktat ist sowohl durch die Wirkung von Kohlenmonoxid als auch durch Zyanid erhöht. Eine Unterscheidung zwischen den beiden Brandgasen mittels Laktat ist schwierig (57,58). Penney et al. beschreiben unterschiedliche pathophysiologische Reaktionen auf Kohlenmonoxid und Zyanid. Glucose und Laktat verhalten sich anders und die Herzreizeitung bleibt unverändert unter dem Einfluss von Zyanid (59).

Neben der systemischen Wirkung der toxischen Mischung aus CO und Zyanid bei Rauchgasvergiftung kommt es zum Hitzeschaden der oberen Atemwege, chemischen Schaden der unteren Atemwege und Asphyxie durch Sauerstoffverbrauch und -verdrängung (60). Eine akute Exposition gegenüber großen Mengen Kohlenmonoxid

bei Bränden kann zu Kreislaufversagen führen, noch bevor eine Schädigung an Herz und ZNS oder respiratorische Insuffizienz auftritt (61). Diagnostisch können die Schäden der Atemwege bronchoskopisch beurteilt werden. Die Therapie beschränkt sich vor allem auf supportive Maßnahmen (62).

Eine Untersuchung an Kindern mit KMV fand bei 40% der Patienten eine Rauchgasvergiftung. Die Kombination von Rauchgasvergiftung und Kohlenmonoxidvergiftung ist verbunden mit einer ausgeprägteren Bewusstseinsstörung, niedrigerem pH, Atem- und Kreislaufstillstand und schlechtem Outcome (63).

Pathophysiologie

CO ist ein farbloses, geruchloses, nicht irritierendes Gas. Unfälle mit CO passieren unbemerkt. Deshalb wird es "Silent Killer" genannt.

Die Wirkung von Kohlenmonoxid auf den menschlichen Körper ist nur teilweise geklärt und komplex. Es gibt mehrere Übersichtsarbeiten: Omaye et al. in 2002 (64), Mannaioni et al. in 2006 (65) und Roderique et al. in 2015 (66). In der letzten Arbeit wird ein Perspektivwechsel vollzogen. Bisher stand die hypoxische Wirkung von Kohlenmonoxid durch die Bindung an Hämoglobin im Vordergrund. Roderique et al. schlagen vor, den Wirkungen ausserhalb von Hämoglobin mehr Aufmerksamkeit zu schenken (66).

Hämoglobin

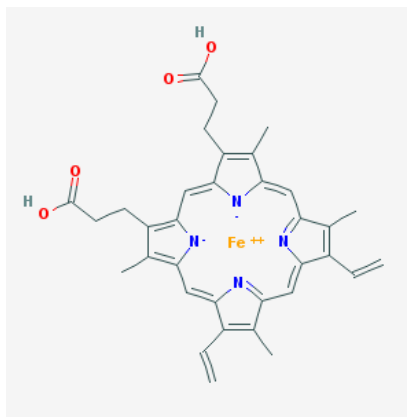


Abbildung 3: Häm

Hämoglobin ist der rote Blutfarbstoff. Dieses Protein befindet sich in den Erythrozyten und ermöglicht den Sauerstofftransport von der Lunge in andere Organe. Hämoglobin besteht aus vier Häm-Untereinheiten. Wie im Bild einer Häm-Untereinheit (67) sichtbar ist, enthält sie Eisen. An dieses Eisen kann ein Sauerstoffmolekül binden. Im Blut liegt Hämoglobin in vier Formen vor (68):

- reduziertes, desoxygeniertes Hämoglobin (RHb)

- Oxyhämoglobin (O₂Hb)
- Carboxyhämoglobin (COHb)
- Methämoglobin (MetHb)

Die Wirkung von Kohlenmonoxid auf Hämoglobin ist seit Haldanes Experimenten 1912 bekannt. Wird Kohlenmonoxid eingeatmet, bindet es im Blut an Hämoglobin. Dabei konkurriert es mit Sauerstoff um die gleiche Bindungsstelle am Eisenmolekül. Jedoch bindet Kohlenmonoxid 200- bis 300-mal besser an Hämoglobin als Sauerstoff. So entsteht Carboxyhämoglobin (69).

Infolge verhindert Kohlenmonoxid den Sauerstofftransport im Blut. Dieser Mechanismus wird als Haldane-Effekt bezeichnet und ist verantwortlich dafür, dass die Sauerstoffbindungskurve nach links verschoben und hyperbolisiert wird (69). Kohlenmonoxid erschwert nicht nur den Transport von Sauerstoff sondern auch Sauerstoff im Gewebe zu entladen.

Das heißt, dass an Orten mit niedrigem Sauerstoffpartialdruck (Kapillarstromgebiet) weniger Sauerstoff freigesetzt wird. Dies führt zur Gewebshypoxie. Vor allem Organe mit niedriger Hypoxietoleranz sind betroffen. Dazu zählen Gehirn und Herz (70). Hypoxie durch KMV wird als funktionelle Anämie, hypoxische Anämie oder CO-Anämie bezeichnet (71).

Kohlenmonoxid bindet nicht nur an Eisen sondern auch an Kupfer. Eisen- oder Kupfermangel verursachen hypochrome Anämien und verschlechtern die Sauerstoffsituation. Deshalb zählen Personen mit Eisen- oder Kupfermangel zur Risikogruppe bei schweren Kohlenmonoxidvergiftungen: Kinder, Frauen im gebärfähigen Alter und ältere Menschen. Aus demselben Grund wird erwogen, Eisen bei Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung zu substituieren (64).

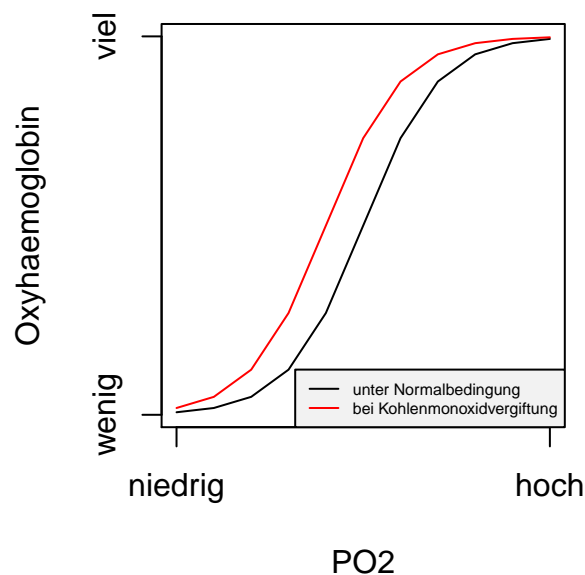


Abbildung 4: Sauerstoffbindungskurve unter Normalbedingungen und bei KMV.

Wenn Sauerstoff im Gewebe fehlt, stellen die Zellen von aeroben auf anaeroben Energiestoffwechsel um. Laktat, freies Phosphat (72), Glukose und Pyruvat fallen vermehrt an (73). Diese Metaboliten können bei der Blutabnahme gemessen werden.

Halbwertszeiten von COHb sind folgend dargestellt (74). Gegenüber Raumluft verkürzt die Behandlung mit 100% Sauerstoff oder noch besser mit hyperbarem Sauerstoff die Bindungsdauer von CO an Hämoglobin. Das freie Hämoglobin kann dann wieder Sauerstoff transportieren. Das ist der Grund für die Behandlung mit Sauerstoff. Wenn CO₂ der Atemluft zugesetzt wird, verkürzt sich die HWZ von CO bei HBOT auf 12 min durch Stimulation der alveolären Ventilation und Wirkung der Azidämie, die die Dissoziation von COHb verstärkt (64).

Umgebungsbedingung	HWZ
Bei Raumluft	240-360min
Unter 100% Sauerstoff	40-80min
Bei Therapie mit HBO	15-30min

Tabelle 3: Halbwertszeiten Kohlenmonoxid

Neben Hämoglobin sind andere Hämproteine ebenfalls betroffen. Die Affinität von Kohlenmonoxid zu Myoglobin ist 20 bis 40-fach größer im Vergleich zu Sauerstoff und die Affinität zu Cytochrom C ist gleich Sauerstoff (69).

Myoglobin

Myoglobin findet sich im Zytoplasma der Skelettmuskulatur und den Kardiomyozyten. Es ermöglicht den Sauerstofftransport innerhalb der Zelle zu den Mitochondrien und dient als Sauerstoffspeicher. Darüber hinaus interagiert es mit Stickstoffmonoxid (75). Kohlenmonoxid bindet an Myoglobin und es entsteht Carboxymyoglobin. Die Myoglobin-Sauerstoff Dissoziationskurve wird ähnlich der Hämoglobin-Sauerstoff Dissoziationskurve nach links verschoben (64). Das behindert die intrazelluläre O₂-Bereitstellung und oxidative Energiegewinnung in den Muskelzellen (76).

Mitochondrien, Atmungskette und Cytochrom

1976 beschrieben Goldbaum et al. die Rolle von Mitochondrien bei KMV. Sie stellten fest, dass Hunde die direkte Infusion von COHb besser tolerieren als die Inhalation von Kohlenmonoxid trotz vergleichbarer COHb-Werte. Daraus folgerten sie, dass sich die wesentliche Wirkung der KMV in den Mitochondrien

abspielt (77). Die Histotoxizität von Kohlenmonoxid resultiert aus der Bindung an das Cytochrom in den Mitochondrien (78).

Eisen ist Bestandteil von Cytochrom C in der Atmungskette. Das macht Cytochrom C zum Ziel für Kohlenmonoxid (79). Cytochrom C ist der vierte Komplex der Atmungskette in den Mitochondrien (80,81). Goldbaum et al. postulierten, dass die Wirkung am Cytochrom die wichtigste toxische Wirkung von Kohlenmonoxid ist (77,82). Zyanid wirkt ebenfalls am Komplex IV. Jedoch unterscheidet sich die metabolische Antwort, was einen anderen Mechanismus vermuten lässt (59,83).

Unter physiologischen Bedingungen entstehen aus 0,2 bis 2% des verstoffwechselten Sauerstoffs reaktive Sauerstoffverbindungen am Komplex I und III der Atmungskette (84). Wenn durch Kohlenmonoxid der vierte Komplex der Atmungskette blockiert ist, stauen sich Elektronen in den vorhergehenden Komplexen an, entweichen unkontrolliert und bilden vermehrt ROS.

Wird Kohlenmonoxid aus dem Körper entfernt, kehrt Cytochrom C nur langsam zum Normalzustand zurück. Dies geschieht langsamer, als COHb in OHb umgewandelt wird. Neues COHb entsteht durch Kohlenmonoxid, das sich vom Cytochrom gelöst hat. Möglicherweise liegt hier der Grund für die verzögerte Wirkung von Kohlenmonoxid (80).

Hypoxie

Wenn Hämoglobin, Myoglobin und Cytochrom in ihrer Funktion durch Kohlenmonoxid gestört werden, kommt es zur Hypoxie. Hypoxie beschreibt den Mangel an Sauerstoff. Es gibt verschiedene Hypoxieformen (85,86):

- Hypoxische Hypoxie umfasst hypobare Hypoxie und Sauerstoffdiffusionsstörungen in der Lunge durch bspw. Emphysem oder Fibrose.
 - Hypobare Hypoxie liegt vor bei niedrigem Sauerstoffpartialdruck in der Atemluft wie z.B. in Höhenlagen (87)
- Anämische Hypoxie bezeichnet eine verringerte Sauerstofftransportkapazität durch weniger Hämoglobin oder weniger funktionstüchtiges Hämoglobin (“Functional Anemia”, bei Kohlenmonoxidvergiftung)
- Ischämische Hypoxie resultiert aus dem kardialen Pumpversagen oder Verschluss von Gefäßen.
- Histotoxische Hypoxie geschieht auf zellulärer Ebene und wird bspw. durch Zyanidvergiftung verursacht.

Der menschliche Körper besitzt Schutzmechanismen, um hypoxische Situationen zu überstehen. Ein Schutzmechanismus ist das Glomus Caroticum. Es kommuniziert mit dem Atemzentrum im Hirnstamm und detektiert Hypoxie, Hyperkapnie, Azidose und Hypoglykämie. Tritt einer oder treten mehrere dieser Zustände auf, löst das Glomus Caroticum eine regulatorische Hyperventilation aus. Möglicherweise werden vom Glomus Caroticum auch andere Hypoxiemarker (Hypoxie-sensitive Proteine) wie ROS, mitochondriale Dysfunktion,

HO und HIF erkannt (88). Zu den hypoxie-sensitiven Proteinen zählt auch SOD, ein Antioxidans (89). Über HIF wirkt CO antinflammatorisch auf Makrophagen (90).

Asmussen et al. behaupten, dass bei akuter anämischer Hypoxie, wie sie durch Kohlenmonoxidvergiftung auftritt, es zu keiner Hyperventilation und keiner Erhöhung des Cardiac Output kommt. Jedoch steigt die Pulsrate, als pressoregulatorische Antwort auf Vasodilatation (91).

Sauerstofftransport (DO_2 , vermittelt durch Hämoglobin, Myoglobin) und Sauerstoffnutzung (VO_2 , vornehmlich durch Cytochrom) werden durch Kohlenmonoxid behindert. Obwohl DO_2 abnimmt, kann VO_2 eine Zeit lang über eine vermehrte Sauerstoffextraktion (OER) aufrechterhalten werden. An einem bestimmten Punkt (DO_{2crit}) ist der Kompensationsmechanismus ausgereizt und Gewebshypoxie (Ischämie, Dysoxie) tritt ein (92). Dann wird die Elektronentransportkette und der Zitronensäurezyklus gestört, NAD wird aufgebraucht und Pyruvat staut sich im Zytosol an. Die Zellen steigen von aeroben auf anaeroben Stoffwechsel um und produzieren zur Energiegewinnung aus Pyruvat mittels Laktatdehydrogenase Laktat, einen wichtigen klinischen Hypoxiemarker (93).

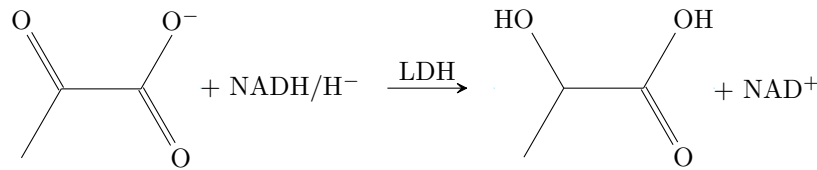


Abbildung 5: LDH verstoffwechselt Pyruvat zu Laktat

Bei KMV findet keine auffällige Veränderung des DO_{2crit} im Vergleich zu anderen ischämischen Ereignissen statt. Die hypoxische Wirkung von Kohlenmonoxid kann nicht der einzige pathophysiologische Mechanismus sein. Es muss andere Wirkungen neben der Hypoxie geben (92).

Oxidativer & nitrosativer Stress

Oxidativer Stress wird durch reaktive Sauerstoffverbindungen vermittelt. ROS zählen zu den chemischen Radikalen. Diese zeichnen sich durch freie Elektronen aus und sind daher sehr reaktionsfreudig. ROS entstehen bei Reaktionen, an denen Sauerstoff beteiligt ist wie bspw. in der Atmungskette der Mitochondrien. Normalerweise steht die Menge an produzierten ROS in Balance zu antioxidativen Maßnahmen der Zellen. Zum Schutz vor oxidativem Stress gibt es Radikalfänger wie bspw. Glutathion oder Superoxiddismutase. Neben ROS gibt es auch RNS. Bei KMV fallen verschiedene RNS an (89). Nitrotyrosine und andere oxidierte/nitrosylierte Proteine könnten als Plasmabiomarker für KMV dienen (94). ROS und RNS sind nicht nur schädlich. Physiologische Mengen sind für Signalvorgänge wichtig (95).

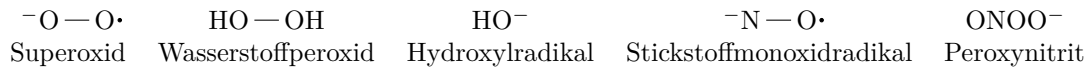


Abbildung 6: Verschiedene Radikale

Gerät die Balance aus ROS und antioxidativen System aus dem Gleichgewicht und überwiegen oxidative Prozesse, dann kommt es zu Schäden an Zellstrukturen. ROS reagieren mit chemischen Doppelbindungen in ungesättigten Fettsäuren (Lipidperoxidation) der Zellmembran (96). Oxidativer Stress in Mitochondrien schädigt die mitochondriale Membran und lässt die Mitochondrien anschwellen. Daraufhin werden Apoptose-signale freigesetzt und der Zelluntergang eingeleitet (Mechanismus bekannt als Mitochondrial Permeability Transition (MPT)) (89,97). MPT ist ein pathophysiologischer Vorgang im Ischämie/Reperfusionssyndrom.

Stickstoffmonoxid & NOS

Thorup et al. stellten fest, dass der vasodilatierende Effekt von CO und NO sich ähneln und untersuchten diesen Zusammenhang. Sie fanden heraus, dass Kohlenmonoxid eine dosis-abhängige Wirkung auf NO hat. Große Mengen CO inhibieren die NOS und NO-Generation, geringe Mengen CO setzen NO aus den intrazellulären Vorräten frei (98).

Intrazelluläre Vorräte an NO befinden sich z.B. in Thrombozyten, wo Stickstoffmonoxid (NO) durch Scavengerproteine “entsorgt” wird. Scavenger, wie Myoglobin, bestehen aus Hämproteinen. Hier bindet Kohlenmonoxid, sodass Stickstoffmonoxid in den Thrombozyten nicht mehr unschädlich gemacht werden kann, sich anstaut und freigesetzt wird (99). Die größte Menge an NO befindet sich in Nervenzellen. NO vermittelt über den nicht-adrenergen, nicht-cholinergen Signalweg (NANC) eine Relaxation von glatten Muskelzellen (100). Stickstoffmonoxid ist auch als EDRF bekannt. Es wirkt vasodilatierend und kann zum Blutdruckabfall führen (101).

Stickstoffmonoxid (NO) entsteht aus der Aminosäure Arginin und wird durch die NO Synthetase (NOS) hergestellt. Es gibt drei Formen:

1. endotheliale NOS (eNOS)
2. induzierbare NOS (iNOS)
3. neuronale NOS (nNOS)

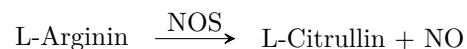


Abbildung 7: NOS

Stickstoffmonoxidsynthetasen (NOS) werden durch Kohlenmonoxid aktiviert (102) und mehr NO generiert. Aus freiem NO entsteht Peroxyinitrit (ONOO⁻), ein RNS, und verursacht nitrosativen Stress (103). Nitrosativer

Stress ist ebenso schädlich wie oxidativer Stress, indem es Lipidperoxidation, DNA- und RNA-Schaden, Proteinoxidation/-nitrosylation, Apoptose und Aktivierung des Immunsystems hervorruft (104–106)

Guanylatcyclase

Es gibt zwei Formen der Guanylatcyclase: die particulate GC (pGC) befindet sich in Membranen und die soluble GC (sGC, auch NO-sensitive GC genannt) befindet sich im Zytoplasma. Die sGC enthält Häm, was sie zum Ziel von NO und CO macht.

Kohlenmonoxid besitzt eine ähnliche Wirkung wie NO - es aktiviert die sGC und führt zu Vasodilatation (107). Die Guanylatcyclase produziert aus NO und GTP den intrazellulären second Messenger cGMP. Neben der vasodilatierenden Wirkung moduliert der sGC-Signalweg auch neurokognitive Funktionen wie Lernen und Erinnerung. Hernandez-Viadel et al. beobachteten, dass der Einfluss von CO auf sGC mit deutlicher Latenz auftreten kann. Hierin mag ein pathophysiologischer Mechanismus für VNS liegen (108).

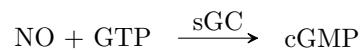


Abbildung 8: Die Funktion von sGC

Castoldi et al. schlagen vor den NO-cGMP Signalweg und die Cytochrom C Oxidase (COX) der Mitochondrien als periphere Marker für die CO-vermittelte Neurotoxizität zu verwenden (109).

Ischämie-Reperfusionssyndrom

Ischämie ist die Mangel durchblutung von Gewebe. Das ischämische Gewebe leidet dabei unter Hypoxie (ischämische Hypoxie), weil Sauerstoff das Gewebe nicht erreichen kann. Wird das ischämische Areal wieder durchblutet und mit Sauerstoff versorgt treten Gewebeschäden auf. Sauerstoff, der normalerweise für das Überleben der Zellen notwendig ist, wirkt schädlich in der Reperfusionsphase (sog. "Oxygen Paradox") (110). Die Reperfusion ist die Hauptursache des Gewebeschadens beim IR Syndrom (111).

Es gibt verschiedene Quellen für ROS beim IR Syndrom: mitochondriale und mikrosomale Elektronentransporter, Xanthinoxidase und Prostaglandinsynthetase im Arachidonsäurestoffwechsel (112) und aktivierte Leukozyten ("oxidative Burst" (113–117)). ROS verbrauchen Antioxidantien (118–121). Die höchste ROS-Produktion konnte 1 bis 2 Stunden nach Reperfusion gemessen werden (122). Anschließend treten die gleichen Folgen auf wie im Abschnitt oxidativer & nitrosativer Stress beschrieben (Lipidperoxidation (123,124), mitochondriale Dysfunction (125) usw.). ROS, die durch die Ischämie des Gewebes angefallen sind, sind der Grund, dass Leukozyten an den Gefäßwänden des reperfundierten Gewebes anhaften (126,127).

Entzündungszellen spielen eine entscheidende Rolle im IR Syndrom. Neutrophile Granulozyten begeben sich innerhalb der ersten Stunde nach Reperfusion zum postischämischen Gewebe ("Neutrophil

Localization”) (128). Sie docken an die Gefäßwand an. Dabei nutzen sie Rezeptoren wie CD11/CD18 und ICAM (129–131). H₂O₂ und PAF vermitteln die Interaktion zwischen den Rezeptoren der Leukozyten und Gefäßwand (132). Um aus den Gefäßen auszuwandern, erhöhen die Leukozyten die Gefäßwanddurchlässigkeit (133,134), indem sie bspw. Elastase ausschütten (135). Wenn Leukozyten mit den postkapillären Endothelzellen interagieren verstopfen sie das Gefäßlumen (“No Reflow Phenomenon”) (136,137). Die Leukozytenadhäsion scheint ein Schlüsselvorgang im IR Syndrom zu sein und bietet einen Ansatzpunkt zur Therapie (138–141).

Am Ende des IR Syndrom stehen mikrovaskuläre Dysfunktion und Parenchymschäden (142) in Gastrointestinaltrakt (143), ZNS (144), Skelettmuskel (145) und Lunge (146). Am Myokard kann es infolge des IR Syndroms zu “Myocardial Stunning” (147–150), Arrhythmien (151) und systolischer Dysfunktion kommen (152).

Das IR Syndrom bietet mehrere Ansatzstellen zur therapeutischen Intervention. Diskutiert werden: Allopurinol (153,154), hypoxische Reperfusion (155), graduelle Reperfusion (156), Vitamin E (157–161), Catalase und Superoxiddismutase (162,163) und MPO (164). MPO, welches von aktivierten neutrophilen Granulozyten freigesetzt wird, kann auch als experimenteller Marker dienen, um die Leukozytensequestration festzustellen (165).

Xanthinoxidase

Xanthinoxidase befindet sich in den kapillären Endothelzellen (166) und verursacht einen großen Teil des oxidativen Stress beim IR Syndrom (167). Ischämisches Gewebe verbraucht seinen Energievorrat an ATP. Dabei entsteht Hypoxanthin. Wenn Sauerstoff in der Reperfusion zugeführt wird, wird die XD in XO umgewandelt und verstoffwechselt Hypoxanthin zu Harnstoff (168) unter der Entstehung von ROS (169). Die Entstehung von XO lockt neutrophile Granulozyten an (170,171). ROS, wie sie von XO produziert werden erhöhen die Gefäßpermeabilität (119,172,173).

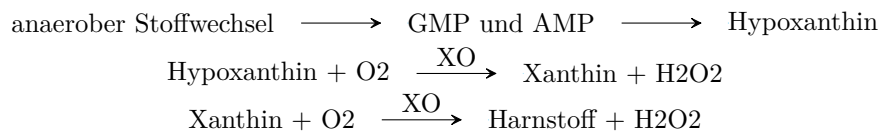


Abbildung 9: Anaerober Stoffwechsel, Xanthine und Xanthinoxidase

Die gleichen Mechanismen, wie sie beim Ischämie-Reperfusionssyndrom zu finden sind(dargestellt in der folgenden Grafik (174)), treten auch bei KMV auf (175,176). Deshalb ist der CO-vermittelte Gewebeschaden eine Art Ischämie-Reperfusionssyndrom (177).

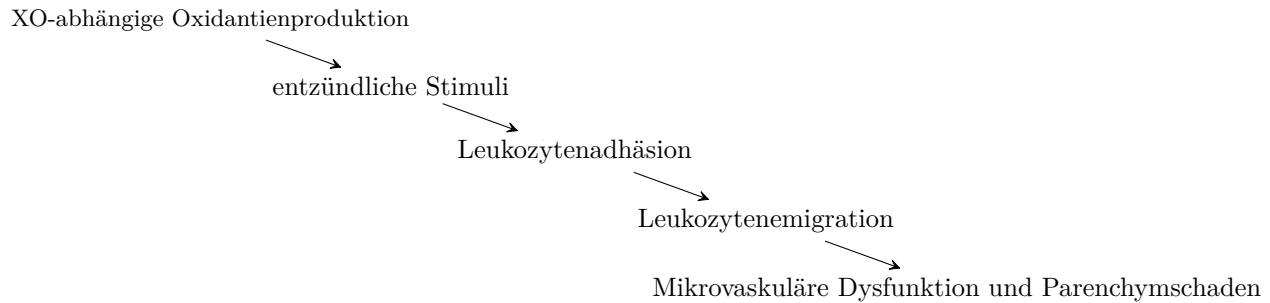


Abbildung 10: Entzündungsreaktion bei KMV

Organspezifische Pathomechanismen

An den Gefäßen führen KMV zu Atherosklerose-ähnlichen Veränderungen (178). Bei KMV finden verschiedene intravaskuläre Veränderungen statt: vermehrt finden sich NO-abhängige Oxidantien und PAF (179), Neutrophilen-Thrombozyten Interaktion (165), Mikropartikel (180) und Xanthinoxidase und ROS (181). Dadurch werden Leukozyten aktiviert, haften an den Gefäßwänden an und wandern aus dem Gefäßsystem aus. Das Endothel wird geschädigt und die Gefäßpermeabilität nimmt zu. Flüssigkeit und Proteine können unkontrolliert von intravaskulär nach extravaskulär wechseln (182–185).

Hypoxie induziert das HO-System in glatten Muskelzellen der Gefäße. Daraufhin wird mehr Kohlenmonoxid produziert. Kohlenmonoxid erhöht intrazelluläre cGMP-Spiegel und löst eine Signalkaskade aus (Endothelin und PDGF), die zu Proliferation, Konstriktion von glatten Muskelzellen der Gefäße (186–189) und vermehrter Durchlässigkeit von Endothelzellen führt (190–192).

Der cGMP Signalweg ist einer von drei Mechanismen, durch die Kohlenmonoxid vasodilatierend wirkt. Die anderen beiden sind: hoch-leitungsfähige Kalzium-abhängige Kaliumkanäle und indirekt die Inhibition von Cytochrom P-450 (187).

Lunge

In ihrer postmortem Studie berichten Finck et al. von Lungenstauung, Lungenödem und hämorrhagischen Lungeninfarkten nach Kohlenmonoxidvergiftung (193). Choi et al. beschreiben zwei wesentliche Funktionsweisen: die Permeabilität der Lungenkapillaren ist erhöht und durch die beeinträchtigte kardiale Pumpfunktion kommt es zum Rückstau in den Lungenkreislauf (194). Das Lungenödem (“increased Permeability-type Pulmonary Edema”) zeichnet sich durch normale Druckverhältnisse im Lungenstromgebiet aus (Pulmonary Capillary Wedge Pressure) und ist reich an Proteinen (Exsudat) (195). Möglicherweise tritt ein neurogenes Lungenödem mit abnormalen Druckverhältnissen auf (196). Ob durch KMV morphologische Veränderungen an Lungenparenchym oder Lungengefäßen resultieren oder nicht, ist nicht zur Gänze geklärt (197). Kohlen-

monoxid wird wegen seiner vasodilatierenden Wirkung zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie beforscht (198).

Der Schweregrad der KMV hängt mit den Ergebnissen der Lungenfunktionsdiagnostik zusammen. Kolarzyk et al. fanden heraus, dass Spirometrieergebnisse, Laktatwerte und Expositionsdauer miteinander korrelieren (199).

Nervensystem

Zum neurologischen Schaden tragen nicht nur Hypoxie (200–202) sondern auch direkt und indirekt durch Kohlenmonoxid vermittelte Effekte (bspw. Erhöhung des ICP) bei (203). Mendelman et al. konnten einen Einfluss von Kohlenmonoxid auf Vasoaktivität und neuronalen Metabolismus unabhängig von Hypoxie feststellen (204). Uemura et al. beschreiben die schädliche Wirkung durch ROS (205). HBOT kann ROS vermehren je nachdem welche Sauerstoffdrücke verwendet werden (206). Zu beachten ist die synergistische Wirkung von Zyanid und Kohlenmonoxid auf Hirndurchblutung und Metabolismus bei Patienten mit Rauchgasvergiftung (207).

Bei KMV nimmt der zerebrale Blutfluss zu und der zerebrovaskuläre Widerstand ab. Mehr Blutvolumen steht dem Nervensystem zur Verfügung und kompensiert den Mangel an PaO₂ mit mehr DO₂ (208). Mehr Blutvolumen in einem fest definierten Raum (Schädelkalotte) lässt den intrakraniellen Druck ansteigen (ICP) und kann ein Hirnödem verursachen. Das mag der Grund für neurologische Symptome wie Kopfschmerzen und Bewusstseinsstörungen sein. Weiterhin wurden sinkende Körpertemperatur, abnehmende Ventilation und metabolische Azidose beobachtet (209–211).

Kohlenmonoxid verändert über oxidativen Stress und Lipidperoxidation einen Bestandteil der Myelinscheiden von Nerven, das Myelin Basic Protein (MBP). Dieses wird daraufhin von Immunzellen attackiert. Somit provoziert Kohlenmonoxid eine Autoimmunreaktion im ZNS (102). Hier mag auch der Grund für die verzögerten neurologischen Beschwerden nach KMV liegen (212). Dies bietet einen Ansatzpunkt für die Behandlung mit Antioxidantien wie Magnesiumsulfat (213). Der neuronale Schaden durch oxidativen Stress bei KMV geschieht unabhängig von der ebenso auftretenden Hypoxie und fällt geringer aus unter hypothermen Bedingungen (205).

Insgesamt kommt es zu Nervenzelluntergang in Cortex, Hippocampus, Substantia Nigra und Globus Pallidus; Demyelination und möglicherweise zu einer gestörten Blut-Hirn-Schranke (64,214). Basalganglien sind speziell betroffen. Sie sind einer der Orte im Gehirn mit dem größten oxidativen Stress. Das kann daran liegen, dass Basalganglien zu den Gehirnregionen mit hohem Eisengehalt gehören (122). Kohlenmonoxid verursacht Parkinson-ähnliche Symptome, denn auch die Substantia Nigra enthält viel Eisen und wird zum Ziel von Kohlenmonoxid (215).

Hypoxie führt zum Energiemangel (weniger ATP, mehr AMP und ADP) in Nervenzellen und besonders im

Bereich der Basalganglien (200,216). Brown et al. behaupten, dass der Stoffwechsel der Nervenzellen längerwährend beeinflusst ist. ATP wird mittels anaerobem Metabolismus (Laktat, Glukose, Succinat, Pyruvat erhöht, intrazellulärer pH erniedrigt) bereitgestellt (217). Penney et al. konstatieren, dass erhöhte Blutzuckerwerte (Hyperglykämie) den zerebralen Glukoseeinstrom und Laktatspiegel erhöhen. Daraus resultieren Azidose und Hirnödemen und schädigen das Nervensystem (218). Dem entgegen beschreiben Matsuoka et al. keinen Einfluss von Hypo- oder Hyperglykämie auf den Stoffwechsel von Nervenzellen. Nach KMV kehrt der Metabolismus des Nervensystems zum Normalzustand zurück und es resultieren keine bleibenden Stoffwechselstörungen (219,220).

Die Blut-Hirn-Schranke wird durch Astrozyten gebildet und ist undurchlässig für viele Erreger, Medikamente und Proteine. Kohlenmonoxid schädigt die Blut-Hirn-Schranke nicht (221). Wenn die Blut-Hirn-Schranke intakt ist, sind zerebrale Krankheitsmarker (S100B, MBP, NSE, UCH), die im Liquor auftreten und durch Lumbalpunktion bestimmbar sind, im Blut nicht zu finden (222,223). Kohlenmonoxid in geringen Dosen kann vor zerebraler Malaria schützen, indem es die Blut-Hirn-Schranke intakt hält und Neuroinflammation vorbeugt (224).

Kohlenmonoxid verursacht eine toxische Optikusneuropathie ähnlich der Amblyopie bei Rauchern. Möglicherweise sind Hydroxycobalamin und Vitamin B12 hilfreich in der Behandlung (225).

Herz

Kardiales Myoglobin bindet Kohlenmonoxid dreimal besser als Myoglobin in Skelettmuskel. An Myoglobin gebundenes Kohlenmonoxid wird später verzögert wieder freigesetzt und kann neues Carboxyhämoglobin bilden (64). Ein ähnlicher Vorgang wie die verzögerte Freisetzung vom Cytochrom.

Bei KMV kommt es neben der Hypoxie zu subendokardialer Minderperfusion (226), möglicherweise weil Kohlenmonoxid die glatte Muskulatur der Herzkranzgefäße direkt beeinflusst (227). Die Durchblutung der Koronarien wird erhöht. Je nachdem wieviel Kohlenmonoxid einwirkt, können Veränderungen bei Herzfrequenz, Inotropie (228), Cardiac Output, myokardialem VO₂ und aortalen Fluss- und Druckverhältnissen auftreten (229,230). Es gibt Berichte von Herzinfarkten nach Kohlenmonoxidvergiftung trotz unauffälliger Koronarien im Herzkatheter (nicht-okklusiv) (231). Neben der hypoxischen Wirkung werden weitere Effekte von Kohlenmonoxid auf Herzmuskelzellen vermutet (232,233). Es ist bewiesen, dass oxidativer Stress die Myokardfunktion beeinträchtigt (234). ROS im Zusammenhang mit einem Ischämie-Reperfusionssyndrom verursachen eine myokardiale Dysfunktion (149).

Endogenes Kohlenmonoxid

Paracelsus Aussage "Die Dosis macht das Gift!" trifft auch auf Kohlenmonoxid zu. Kohlenmonoxid hat zwei Gesichter. In hohen Dosen wirkt es tödlich, in niedrigen Dosen gesundheitsfördernd. Dieses Verhältnis wird

als Hormesis bezeichnet. Andere Begriffe sind pharmakologische Inversion, reverser Effekt und Arndt-Schulz Gesetz. Es gibt weitere Stoffe, mit denen es sich ähnlich verhält (z.B. Vitamine, Koffein) (235–237).

So schädlich wie Kohlenmonoxid in hohen Dosen und von außen zugeführt ist, kann es in niedrigen Dosen und vom Körper selbst produziert schützend wirken (238). Neben exogenem Kohlenmonoxid bei Vergiftungen gibt es endogenes Kohlenmonoxid, “gesundes Kohlenmonoxid”. Es liegt in Mengen im Pico- oder Nanobereich vor.

Endogenes Kohlenmonoxid stammt zu 85% aus dem Abbau von Hämproteinen (größtenteils vom Hämoglobin roter Blutkörperchen) und zu 15% aus anderen Quellen, wie z.B. aus der Peroxidation von ungesättigten Fettsäuren in Zellmembranen (239,240). Bei gesteigertem Hämabbau kann Kohlenmonoxid mehrfach erhöht vorliegen. Zum Vergleich: bei Kohlenmonoxidvergiftung kommt es zu einer 20- bis 50-fachen Erhöhung über die physiologischen Werte (241).

Endogenes Kohlenmonoxid spielt eine wichtige Rolle im Körper des Menschen bei Signalvorgängen (238,242) und wirkt antiapoptotisch, antientzündlich, zytoprotektiv, vasodilatierend und schützt vor Schäden durch Ischämie (243–245).

Hämoxygenase

Im Zentrum der endogenen Produktion steht das Hämoxygenase (HO)-Enzymsystem (241,246). Die Hämoxygenase ist das Schlüsselenzym (“rate-limiting”) des Hämabbaus. Häm wird zu Bilirubin metabolisiert. Es gibt drei Formen: Hämoxygenase 1 bis 3. Hämoxygenase 2 und 3 werden konstitutiv exprimiert. Hämoxygenase 1 (auch als Heat Shock Protein 32 bekannt, HSP32) ist induzierbar (247–249). Hämoxygenasen verstoffwechseln Häm zu Eisen, Biliverdin und Kohlenmonoxid.

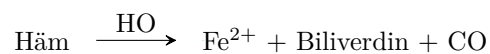


Abbildung 11: Hämoxygenase

NO und HO interagieren (“cross-talk”) (250,251). Beispielsweise tritt bei Atherosklerose eine verminderte NO-Antwort auf. Deshalb wird HO induziert, wodurch Bilirubin und CO produziert werden. Bilirubin wirkt antioxidativ und CO vasodilatierend, was bei Atherosklerose hilfreich ist und die Wirkung von NO ersetzt (252).

Signalvorgänge: MAPK & cGMP

Kohlenmonoxid wirkt über verschiedene Signalwege. Dazu zählen MAPK- und cGMP-Signalwege. sGC verstoffwechselt GTP zu cGMP, einem intrazellulären Messenger. Die Wirkungen von NO und CO auf die sGC ähneln sich. Es gibt drei MAPK-Signalwege: ERK, p38 und JNK (253). Über den MAPK/JNK Signalweg

(254), MAKP Kinase 3, p38 (255,256) und über die Hemmung von NF-kappa B und die nachfolgende Unterdrückung von LPS und GM-CSF (257) wirkt Kohlenmonoxid antinflammatorisch.

Ionenkanäle

Kohlenmonoxid wirkt auf verschiedene Ionenkanäle. Peers nennt exemplarisch zwei davon. Über einen kardialen Kalziumkanal wirkt Kohlenmonoxid vermutlich protektiv bei Ischämie-Reperfusionssyndrom. Über einen neuronalen Kaliumkanal wirkt Kohlenmonoxid antiapoptotisch, was bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer eine Rolle spielt (258,259).

Kohlenmonoxid beeinflusst Ionenkanäle in verschiedenen Geweben. Bestimmte Ionenkanäle in Nervensystem, Herz (260), Lunge und Gefäßen werden durch Kohlenmonoxid verändert und bieten Ansatzpunkte für zukünftige Therapien (261).

Elies et al. stellten einen Zusammenhang zwischen Kohlenmonoxid und kardialen Arrhythmien fest. CO beeinflusst kardiale Natriumkanäle unter Mitwirkung von NO (262).

Anamnese

Die Anamnese ist der wichtigste Pfeiler in der Diagnostik der Kohlenmonoxidvergiftung. Es sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Vergiftungsquelle
- Patientenalter
- Patientengeschlecht
- Raucher oder Nichtraucher
- Vorerkrankungen
- Begleiterkrankungen (Brustschmerz, Alkoholintoxikation, Rauchgasinhalation)
- präklinische Versorgung (insbesondere die Sauerstoffgabe oder Intubation mit Beatmung)
- Einsatzzeiten (Expositionsdauer und Zeit bis zur Krankenhausaufnahme bzw. Druckkammer)

Patienten älter als 36 Jahre, die 24 Stunden oder länger exponiert waren, haben ein erhöhtes Risiko für neurologische Defizite nach 6 Wochen (1). Ein höheres Patientenalter ist mit mehr Komplikationen und Intensivaufenthalt verbunden (263). Min et al. berichten, dass das Patientenalter mit einer besseren Prognose des VNS nach KMV verbunden ist (264).

Der NACA Score ist eine präklinische Einteilung von Notfallpatienten und reicht von Kategorie 1 "geringfügige Störung" bis 7 "Tod". In einer Untersuchung zum Verlauf nach Rettungshubschraubertransport gehen

hohes Patientenalter, männliches Geschlecht, hoher NACA-Score und prolongierte Time-at-Scene mit einem verminderten 15-Tage Überleben einher (265).

Für Raucher und Nichtraucher gelten unterschiedliche COHb-Normalwerte. Während bei Nichtrauchern COHb-Werte bis 5% normal sind, sind bei Rauchern COHb-Werte bis 10% normal (266,267). Bei starken Rauchern können COHb-Werte von 24% gemessen werden, ohne dass Symptome vorliegen (268). Bei Kohlenmonoxidvergiftung reagieren Raucher anders als Nichtraucher (269) in dem Sinne, dass Raucher schwerer betroffen sind als Nichtraucher (270). Raucher erleiden durch lange, niedrig dosierte CO-Exposition einen Myokardschaden mit erhöhtem Risiko für Herzinfarkt und plötzlichen Herztod (271).

Weil Kohlenmonoxid mit Sauerstoff um die Bindung an Eisen konkurriert, wird die KMV verstärkt, wenn ein Eisenmangel vorliegt. Risikogruppen der KMV sind demnach gleich der Risikogruppe für Eisenmangelkrankungen. Desweiteren gehören auch Patienten mit Anämie, hämatologischen Erkrankungen, chronischen kardiopulmonalen Erkrankungen und ältere Patienten zur Risikogruppe bei KMV.

Liegen Alkoholintoxikation und KMV gleichzeitig vor, resultiert ein Überlebensvorteil (272).

Symptome

Krankheiten mit unspezifischen Symptomen, die viele Differentialdiagnosen zulassen, werden als Imitatoren ("The Great Imitator") oder Chamäleon bezeichnet. Durch die Menge an Differentialdiagnosen wird die richtige Diagnose erschwert und verzögert. Als Imitatoren sind Syphilis (273,274), Borreliose (275), Lepra (276), systemischer Lupus erythematodes (277) und Sarkoidose (278) bekannt. Auch Kohlenmonoxidvergiftungen zählen dazu (279,280).

Patienten können unter verschiedenen Symptomen leiden, selbst wenn sie in derselben Vergiftungssituation vorgefunden wurden (281) und gleiche COHb-Werte aufweisen (282). Zur Diagnosestellung werden Vergiftungsquelle, COHb und Symptome herangezogen (283). Studien zeigen aber, dass Symptome nicht zum triagieren geeignet sind (284) und schlecht mit Carboxyhämoglobinwerten korrelieren (285). Die Symptome der Kohlenmonoxidvergiftung betreffen verschiedene Organsysteme und sind nicht spezifisch (194). Sie beginnen zu verschiedenen Zeitpunkten und dauern verschieden lange an (286). Symptome einzelner Organsysteme müssen nicht gleichzeitig auftreten. Ein Patient kann sich mit Herzbeschwerden präsentieren und neurologisch oder metabolisch unauffällig sein (287).

Vitalparameter

Vitalparameter, die bei jedem Notfallpatienten erhoben werden sollen, umfassen Puls, Blutdruck, Atemfrequenz, Körpertemperatur und Sauerstoffsättigung. Im Tierexperiment wird bei Kohlenmonoxidvergiftung die Trias aus Hypotension, Bradykardie und Hypothermie beobachtet (288).

Symptome	Henz	Cevik	Pang
COHb	14,2 ± 3%	21,9 ± 12,7%	30,1 ± 6,8%
Schwindel	92%	45%	67%
Kopfschmerz	87%	41%	83%
Schwäche	76%		59%
Übelkeit	71%	35%	74%
Atemnot	36%	7%	22%
Pathologisches Atemgeräusch		2%	
Brustschmerz	34%	3%	
Sehstörungen	34%	5%	17%
Desorientierung	29%	14%	11%
Palpitationen	24%	3%	28%
Hörstörungen	24%		
Ungeschicklichkeit	24%		
Ataxie		3%	
Erbrechen	18%	22%	
Bauchschmerz		2%	
Erdbeerzunge		1%	
Bewusstseinsverlust	16%	9%	9%
Synkope		29%	17%
Krampfanfall		3%	

Tabelle 4: Symptomübersicht laut Henz et al., 2005; Cevik et al., 2006 und Pang et al., 2014

Eine Kohlenmonoxidvergiftung führt beim Menschen zu einer kompensatorischen Tachykardie und Tachypnoe (20,64,289). Die Herzfrequenz korreliert dabei mit der linksventrikulären Dysfunktion (290) und erhöhten Creatinkinase-Werten (291). Die Tachykardie ist häufig (22%) (292) und belastet die Herzfunktion (293).

Blutdruck und Sauerstoffsättigung eignen sich, um die Prognose vorherzusagen (294). Niedrige Temperaturen (63) und systolische Blutdruckwerte unter 90mmHg (295) sind mit erhöhter Mortalität assoziiert. In einer anderen Studie wird resümiert, dass Vitalparameter nicht als prognostischer Marker verwendet werden können (296).

Pulsoximetrie

Die pulsoximetrische Sauerstoffsättigung ergibt bei Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung falsch hohe Werte. Die Differenz zwischen pulsoximetrischer (SpO₂) und arterieller Sauerstoffsättigung (SaO₂) wird als "Pulsoximetrielücke" bezeichnet. Die Pulsoximetrielücke entspricht nicht der Menge an Carboxyhämoglobin (68,297). Die Sauerstoffsättigung (SpO₂ und SaO₂) berechnet sich als (298)

- fraktionierte Sättigung = $\frac{O_2Hb}{(O_2Hb + RHb + COHb + MetHb)} * 100$
- funktionelle Sättigung = $\frac{O_2Hb}{Hbinsgesamt} * 100$

Die pulsoximetrische Sauerstoffsättigung sollte bei Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung nicht verwendet werden (299).

Kardiale Beschwerden

Zu jeder kardiologischen Evaluierung gehört die Erhebung eines Risikoprofils mit Zigarettenkonsum und Vorerkrankungen wie Diabetes und Fettstoffwechselstörungen.

Kohlenmonoxid kann zu Kardiomyopathie, Angina Pectoris, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienzen, kardiogenem Schock und plötzlichem Herztod führen. Patienten mit kardialen Vorerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko (300,301).

34% der Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung beklagen Brustschmerz. Henz et al. beschreiben, dass der Brustschmerz 90 min nach Exposition beginnt und nach 2 Tagen endet (286).

Geringe Dosen von Kohlenmonoxid (COHb 3-5%) rufen keine Herzrhythmusstörungen hervor (302). Kohlenmonoxid in höheren Dosen kann Arrhythmien verursachen. Tritt infolge einer KMV ein Herzinfarkt auf, addieren sich die proarrhythmogenen Wirkungen (303). Arrhythmien kommen bei jedem dritten Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung vor (304). In 8% der Fälle kommt es zum Herzstillstand (305).

Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung präsentieren sich mit Hypotension und Tachykardie. Selten kommt es zum Schock (194).

Satran et al. (306) definierten zwei Gruppen von kardiologischen Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung: Die eine ist eher jung, präsentiert sich mit einem pathologischen GCS, hat wenige kardiovaskuläre Risikofaktoren, erleidet eine schwere Kohlenmonoxidvergiftung und hat echokardiografisch eine globale linksventrikuläre Dysfunktion. Die andere Gruppe besteht aus eher älteren Patienten, mit normalem GCS, vielen kardiovaskulären Risikofaktoren und die Kohlenmonoxidvergiftung demaskiert die zugrunde liegende Herzerkrankung.

Auch ohne Beschwerden sollen Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung in den ersten Stunden durch EKG-Monitoring und Laborkontrollen beobachtet werden, um einen möglichen stillen Herzinfarkt nicht zu übersehen (307). Eine Studie behauptet, dass EKG- und Laborkontrollen nicht notwendig sind, wenn keine Herzvorerkrankung, keine Ischämiesymptome oder ein normales EKG vorliegen (292).

Neuropsychologische Beschwerden

Der Glasgow Coma Score (GCS) ist invers mit Krankenhausaufenthaltsdauer korreliert (308). Jedoch ist der GCS und der Neurologische Status untersucherabhängig (309). Eine Studie fand unterschiedliche Ergebnisse der neurologischen Untersuchung dergleichen Patienten in Notaufnahme und hyperbarer Einheit (310).

Kopfschmerzen durch Kohlenmonoxidvergiftung besitzen kein charakteristisches Muster. Kohlenmonoxid kann als Differentialdiagnose nicht anhand der Kopfschmerzanamnese ausgeschlossen werden (311,312). Bei Patienten mit Kopfschmerzen sollte differentialdiagnostisch an eine Kohlenmonoxidvergiftung gedacht werden (313). Wenn mehrere Patienten betroffen sind (sog. Symptom Clustering) (284) und Kamine oder Gasthermen im Lebensumfeld der Patienten existieren, liegt der Verdacht auf Kohlenmonoxidvergiftung nahe

(314,315). Kopfschmerzen im Zusammenhang mit der Heizperiode während der Wintermonate werden auch als “Wintertime Headache” bezeichnet und ist speziell verdächtig für Kohlenmonoxid (316).

Bewusstseinsstörungen (1,263) sind bei der Hälfte (304) aller Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung zu finden. Sie korrelieren mit einem schlechten Outcome (317). Krämpfe treten insbesondere bei COHb-Werten größer als 40% auf (318).

Die Carbon Monoxide Neuropsychological Screening Battery (CONSB) (319) erlaubt eine bessere Einschätzung im Rahmen der Notfalluntersuchung und besteht aus 6 Tests: Orientierung, Digit Span, Pfadzeichen, Digit Symbol, Aphasie-Screening und Block Design. Neuropsychologische Tests beschreiben neurologische Veränderungen bei KMV detaillierter (320).

Nach KMV können zwei neurologische Syndrome auftreten. Sie zeichnen sich durch ähnliche Beschwerden aus aber unterscheiden sich im zeitlichen Verlauf. Das persistierende neurologische Syndrom tritt unmittelbar mit dem Vergiftungsgeschehen auf und bleibt anschließend bestehen. Das verzögerte neurologische Syndrom beginnt nach einem symptomfreien Intervall.

Es können auch extrapyramidale Symptome (321), otoneurologische Beschwerden (322), Bruxismus, Akinesie und Depression (323) durch Kohlenmonoxidvergiftung ausgelöst werden.

Beschwerden anderer Organsysteme

Kolarzyk et al. berichten, dass bei 62% der Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung respiratorische Probleme auftreten (324). Ein Drittel aller Patienten leiden unter Atemnot und Husten (32).

Gastrointestinale Beschwerden werden kaum berichtet. Kohlenmonoxid kann die gastrointestinale Motilität verändern. Dadurch kommt es möglicherweise zu Verdauungsstörungen und Übelkeit (194). Balzan et al. veröffentlichten einen Fall intestinaler Ischämie nach KMV (325).

Kelley et al. berichten von mehreren Patienten mit Netzhautblutung nach Kohlenmonoxidexposition länger als 12 Stunden. Sie fordern, dass bei jedem Patienten mit KMV eine Ophthalmoskopie durchgeführt wird (326). Es gibt keine spezifischen Netzhautveränderungen nach KMV (327).

Poisoning Severity Score (PSS)

Mithilfe des Poisoning Severity Scores (PSS) können Vergiftungen in Schweregrade eingeteilt werden. Anhand von Symptomen verschiedener Organsysteme werden 5 Gruppen unterschieden - von beschwerdefrei (Kategorie 0) bis Tod (Kategorie 4). Der PSS lässt sich zu jedem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs bestimmen (328,329). Seine allgemeine Anwendbarkeit ist zugleich Vorteil und Nachteil. Für Vergiftungen, wie die Kohlenmonoxidvergiftung, sollten zusätzliche krankheitsspezifische Parameter herangezogen werden und genaue physiologische Variablen definiert werden (317,330).

Labor

Blutgasanalyse

Über die routinemäßige Notwendigkeit einer BGA bei Kohlenmonoxidvergiftung besteht keine Einigkeit (331,332). Jedoch sind Veränderungen des Säure-Basen Haushalts häufig. Bei jeder zweiten Kohlenmonoxidvergiftung kommt es zu einer metabolischen Azidose (304), was mit einem schlechten Outcome verbunden ist (5,317). Die Azidose kann aber auch einen positiven Effekt haben: wenn der pH sinkt, wird die Sauerstoffbindungskurve nach rechts verschoben. Dadurch wird dem Effekt von CO auf die Sauerstoffbindungskurve gegengesteuert.

Das initiale Laktat lässt sich als Prognosefaktor verwenden (263,333–335) und erlaubt eine bessere Aussage als COHb (336). Wenn Laktat um mehr als das 3-fache erhöht ist (größer als 6mmol/l), kann von einer schweren Kohlenmonoxidvergiftung ausgegangen werden (337). Ein Laktat von 1,85mmol/l kann mit einer Sensitivität von 71% und Spezifität von 78% die Notwendigkeit einer Behandlung mit HBOT hervorsagen (338,339). Auch bei chronischen Kohlenmonoxidvergiftungen ist Laktat erhöht (340).

Zu berücksichtigen ist, dass Laktat jedoch besser mit Zyanid als mit Kohlenmonoxid korreliert (Laktatwerte größer als 10mmol/l gehen mit Zyanidwerten größer als 40mmol/l einher) (57,58,341). Die direkte Bestimmung von Zyanid ist durch seine kurze HWZ und geringe Stabilität erschwert (342).

Carboxyhämoglobin

COHb ist der klassische Vergiftungsmarker der Kohlenmonoxidvergiftung. Jedoch besteht kein Zusammenhang zu klinischen Beschwerden und Vergiftungsschwere. Weiterhin erlaubt sich keine Aussage zum Outcome (5,283,343,344). Beispielsweise berichten Diltoer et al. von einem Patienten mit niedrigem COHb-Wert (10%), GCS 8 und kardiorespiratorischen Versagen (345). Diese Diskrepanz kann durch die Wirkung von im Blut-gelösten, freiem CO bedingt sein (77). Trotzdem wird laut den internationalen Leitlinien COHb zur Therapieentscheidung herangezogen (1). COHb beeinflusst die reguläre Sauerstoffpulsoxymetrie. Hier werden falsch hohe Sauerstoffsättigungen gemessen (68,346). Man unterscheidet invasive und nicht invasive COHb-Messmethoden:

- Invasiv kann COHb aus arteriellem und venösem Blut bestimmt werden. Venös gemessenes COHb erlaubt Rückschlüsse auf arterielles COHb (347).
- Nicht-invasiv gemessenes COHb eignet sich für den Rettungsdienst und zum Screening in der Notaufnahme (348–351). Es besitzt eine hohe Verlässlichkeit (350,352). Eine Studie zur Anwendung von nicht-invasiv gemessenem COHb konnte keine Korrelation zu Herzfrequenz, Atemfrequenz, mittlerem arteriellem Blutdruck und Sauerstoffsättigung finden (353).

Einen großen Einfluss auf COHb-Werte hat eine positive Raucheranamnese (354). Bei Nichtrauchern sind erhöhte COHb-Werte eine Folge von Innenraumluftverschmutzung (bspw. durch Gasherde). Smog-Lagen können das gemessene COHb beeinflussen (355).

Blutbild, Differentialblutbild & CRP

Erythrozyten werden durch Kohlenmonoxid zur Eryptosis gebracht. Es konnten vermehrter Calciumeinstrom, Volumenzunahme, Membranveränderungen und Hämolyse beobachtet werden (356). Kohlenmonoxidvergiftungen sind mit Veränderungen im Blutbild verknüpft. Dazu zählen Leukozytose (263) (vor allem durch erhöhte Neutrophilenzahl), Thrombozytose, erhöhtes Hämoglobin und Hämatokrit (357). Der Entzündungsmarker CRP ist erhöht (358,359). Leukozytenzahl und CRP korrelieren mit Krankenhausaufenthaltsdauer (308) und schlechtem Outcome (317). C-reaktives Protein (CRP) ist ein günstiger Marker, um die Vergiftungsschwere einzuschätzen (358).

Kardiologische Laborparameter

AST, CK, LDH (360,361), HBDH, CK-MB steigen innerhalb 24 Stunden nach KMV an und bleiben für mindestens 5 Tage erhöht (362). Für LDH werden nach 2 Stunden die höchsten Werte berichtet. Nach 8 Stunden fällt es in den Normalbereich zurück. CK erreicht unmittelbar nach Vergiftung Höchstwerte, fällt nach 8 Stunden unterhalb des Normalwertes und normalisiert sich nach 24 Stunden (363). Zu den Herzenzymen zählen außerdem Troponin und BNP. Die Herzenzyme widerspiegeln die myokardiale Schädigung. Dies ist der Fall bei jedem dritten Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung (306) und mit einem schlechten Outcome verbunden (359,364,365). CK ist mit einer sinkenden Herzfrequenz assoziiert (291). BNP und LVEF korrelieren negativ miteinander (366). Veränderungen im EKG und Erhöhung der Herzenzyme verschwinden in einem Drittel der Fälle nach 24 Stunden wieder folgenlos (306).

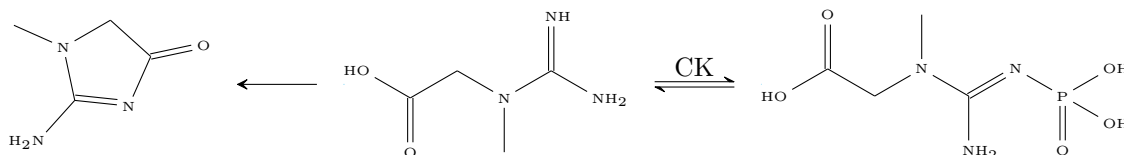


Abbildung 12: Kreatinin, Kreatin, Kreatinphosphat und die Rolle von CK.

CK kommt auch im Skelettmuskel vor. KMV kann zur Rhabdomyolyse führen, wodurch CK ebenfalls erhöht wird (367). Zur Unterscheidung wird neben CK auch CK-MB, die kardiale Isoform von CK, bestimmt. Sind beide Enzyme (CK und CK-MB erhöht) liegt ein Herzinfarkt vor. Die Creatinkinase ist für die Umwandlung von Kreatin zu Kreatinphosphat notwendig. Kreatinphosphat ist ein anaerober, alaktazider Energiespeicher in Muskelzellen (93). Shapiro et al. untersuchten Rauchgasvergiftungsoffer. Dabei fanden sie keinen Zusammenhang zwischen CO und CK. Jedoch korreliert Zyanid mit CK (368).

Neurologische Parameter

Die Forschung zu Biomarkern für neurologische Störungen nach ischämischen und traumatischen Ereignissen hat einige neue Parameter hervorgebracht und könnte in Zukunft die Diagnostik und Therapie von Erkrankungen, die das ZNS betreffen, verbessern (369).

S100B ist ein Kalzium-bindendes Protein in vielen Nervenzellen (370–372). Wenn die Blut-Hirn-Schranke durch Ischämie oder Ödem gestört ist, gerät S100B in die systemische Zirkulation. Serum-S100B ist dann erhöht (373). S100B ist hilfreich zur Einschätzung der neurologischen Schädigung nach HerzKreislaufstillstand (374,375), Schlaganfall (376), SAB (377), SHT (378), Parkinson (372) und zur Differenzierung der Ursachen bei bewusstlosen Patienten (373). Wenn die Blut-Hirn-Schranke intakt ist, kann S100B aus dem Liquor gewonnen werden und zur Bestimmung der Prognose nach KMV beitragen (222). S100B ist infolge viraler Erkrankungen verringert (379).

Neuronen-spezifische Enolase (NSE) ist ein glykolytisches Enzym im Zytoplasma der Neuronen. Es ist nachweisbar infolge von Nervenzelluntergang bei SHT (378), HerzKreislaufstillstand (374) und Parkinson (372).

Durch ihre unterschiedlichen chemischen Eigenschaften (bspw. Molekulargewicht) haben S100B und NSE unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften. S100B tritt früher auf und ist nicht so lange nachweisbar wie NSE (380,381). Die Aussagen zur Nützlichkeit von S100B und NSE bei KMV sind verschieden. Einige Autoren sprechen sich für die Nützlichkeit dieser Werte bei Kohlenmonoxidvergiftung aus (382,383). Während Rasmussen behauptet, dass weder S100B noch NSE bei Kohlenmonoxidvergiftung erhöht sind (223). S100B hilft bei der Diagnosestellung, Abgrenzung von Differentialdiagnosen und Abwägung der hyperbaren Sauerstofftherapie (222,373,383–385). NSE eignet sich ausserdem als Marker für neurologischen Schaden durch Kohlenmonoxid bei Kindern (386).

Metabolische Parameter & Gerinnung

Blutzucker

Blutzuckerabweichungen können bei Kohlenmonoxidvergiftung auftreten (333,387). Sowohl Hypoglykämie als auch Hyperglykämie sind schädlich bei KMV (388,389). Hyperglykämie korreliert mit einem schlechten Outcome (317). Wenn viel Glukose im Blut verfügbar ist, dann wird es vermehrt in der Glykolyse verstoffwechselt. Bei Kohlenmonoxidvergiftung steht weniger Sauerstoff zur Verfügung. Deshalb kann keine aerobe Glykolyse stattfinden, sondern nur anaerobe Glykolyse. Dabei entsteht als Nebenprodukt Laktat. Vermehrtes intrazelluläres Laktat führt durch Azidose und Ödem zur Nervenzellschädigung. Blutzuckerwerte um 409mg/dl korrelieren mit dem Hirntod, Werte um 215 mg/dl korrelieren mit ausgeprägten Neuronenschaden und Werte um 165 mg/dl korrelieren mit normaler Genesung (218). Bei Patienten mit neurologischen Symptomen und erhöhten Blutzuckerwerten sollte der COHb bestimmt werden (390).

Lebertransaminasen

Kohlenmonoxid schädigt das Leberparenchym und führt zu erhöhten Lebertransaminasen (391). ALT und AST sind geeignete prognostische Faktoren für ein schlechtes Outcome bei Kohlenmonoxidvergiftung (194,359). Eine 3-fache Erhöhung der AST nach 24 Stunden Behandlung ist ein Indikator für eine schwere Kohlenmonoxidvergiftung (337). Außerdem können Malat- und Sorbitdehydrogenase erhöht sein (391).

Fettstoffwechsel

Plasmalipide, Lipoproteine und Apolipoproteine sind unbeeinträchtigt bei Kohlenmonoxidvergiftungen (392).

Nierenfunktionsparameter

Kreatinin erlaubt Rückschlüsse auf die Nierenfunktion. Erhöhte Kreatininwerte sind mit einem schlechten Outcome verbunden (359). Es gibt einzelne Fallberichte über Nierenversagen nach Kohlenmonoxidvergiftung. Der Nierenschaden wird wahrscheinlich durch Rhabdomyolyse und Hypoxie von Nierenparenchym hervorgerufen (393).

Harnsäure

Harnsäure entsteht beim Abbau von Nukleotiden. Es eignet sich daher als Parameter für den Zellerfall bei Gewebshypoxie (394).

Gerinnung

Kohlenmonoxid kann sowohl prokoagulativ als auch antikoagulativ wirken (395,396). Es gibt einzelne Fallberichte von thrombembolischen Ereignissen nach KMV (397).

Experimentelle Parameter

Laborparameter, die nicht in den Falldaten dieser Kohorte vorkommen, sind als experimentelle Parameter eingestuft.

Heart-type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) ist ein zytosolisches Protein und dient dem intrazellulären Fettsäuretransport (398). Es gibt neun Unterformen (u.a. Liver FABP und Heart FABP). HFABP ist in Herz, Gehirn, Skelettmuskel, Niere, Lunge und Plazenta zu finden. Es wird renal eliminiert und hat eine Plasma-Halbwertszeit von 20min (399). Die Diagnostik von Proteinen erfolgt mittels ELISA Test. Wegen seiner geringen molekularen Größe (15kD) ist es frühzeitig nach Gewebeschaden nachweisbar, was vorteilhaft gegenüber anderen Herzfermenten (Troponin I, CK-MB) ist (400). Werte größer als 1,5ng/ml geben mit einer Sensitivität von 86% und Spezifität von 70% einen Hinweis auf einen Myokardschaden. Es ist als früher Marker geeignet (231,401) und kann die Entstehung eines verzögerten neurologischen Syndroms voraussagen (402). Die Nützlichkeit zur Therapieentscheidung und als Therapieerfolgsnachweis bei Kohlenmonoxidvergiftung muss durch Studien noch belegt werden (402).

Ischämie-modifiziertes Albumin (IMA) gilt zwar als Ischämie marker aber eignet sich nicht, um die Schwere von Kohlenmonoxidvergiftungen einzuschätzen (403).

Ubiquitin C-terminale Hydrolase-L1 (UCH-L1) ist ein Protein in Nervenzellen und macht 1-5% der aller löslichen Proteine im Gehirn aus. Es beseitigt überflüssige, oxidierte oder missgefaltete Proteine und ist nützlich zur Diagnostik bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson, Alzheimer und Huntington-Krankheit, Neuronenuntergang nach Subarachnoidalblutung, Schädigung der Blut-Hirnschranke durch Schädel-Hirn Trauma und hypoxischem Hirnschaden Neugeborener. Bei Kohlenmonoxidvergiftung korreliert es mit initialem GCS und Glasgow Outcome Scale nach 6 Monaten. Es ist daher ein vielversprechender Indikator für den Schweregrad der neurologischen Schädigung bei Kohlenmonoxidvergiftung (404).

Visfatin ist ein Adipokin. Es ist identisch mit Nampt und Pre-B-Cell Colony-enhancing Factor (PBEF) und wird im viszeralen Fettgewebe produziert und sezerniert. Es ist das Schlüsselenzym im NAD-Energiestoffwechsel (405). In der systemischen Entzündungsreaktion stimuliert es die Ausschüttung von Cytokinen und Chemokinen. Als Biomarker wird Visfatin bei Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma eingesetzt. Bei Kohlenmonoxidvergiftungen ist Visfatin erhöht und kann als nützlicher Marker zur Abschätzung der Prognose dienen (406,407).

Myelin Basic Protein (MBP) ist einer der Hauptbestandteile von Myelin, welches die Nervenfasern umgibt und die Nervenleitfähigkeit verbessert. Wird Myelin geschädigt oder gehen Oligodendrozyten unter, kommt es zur demyelinisierenden Leukenzephalopathie (408). Weiterhin kann MBP durch Lipidperoxidation chemisch modifiziert werden, sodass es immunogen wirkt und eine autoinflammatorische Antwort erzeugt. Pathologisch sind MBP-Werte von über 102pg/ml im Serum oder Liquor (409). MBP wird als Marker bei Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall und Kohlenmonoxidvergiftungen beforscht (410). Die HBOT Therapie schützt vor neuroinflammatorischen Prozessen. Thom et al. konnten im Anschluss an HBOT zur Behandlung einer experimentellen KMV keine Veränderung des MBP, keine Leukozytenaktivierung und keine neurologischen Folgen feststellen (411).

Interleukin 6 ist ein inflammatorisches Zytokin. Werte über 100pg/ml im Serum oder Liquor weisen auf Demyelinisierung und Entstehung eines VNS hin (409).

MBP und IL-6 können sowohl im Serum als auch im Liquor bestimmt werden. Je nachdem, ob die Blut-Hirnschranke durch Kohlenmonoxidvergiftung beteiligt oder unbeteiligt ist, treten ZNS-Proteine im Serum auf oder nicht.

Es werden viele weitere Parameter untersucht. Thom et al. führten eine explorative Plasmabiomarkerstudie durch. Die Kohlenmonoxidvergiftung mit den verschiedenen, teilweise parallel auftretenden Wirkungsweisen ist ein geeignetes Forschungsfeld für Biomarker (94).

Kat.	Coma	COHb	Exp.	Auffällige Plasmabiomarker
A	ja	>25%		hemofiltration chemotactic cytokine-4, stem cell factor (-); CA 19-9, ICAM-1, macrophage inflammatory protein-1beta, prostatic acid phosphatase, CYP450 Ab, histone H4 Ab (+)
B1	ja	<25%		CK-MB, Mb (+); aber keine ischämischen EKG-Veränderungen und keine kardiale Dysfunktion
B2	nein	>25%		AFP, follicle-stimulating factor, macrophage CSF (+); Axl tyrosine kinase receptor
C	nein	<25%	>4h	viele Plasmaproteine erhöht (v.a. IgG auto-Antikörper)
D	nein	<25%	<4h	viele Plasmaproteine erhöht (v.a. IgG auto-Antikörper)

MPO erhöht in allen Gruppen

Tabelle 5: Einteilung Kohlenmonoxidvergiftung und Plasmabiomarkerstudie laut Thom et al.

Genetik

Genetische Diagnostik erfolgt erst spät in der klinischen Routine, wenn die Akutbehandlung abgeschlossen ist. Deshalb seien hier nur kurz folgende Kontaktpunkte von Genetik und Kohlenmonoxidvergiftung genannt. Kohlenmonoxidvergiftung führt zu vermehrtem Schwesterchromatidaustausch, was ein Hinweis für genetische Schäden ist (412). Welche Langzeitfolgen daraus resultieren ist noch unklar. Der Apolipoprotein-E Genotyp beeinflusst den Erfolg der hyperbaren Sauerstofftherapie (413). Neurexin 3 (414) und ein PARK-2 Polymorphismus (415) erhöhen das Risiko für ein Delayed Neurological Syndrome (DNS) nach Kohlenmonoxidvergiftung. PARK-Gene sind aus der Parkinsonforschung bekannt. Der Zusammenhang ist interessant, denn Parkinson und DNS nach Kohlenmonoxidvergiftung teilen gemeinsame Symptome. Außerdem ist eine KMV ein Risikofaktor für Parkinson (416).

EKG

Kohlenmonoxid kann das Myokard und die Reizleitung schädigen. Je nach Studienkohorte variiert die Häufigkeit von EKG-Veränderungen bei Kohlenmonoxidvergiftung von 30% (402) bis 84% (306). Sinustachykardie ist die häufigste Veränderung mit 25% (402) bis 41% (306). Zeichen der Ischämie (ST-Hebung, ST-Senkung, T-Wellen Inversion) treten bei jedem dritten Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung auf (306). Frühere Untersuchungen fanden keinen Zusammenhang zwischen COHb-Werten und EKG-Veränderungen und keine EKG-Veränderungen, die spezifisch für die Kohlenmonoxidvergiftung sind (417,418). Neuere Studien fanden charakteristische EKG-Veränderungen. Bei Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung sollen P-Wellen Dispersion (419), QT Dispersion (420) und Abstand von T-Wellenspitze bis T-Wellenende berücksichtigt werden (421).

Bildgebende Verfahren

Echokardiografie

Bei Patienten mit pathologischen Herzenzymen ist eine Echokardiografie indiziert (306). Wandbewegungsstörungen fallen bei 23% der Patienten mit KMV auf (231). Ein Mitralklappenprolaps (422) und intrakardiale Thromben (397) können ebenso auftreten. Die Hälfte aller Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung zeigt eine Einschränkung der linksventrikulären systolischen Funktion (290). Die kardiale Leistungsminderung beginnt bei 20% COHb (423). Carboxyhämoglobinwerte korrelieren mit der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion (424). Bei persistierender Dysfunktion, vorbestehender Herzgefäßerkrankung oder positiven Risikofaktoren für eine Herzerkrankung ist ein Herzkatheter empfohlen (306).

Myokardszintigrafie

Die Myokardszintigraphie ist nützlich, um die kardiale Schädigung bei Patienten mit akuter KMV zu beurteilen. Als Tracer eignet sich ^{99m}Tc -MIBI. Dieser Tracer reichert sich entsprechend Blutfluss und elektrischen Potentialen des Myokards an (425). Die Myokardszintigraphie ist den kardialen Labormarkern (CK, AST, ALT) und dem EKG überlegen (426–428) und kann Nekrose und “stunned Myocardium” diagnostizieren (429).

Lungenröntgen

Sone et al. untersuchten Lungenröntgenveränderungen nach KMV (430). Sie fanden abnorme Befunde bei 30% der Patienten. Die häufigsten Lungenerkrankungen bei Kohlenmonoxid sind pneumonische Infiltrate, Lungenödem und selten Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (194). Durch die Bewusstseinsstörung bei Kohlenmonoxidvergiftung kann es zur Aspiration mit Pneumonie kommen. Pneumonische Lungeninfiltrate korrelieren mit der Krankenhausaufenthaltsdauer (308).

Neurologische Bildgebung

Mittels neurologischer Bildgebung können Rückschlüsse auf das Outcome gezogen werden (29,431) und der Therapieerfolg mit HBOT kontrolliert werden (432,433).

Um neurologische Veränderungen nach KMV zu beurteilen, ist das MRT dem CT überlegen. Das MRT erkennt spezifischer und sensitiver Schäden an Basalganglien und weißem Hirnmark (434). Beide Veränderungen korrelieren mit klinischem Status und Outcome (435,436). Von den Basalganglien ist besonders der Globus Pallidus betroffen (431).

Jones et al. berichten, dass nach KMV 53% der CT-Befunde auffällig sind. Dabei sind CT-Hypodensitäten in den Basalganglien am häufigsten (70%). Das Ausmaß variiert und kann entweder auf den Globus Pallidus beschränkt sein oder bis in die Capsula Interna reichen. 90% der Patienten mit auffälligem CT haben neurologische Residuen bei Entlassung. Von den Patienten mit normalem CT konnten 90% neurologisch unauffällig entlassen werden (437).

KMV führt zu pathologischen Ergebnissen bei 38% der MRTs, 67% der SPECT-Untersuchungen und 67% der QMRIs; alle korrelieren mit den neurologischen Symptomen (438). Magnetresonanzverfahren widerspiegeln die ZNS-Morphologie und können in Kombination mit der Spektrographie biochemische Veränderungen darstellen. Spezielle Verfahren sind ^{99m}Tc -HMPAO SPECT (439–441) und ^1H -MRS (436,442,443). Die Darstellung von Stoffwechselprodukten (N-Acetyl-Aspartat, Cholin, Laktat) erlaubt die neurologische Funktion, Membranzustand und Stoffwechsellage zu beurteilen und Rückschlüsse auf die Prognose zu ziehen (444).

Elektroenzephalografie (EEG)

Bei der Elektroenzephalografie werden mehrere Elektroden auf der Kopfoberfläche angebracht. Nervenzellen produzieren Potentiale, um miteinander zu kommunizieren. Die Elektroden erfassen diese Potentiale. Daraus lassen sich Aktivitätsmuster ableiten.

Die Elektroenzephalografie wird zur Therapiekontrolle der HBOT und zur Diagnostik des verzögerten neurologischen Syndroms verwendet. In einer Patientengruppe mit VNS wurden in 58% der Fälle pathologische EEG-Potentiale abgeleitet (264). Findet sich die gleiche Peak-Alpha Frequenz in zwei oder drei aufeinanderfolgenden EEGs ist die Therapie mit wiederholenden HBOT Sitzungen erfolgreich und kann beendet werden (445,446).

Verlauf & Prognose

Laut Satran et al. bleiben Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung durchschnittlich 3,5 Tage stationär (einen Tag davon auf Intensivstation) (306). Ein Follow-up ist in Hinblick auf die Langzeitfolgen wichtig (447,448).

Die Mortalität bei stationär behandelter KMV beträgt ungefähr 3 bis 5% (5,306) und wird maßgeblich durch neurologische und kardiale Komplikationen bestimmt (231,364). Kohlenmonoxidvergiftungen verursachen wesentliche Einschränkung der Lebensqualität durch persistierende oder verzögert-auftretende neurologische Schäden.

Komplikationen

Durocher bescheinigt einem Lungenödem nach KMV keinen wesentlichen Einfluss auf die Prognose, wenn die Diagnose früh gestellt und rechtzeitig behandelt wird. Entscheidender für das Outcome ist der

neurologische Zustand (449). Es gibt mehrere Ursachen für ein Lungenödem durch KMV (450): neurogenes Lungenödem infolge einer übermäßigen katecholaminen Stimulation (196,451), Lungenödem durch erhöhte Membranpermeabilität, Lungenödem infolge Reizung bei Aspiration und kardiales Lungenödem (452,453).

Komplikation	Häufigkeit
Bewusstseinsstörung	54%
Metabolische Azidose	46%
Pneumonie	42%
Rhabdomyolyse	25%
Herzrhythmusstörungen	17%

Tabelle 6: Übersicht Komplikationen von Kohlenmonoxidvergiftungen laut Al-Moamary et al., 2000

Verzögertes neurologisches Syndrom

Bei zwei von drei Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung bleiben neurologische Schäden bestehen oder treten in Folge auf (4). Das verzögerte neurologische Syndrom wird in 9% (454) bis 43% (4) der Fälle beschrieben. Die Zahlen variieren, weil exakte Diagnosekriterien fehlen. Liang et al. legen in ihrer Studie folgende VNS-Kriterien fest (415):

- Zustand nach KMV innerhalb der letzten 1 bis 2 Monate
- symptomfreies Intervall
- Demenzsymptome als Zeichen der globalen kortikalen Dysfunktion
- Ausschluß anderer Demenzursachen
- Auffällige Befunde für EEG, CT und/oder MRT
- Alter über 4 Jahren

Weitere Namen sind “Delayed neurologic Syndrom/Sequaelae (DNS)”, “Post-interval Syndrome” (455), “Delayed Encephalopathy (DE)” (456,457), “Interval Form of Carbon Monoxide Poisoning” (458,459), “Brain Syndrom following COP” (264), “Delayed post-hypoxic Leukencephalopathy (DPHL)” und “Grinker Myelino-pathy” (460).

Das VNS tritt innerhalb von Wochen, Monaten oder Jahren (461,462) nach Vergiftung auf. Bei großem zeitlichem Abstand zum Unfall kann es unerkant bleiben und zu Fehldiagnosen führen (461). Neuropathophysiologische Grundlage ist eine demyelinisierende Leukenzephalopathie mit Schaden an Myelin der Oligodendrozyten im weißen Mark. Obwohl die Patienten im Intervall symptomfrei sind, zeigt sich im CT eine Progression der Demyelination im weißen Mark (463). Zeichen eines VNS sind neurologische, kognitive oder psychologische Veränderungen wie zum Beispiel:

- Visusverlust (464,465)
- Parkinsonismus (466)
- Demenz
- Kopfschmerzen
- motorische Störungen
- Schwindel
- Persönlichkeitsstörungen
- Orientierungsstörungen
- Gedächtnisstörungen (467)
- Aufmerksamkeitsstörung
- Ataxie
- Harninkontinenz
- Gehstörungen (409)

Die Prognose ist in der Regel gut, reicht aber von Erholung über Verschlechterung bis zu vegetativer Status und Tod (409). Meist sind die Beschwerden reversibel. In 25% der Fälle persistieren sie (295). Es gibt Berichte von anhaltenden Beschwerden für 29 Jahre (461) und 35 Jahre (462).

Rhabdomyolyse & Nierenversagen

Der Zerfall von Muskelzellen wird als Rhabdomyolyse bezeichnet. Sie tritt bei 25% aller Kohlenmonoxidvergiftungen auf (304). Kohlenmonoxid führt zur Muskelzellnekrose (468). Jede nicht-traumatische Rhabdomyolyse sollte an eine unerkannte Kohlenmonoxidvergiftung denken lassen (469,470).

In Folge einer Kohlenmonoxidvergiftung kann es zum Nierenversagen kommen. Dafür verantwortlich sind Myoglobulinurie (durch vorhergegangene Rhabdomyolyse), oxidativer Stress und hypoxischer Schaden des Nierengewebes (393). Die Prognose des nicht-traumatischen Nierenversagens ist gut (469). Bei Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung sollte die Nierenfunktion überwacht werden (393).

Kardiale Komplikationen

Kardiale Komplikationen bedingen wesentlich die Sterblichkeit nach KMV. Wohingegen neurologische Komplikationen die Morbidität bedingen.

Infolge einer KMV kann es zur Kardiomyopathie kommen. Sie wird in 3% der Fälle beschrieben. Das Myokard wird durch abnorme katecholaminerge Stimulation verändert ("Myocardial Stunning"). Die Prognose ist gut und das Auftreten in der akuten Vergiftungsphase als nicht allzu gefährlich zu bewerten. Es gibt Gemeinsamkeiten zur Takotsubo-Kardiomyopathie (471).

Andere Komplikationen sind periphere Neuropathie (472–474) und selten ARDS (195).

Therapie

Weil die Krankenhausmortalität so gering ist liegt das Augenmerk auf der Vorbeugung des verzögerten neurologischen Syndroms. Selbst wenn das VNZ erst spät auftritt ist die frühzeitige Akuttherapie wesentlich (475). Grundsätzlich zielt die Behandlung darauf ab Sauerstoff zuzuführen und Kohlenmonoxid zu entfernen. Es gibt zwei Modalitäten Sauerstoff zuzuführen: normobaren Sauerstoff (NBO) über normale Sauerstoffmasken und hyperbaren Sauerstoff (HBO) in einer Druckkammer. Prognostische Faktoren sind nützlich zur Therapieentscheidung, weil sie eine Risikostratifizierung ermöglichen (476).

Weil Sauerstoff die HWZ von COHb verkürzt, ist die Sauerstoffgabe der wichtigste Therapieansatz. Zunehmend wird Sauerstoff wegen anderer Wirkungen aber auch kritisch hinterfragt (477). Bspw. führt die Hyperoxiämie zu Vasokonstriktion wodurch Tissue-at-Risk im Umfeld von ischämischen Bezirken zusätzlich gefährdet wird (478).

Hyperbare Sauerstofftherapie

Über den Nutzen der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBOT) wird gestritten. 1999 veröffentlichte Scheinkestel et al. eine randomisierte klinische Studie mit dem Fazit, dass die HBOT im Vergleich zur normobaren Sauerstofftherapie (NBOT) keine Vorteile bietet und sogar schädlich sein kann (479). 2007 resümierten Weaver et al. in ihrer Studie den Erfolg der HBOT (1). Mehrere Cochrane Reviews (2000, 2005, 2011) sind zu keinem eindeutigen Ergebnis gekommen (480–482).

Vor dem Hintergrund der Pathophysiologie der Kohlenmonoxidvergiftung wirkt die HBOT an verschiedenen Stellen (483). In der Atmungskette wird Kohlenmonoxid vom Cytochrom entfernt (484). In den Gefäßen vermindert es ROS-Produktion, Lipidperoxidation, Leukozytenaktivierung (485) und -adhärenz (181). HBOT reduziert die Zeit bis zur Genesung und die Häufigkeit von Residuen auch bei nicht-komatösen Patienten (486).

Ein limitierender Faktor ist die begrenzte Verfügbarkeit von Druckkammern, um HBOT zu erzeugen. Dies erfordert zusätzliche Transporte (487).

Indikationen für die hyperbare Sauerstofftherapie sind (20):

- Schwangerschaft(488)
- Neurologische Beschwerden: Bewusstseinsverlust, Koma, Krämpfe, Herdzeichen
- Kardiologische Beschwerden: Infarkt, Ischämie, Arrhythmie
- Kardiologische Vorerkrankungen und COHb > 20%

- Azidose
- abnormale Werte im CONSB
- Wiederkehrende Symptome für bis zu 3 Wochen
- Keine Besserung der Symptome unter Sauerstofftherapie nach 4-6 h

Kontraindikationen sind Platzangst bei Einzelkabinendruckkammern und ein Ende der Exposition vor mehr als 24 Stunden. Einige Autoren fordern den Einsatz von HBOT innerhalb von 24 Stunden andere unterstützen die Therapie auch bei verspäteter Indikationsstellung bis zu 6 bis 8 Tage nach Exposition (464).

Nebenwirkungen sind (489):

- Myopie
- Katarakt
- Respiratorische Beschwerden
- Krämpfe (490)
- Barotrauma (Ohr, Lunge)
- Pneumothorax in 1% der Fälle (305)
- Nasenbluten und Trommelfellruptur in 1% der Fälle (305)

Es gibt verschiedene Anwendungsprotokolle. Bspw. seien hier zwei genannt: 3atm für 50min, dann 70min bei 2.8atm, jeweils 1-mal für 5 Tage (404) oder 2,8atm für 70min, 4-mal in 3 Tagen (408).

NBOT

Scheinkestel behauptet, dass eine normobare Sauerstofftherapie über 6 Stunden bis 3 Tage vergleichbare Ergebnisse wie HBOT erzielt und empfiehlt NBOT anzuwenden bis Symptomfreiheit besteht (476).

Symptomatische Therapie

Der Blutdruck sollte normalisiert und der Säure-Basen Haushalt ausgeglichen werden. Bettruhe wird empfohlen (491). Der Nutzen einer therapeutischen Hypothermie ist umstritten (205,288,492).

Weitere Therapiemöglichkeiten

Die Erythrozytenapherese kann als Alternative zur hyperbaren Sauerstofftherapie angewandt werden. Sie ist von besonderer Nützlichkeit, wenn ein Transport nicht möglich ist oder eine Druckkammer nicht zur Verfügung steht (493–495).

Seit der Einführung 1970 in der pädiatrischen Intensivmedizin steht die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) heute auf vielen Intensivstationen und Notaufnahmen auch erwachsenen Patienten zur Verfügung (496). Als Kreislaufunterstützungssystem wird sie bei kardialen Pumpversagen und Schock eingesetzt. Die ECMO kann speziell mit Ozon (O₃) verwendet werden (sog. ECMO₃ Trioxygenation). Ozon hat einen

stärkeren oxidierenden Effekt als Sauerstoff und löst sich besser in Blut und Gewebe. Ozon aktiviert den Pentose-Phosphatweg, erhöht die Produktion von ATP und 2,3-DPG, wodurch die Sauerstoffbindungskurve bei KMV normalisiert wird. Bei Kohlenmonoxidvergiftung eingesetzt kann die ECMO effektiv COHb-Werte senken, die Sauerstoffsättigung verbessern und den Säure-Basen Haushalt ausgleichen (497). Bis heute wird die ECMO aber selten bei Kohlenmonoxidvergiftung verwendet (498).

Medikamente

Zur medikamentösen Kreislaufunterstützung bieten sich Katecholamine an, die in der Intensivmedizin gebräuchlich sind (Dopamin, Dobutamin, Noradrenalin).

Ketamin in einer Dosis von 40mg/kgKG vor oder während einer Kohlenmonoxidvergiftung eingesetzt, reduziert den Blutlaktatspiegel, vermindert das Hirnödem, normalisiert den Blutdruck und verbessert das Überleben (499).

Erythropoetin stimuliert die Produktion der Erythrozyten. Dadurch verbessert es die Sauerstofftransportkapazität. Außerdem besitzt es eine neuroprotektive Wirkung. Bei Kohlenmonoxidvergiftung verbessert es das neurologische Outcome und reduziert die Inzidenz des verzögerten neurologischen Syndroms (500,501).

Amifostin und Dexamethason zeigen eine vergleichbare Wirkung wie HBOT auf die Lipidperoxidation (502–504).

Nachdem die Studienlage zu bisherigen Behandlungsmethoden - insbesondere der HBOT - nicht ganz eindeutig ist, wurde der Pathomechanismus der KMV zuletzt zur Diskussion gestellt (66). Aktuelle Therapieoptionen scheinen nicht an allen Punkten anzusetzen, an denen Kohlenmonoxid schädlich wirkt. Mit neu entdeckten Pathomechanismen kommen auch zusätzliche Therapeutika in Betracht. Beispielsweise helfen Antioxidantien bei oxidativem Stress (505) (Edavarone (506), Melatonin (507,508)), L-Carnitine (509), Dihydrogensulfid (261,510)). G-CSF vermindert neurologische Folgen durch Remyelinisierung. Neurologische Marker wie S100B und GFAP sind unter der Behandlung mit G-CSF rückläufig (511). Wenn Magnesiumsulfat innerhalb der ersten 6 Stunden nach KMV eingesetzt wird, schützt es vor oxidativem Schaden (213).

Pädiatrische Patienten & fetales Hämoglobin

Die Symptome von Kindern und Jugendlichen hängen vom Alter ab. Je älter desto ausgeprägter die Symptome (512). Jüngere Patienten können trotz schwerer Kohlenmonoxidvergiftung gering ausgeprägte Symptome haben. So kann bei fehlenden Symptomen und normalen COHb trotzdem eine myokardiale Schädigung vorliegen und übersehen werden (513).

Hyperbarer Sauerstoff hat ein gutes Sicherheitsprofil und ist zur Anwendung bei Kindern geeignet (514). Von der routinemäßigen Behandlung von Kindern sollte dennoch abgesehen werden. Akute neurologische

Beschwerden sind häufig bei Kindern aber können mit normobarem Sauerstoff behandelt werden. Das verzögerte neurologische Syndrom ist insgesamt selten (515).

Fetales Hämoglobin reduziert sich vom Zeitpunkt der Geburt (60-80%) bis 5 Monate postpartal (3-15%). Spektroskopische Carboxyhämoglobinmessungen können bei vermehrtem fetalem Hämoglobinanteil falsch positiv sein. Dies muss bei Neugeborenen und Säuglingen wie auch älteren Patienten mit hämatologischen Erkrankungen berücksichtigt werden (516–518).

Kohlenmonoxidvergiftung in der Schwangerschaft

Das fetale Nervengewebe ist sehr hypoxietolerant. Leichte Vergiftungen werden sowohl von der Mutter als auch vom Fetus gut toleriert. Wenn die kindliche Hypoxietoleranzschwelle überschritten ist, kann es zu ausgeprägten Nervenschäden und vorzeitigem Tod kommen (519,520). Eine Vergiftung betrifft das Kind deutlich mehr als die Mutter. Im Vergleich zum mütterlichen Kreislauf akkumuliert Kohlenmonoxid stärker im fetalen Kreislauf.(521) Farrow et al. untersuchten mehrere Fälle von KM in der Schwangerschaft und stellten fest, dass die mütterliche Letalität 7% beträgt, während die fetale Letalität mit 61% um ein Mehrfaches höher liegt (520).

Die Schwangerschaft stellt eine Indikation zur Hyperbaren Sauerstofftherapie (HBOT) dar (488,522–524). HBOT senkt die fetale Hypoxie und verbessert das Outcome.

Im Tierexperiment zeigten die Feten einen um 1 bis 3 Stunden verzögerten Anstieg des COHb. Fetale Hypoxie führt zu Bradykardie, Hypotension, zuerst metabolischer und dann respiratorischer Azidose. Als kritische Grenze zum Auftreten schwerer Hirnschädigungen wurde eine Hypoxie unter 2.0ml/100ml arterieller Sauerstoffsättigung über einen Zeitraum von mindestens 45min definiert (525). Nicht nur die Intoxikation ist verzögert sondern auch die Detoxifikation. Um die Prognose des Fetus abzuschätzen eignen sich mütterliche Symptome besser als mütterliche COHb-Werte (526).

Eine chronische Kohlenmonoxidvergiftung bei Schwangeren hat Veränderungen beim fetalen Körpergewicht, Gewicht der Plazenta, Gewicht des fetalen Herzens und fetalen Enzymprofil zur Folge (527).

Differentialdiagnosen

Akute schwere Kohlenmonoxidvergiftungen sind leichter zu diagnostizieren als leichte chronische Vergiftungen. Schlüssel zur Abgrenzung von anderen Erkrankungen ist der Expositionsnachweis. Hinweise durch Rettungsdienst und Polizei sind zu erfragen. Der Verdacht auf eine Kohlenmonoxidvergiftung liegt bei einer Gruppe von Personen mit gleicher Symptomatik und Anwesenheit bei der gleichen Veranstaltung, im selben Gebäude oder sonstiger gemeinsamen Lokalität nahe (528). Wegen unspezifischer und variabler Symptome bleiben vielen Kohlenmonoxidvergiftungen ungeklärt und die Patienten ggf. weiterhin exponiert. Bei Patienten mit COPD

und Kopfschmerzen sollte an die Differentialdiagnose Kohlenmonoxidvergiftung gedacht werden (529). Die Kohlenmonoxidvergiftung ist eine wichtige Differentialdiagnose bei Grippe-ähnlichen Beschwerden während der Wintermonate (530).

Prävention & Screening

Präventiv muss an den möglichen Kohlenmonoxidquellen angesetzt werden (11). Beispielsweise wurden 1994 in Chicago erstmalig Kohlenmonoxidmelder in Wohngebäuden gesetzlich verlangt (531).

Ein Screening in der Notaufnahme ist zwar kostengünstig aber wenig hilfreich, da nur wenige zusätzliche Fälle identifiziert werden (315). Das Screening dient okkulte Kohlenmonoxidvergiftungen ausfindig zu machen. In einer Wiener Notaufnahme konnte mittels nicht-invasiver COHb-Messung in 99/100.000 Patienten eine Beteiligung von Kohlenmonoxid festgestellt werden (21).

Methoden & Materialien

Ein positives Votum der Ethikkommission an der Medizinischen Universität Graz wurde eingeholt. Die Dateneingabe und -analyse erfolgte anonymisiert. In die retrospektive Fallkohorte wurden 44 Hubschraubereinsätze eingeschlossen. Alle Einsätze fanden im Zeitraum von 2006 bis 2012 in Österreich wegen Unfällen mit möglicher Kohlenmonoxidvergiftung statt. Ich berücksichtigte sowohl Primär- als auch Sekundärtransporte. Bei Sekundärtransporten wurden mithilfe der klinischen Dokumentation die primären präklinischen Daten verwendet. Die Einsatzdaten sind durch die ÖAMTC-Flugrettung bereitgestellt worden. Anschließend erfolgte die Durchsicht der Einsatzprotokolle und Einholung der klinischen Dokumentation. Es mussten Einsätze ausgeschlossen werden, bei denen sich eine andere Notfallursache herausstellte (in dieser Kohorte waren dies CO₂, akut exazerbierte COPD oder Schlaganfall), vor Ort der Tod festgestellt wurde oder keine klinische Dokumentation zur Verfügung stand. Somit blieben 22 Fälle zur Bearbeitung.

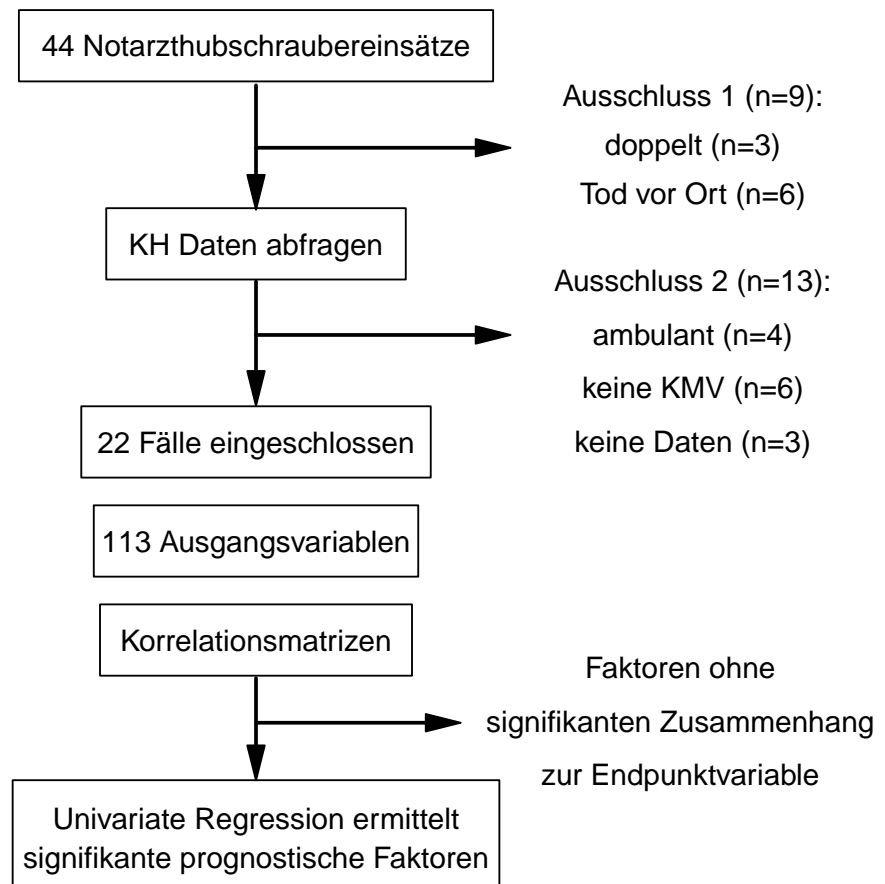


Abbildung 13: Methode zum Identifizieren von prognostischen Faktoren

Die Dateneingabe erfolgte anonymisiert mit MS EXCEL. Zur Datenauswertung wurde R Studio 3.1.1 verwendet (532). Unabhängige Variablen ergaben sich aus der Literaturrecherche und sind durch die bereitgestellte Dokumentation bedingt. Wegen der großen Menge an Variablen (n=113) wurde eine inhaltliche Gruppierung entsprechend der medizinischen Abläufe notwendig. Beispielsweise umfasst die Auswertung der Blutgasanalyse entsprechende Parameter (PO₂, PCO₂, etc.). Mittels deskriptiver Statistik wurden die Daten exploriert und mit Normalwerten laut Herold (533) verglichen: Mittelwerte, Median, Standardabweichung und Extremwerte für kontinuierliche Variablen und Prozent für kategoriale Variablen. Die Normalwerte von RDW (534), MPV (535), S100B (536) und NSE (537) wurden der referenzierten Primärliteratur entnommen.

Zur Übersicht über die Zusammenhänge wurden Korrelationstabellen (Korrelation nach Pearson) erstellt. Anschließend wurden univariate Regressionsmodelle für Parameter mit ausgeprägter Korrelation ($r \geq 0,42$) zum Endpunkt durchgeführt. Für kontinuierliche Variablen wurde der t-Test verwendet, für kategoriale Variablen der F-Test. Als signifikant gelten Ergebnisse mit $p < 0,05$.

Insgesamt wurden folgende Parameter (n= 113) erfasst: Einsatzdatum, KM.Quelle, Notfallzeit, Alarmzeit, Endzeit, Geschlecht, Alter, NACA, Puls, systolischer.Blutdruck, diastolischer.Blutdruck, Atemfrequenz, SpO₂,

Temperatur, GCS, AmaurosePup, Cornealreflex, EntrundPup, GroessLiPup, GroessRePup, EKG.Diagnose, EKG.Rhythmus, Kreislauf, Atmung, Atmung.Beschr, Beatmung, O2Insuff, Bewusstsein, Symptome, Inhalationstrauma, Verbrennung, pH, pO2, CO2, ctHb, SO2, Hkt, cK, cNa, cCa, cCl, Glc, Laktat, Bikarbonat, BE, COHb, MetHb, Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Phosphat, Magnesium, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Glucose, Triglyzeride, Cholesterin, Bilirubin, Eiweiß, Albumin, Amylase, Pankreasamylase, Lipase, Cholinesterase, Alkalische.Phosphatase, ASAT, ALAT, LDH, GGT, CK, CK.MB, Troponin, Myoglobin, CRP, S100, NSE, COHb.Labor, MetHb.Labor, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC, RDW, Thrombozyten, MPV, Leukozyten, Neutrophile.abs., Neutrophile.rel., Lymphozyten.abs., Lymphozyten.rel., Monozyten.abs., Monozyten.rel., Eosinophile.abs., Eosinophile.rel., Basophile.abs., Basophile.rel., aPTT, Fibrinogen, PZ, INR, Thoraxröntgen, EKG, Bronchoskopie, CCT, Intensiv, HBO, KH.Dauer, Diagnose, Roentgenbefund

Es wurde angenommen, dass Patienten mit langer Krankenhausaufenthaltsdauer schwer erkrankt sind. Die Nullhypothese - "Es gibt keinen Zusammenhang zwischen den Variablen und der Krankenhausaufenthaltsdauer." - gilt es zu widerlegen. Die Alternativhypothese - "Es gibt einen Zusammenhang zwischen den Variablen und der Krankenhausaufenthaltsdauer" - soll bestätigt werden. Variablen mit signifikantem linearen Zusammenhang zur Krankenhausaufenthaltsdauer können als prognostische Faktoren zur Risikostratifizierung bei Kohlenmonoxidvergiftung am Notfallort verwendet werden.

Ergebnisse

Krankenhausaufenthaltsdauer

Als Endpunkt wurde die Krankenhausaufenthaltsdauer definiert. Sie ist eine numerische, diskret verteilte Variable, kann keine negativen Werte annehmen und ist im Histogramm in ihrer Verteilung nach rechts verschoben. Viele Patienten bleiben für kurze Zeit stationär, während wenige Patienten lange in Behandlung bleiben müssen. Deshalb wurde die Endpunktvariable logarithmiert, um annähernde Normalverteilung zu erreichen. Damit ist die Voraussetzung für parametrische statistische Tests erfüllt.

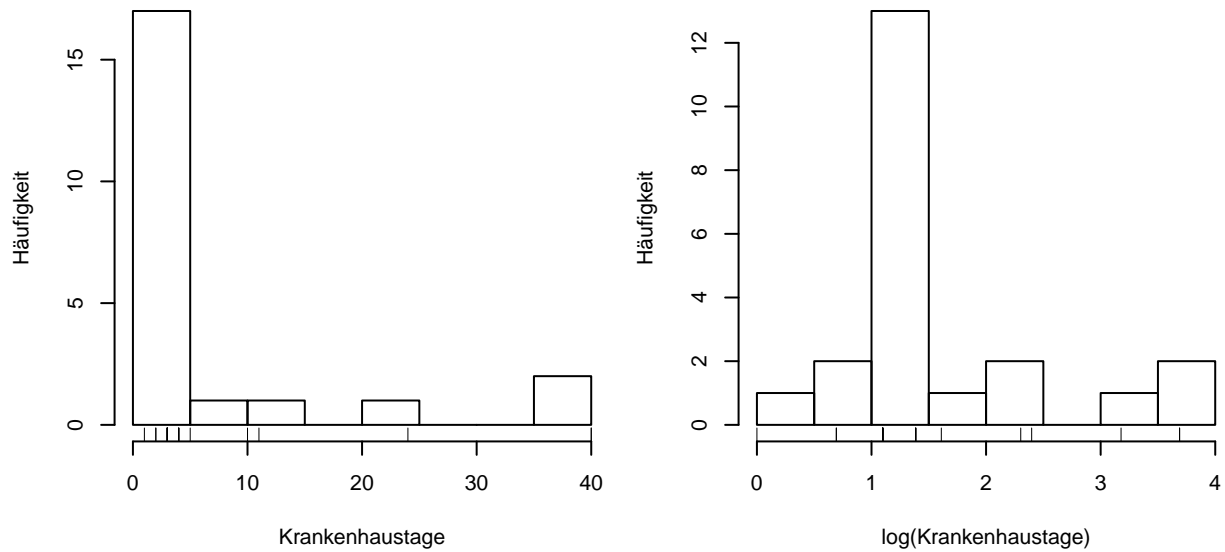


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Endpunktvariable Krankenhausaufenthaltsdauer

Am häufigsten (Median) verweilen die Patienten 3 Tage im Krankenhaus mit einer Standardabweichung (SD) von ± 11 Tagen. Der kürzeste Aufenthalt betrug einen Tag und der längste 40 Tage. Es gibt zwei Patienten, die 40 Tage stationär blieben. Beide Patienten versuchten Suizid durch Kohlenmonoxid zu begehen.

Jahreszeitenverteilung

Die meisten Kohlenmonoxidvergiftungen ereigneten sich im Januar, September und Oktober (zusammen 55%). Die Kohlenmonoxidvergiftung ist ein Notfall während der kalten Jahreszeiten.

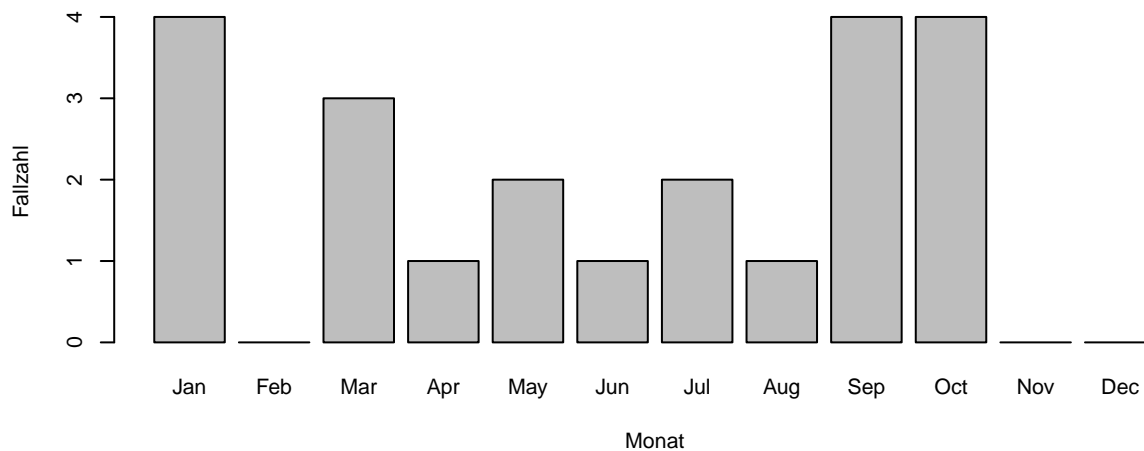


Abbildung 15: Jahreszeitenverteilung

Vergiftungsursachen

Die Vergiftungsursachen umfassen Brände (8, 36%, bspw. Zimmerbrand), defekte Geräte (8, 36%, bspw. Badezimmer mit defektem Durchlauferhitzer), Suizid (3, 14%, bspw. Einleitung von PKW-Abgasen in Fahrgastraum) und berufliche Exposition (3, 14%, bspw. Filmdreharbeiten, Schneefräse im Pistenbetrieb).

Patienten nach Suizidversuch bleiben anschließend signifikant ($r=0,55$; $p=0,007$) länger im Krankenhaus. Berufliche Exposition ($r=-0,2$; $p=0,367$), Brand ($r=-0,06$; $p=0,8$) und defekte Geräte ($r=-0,19$; $p=0,387$) hängen nicht mit der Krankenhausaufenthaltsdauer zusammen.

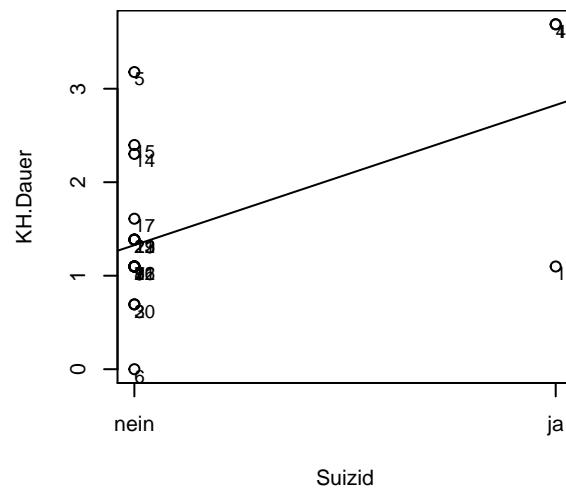


Abbildung 16: Suizid und Krankenhausaufenthaltsdauer

Patientenalter

Im Mittel sind die Patienten 41 ± 20 Jahr alt. Die Altersspanne reicht von 13 bis 80 Jahren. Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Patientenalter und Krankenhausaufenthaltsdauer ($r=0,50$; $p=0,017$). Ältere Patienten müssen länger stationär behandelt werden als jüngere Patienten.

stuft. Ambulant behandelbare Patienten (NACA 2) wurden von der Auswertung ausgeschlossen (n=4). Bei einem Patienten (5%) wurde die stationäre Behandlung als notwendig erachtet. Insgesamt beinhaltet die Fallsammlung eher lebensbedrohte Patienten. Bei 11 Patienten (52%) war eine Lebensgefahr möglich und 9 Patienten (43%) schwebten in Lebensgefahr. Es besteht kein Zusammenhang zwischen NACA Score und Krankenhausaufenthaltsdauer ($r=0,12$; $p=0,617$).

Subgruppe ambulanter Patienten

Bei vier Patienten wurde kein Transport in ein Krankenhaus durchgeführt. Die Patienten haben ein ähnliches Alter (Median 42 Jahre, Minimum 11, Maximum 77, SD \pm 27) wie Patienten, bei denen eine Transportindikation bestand.

	n	MW	SD	Min	Max
Puls	1	100.0		100	100
systolischer.Blutdruck	3	153.3	11.5	140	160
diastolischer.Blutdruck	1	80.0		80	80
Atemfrequenz	3	16.0	1.7	15	18
SpO2	3	97.3	0.6	97	98
GCS	4	15.0	0.0	15	15

Tabelle 7: Vitalparameter und GCS - deskriptive Statistik

Zu diesen Patienten wurden teilweise keine vollständigen Vitalparameter erhoben. Grundsätzlich zeigen die Vitalparameter keine vitale Bedrohung (Puls, Blutdruck, Atemfrequenz, SpO2 und GCS im Normbereich)

Es ergaben sich signifikante Unterschiede für Puls ($p=0,002$), Atemfrequenz ($p=0,025$), systolischer Blutdruck ($p=0,016$) und GCS ($p<0,001$) zwischen den ambulant versorgten Patienten und Patienten mit Transportindikation.

Vitalparameter & GCS

In der Tabelle werden die ersten Vitalparameter nach Eintreffen des Rettungsteams dokumentiert. Eine nicht-invasive Kohlenmonoxidmessung stand auf den Rettungshubschraubern nicht zur Verfügung. Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und GCS stammen von den Notarztprotokollen. Temperaturen wurden nicht präklinisch gemessen, sondern nur in den Notaufnahmen bei vier Patienten.

Temperatur (MW 35,4°C; Normalwert 37) und GCS (MW 10; Normalwert 15) weichen auffällig von der Norm ab. Ein verminderter GCS ist Ausdruck von Bewusstseinsstörungen der Patienten.

	n	MW	SD	Min	Max	Normalwerte
Puls	20	85.2	25.7	50	170	60-80
systolischer.Blutdruck	19	118.1	15.3	82	143	120
diastolischer.Blutdruck	18	74.4	11.6	44	95	80
Atemfrequenz	19	11.9	5.1	0	20	12-16
SpO2	20	96.5	5.8	80	100	>95%
Temperatur	4	35.4	1.6	33	36	37-39
GCS	21	9.7	5.6	3	15	15

Tabelle 8: Vitalparameter und GCS - deskriptive Statistik

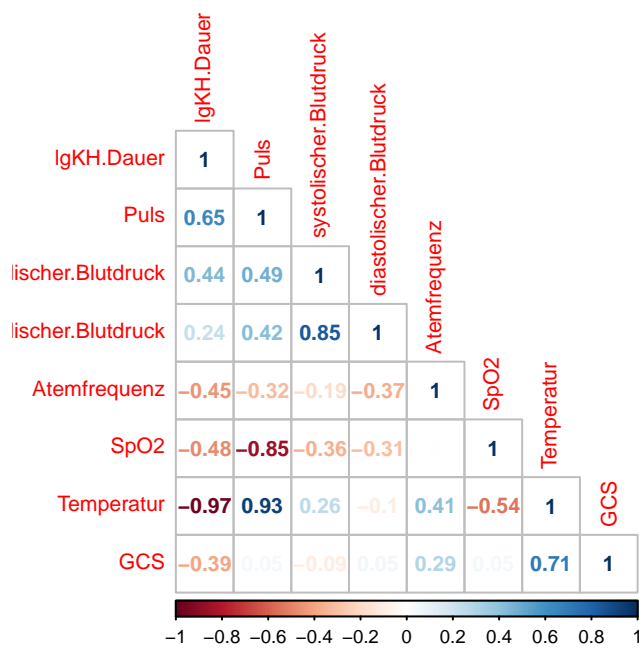


Abbildung 18: Korrelationsmatrix Vitalparameter

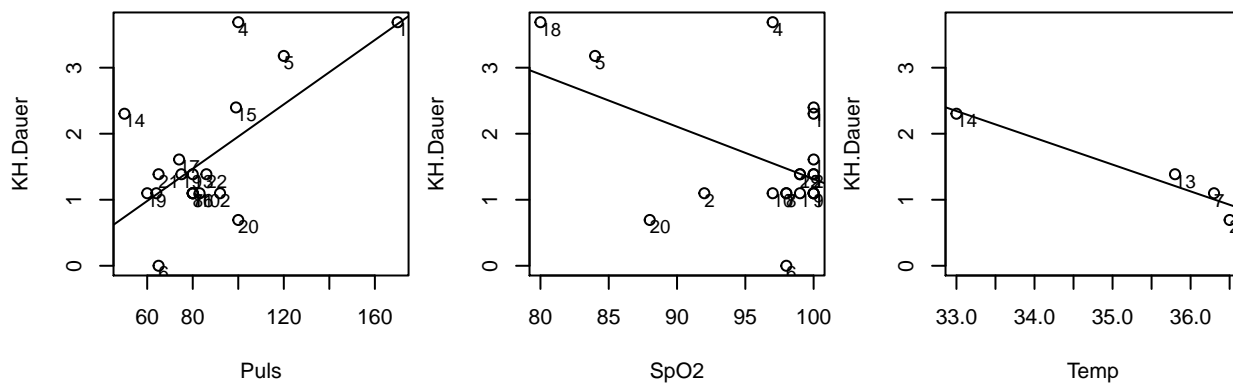


Abbildung 19: Puls, Sauerstoffsättigung und Temperatur als lineare Funktion der Krankenhausaufenthaltsdauer

Tachykarde Patienten bleiben länger im Krankenhaus als Normokarde ($r=0,65$; $p=0,002$) und eine schlechte Sauerstoffsättigung geht mit einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer einher ($r=-0,48$; $p=0,034$).

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen KAD und Temperatur ($r=-0,97$; $p=0,035$). Die geringe Anzahl an dokumentierten gemessenen Körpertemperaturen ($n=4$) ist zu berücksichtigen. In der Grafik wird sichtbar, dass das Ergebnis durch einen Outlier beeinflusst ist. Dieser wurde aber nicht bereinigt, um die geringe Fallzahl nicht noch weiter zu reduzieren. Ausserdem erzeugen die drei übrigen Punkte eine sehr ähnliche lineare Funktion. Der Zusammenhang zwischen Temperatur und Krankenhausaufenthaltsdauer lässt sich quantifizieren und ist signifikant. Temperatur und Krankenhausaufenthaltsdauer hängen umgekehrt zusammen. Niedrige Körpertemperaturen sind mit einem längeren Krankenhausaufenthalt verbunden. Weil eine negative Krankenhausaufenthaltsdauer nicht möglich ist, kann das Model nur für hypotherme Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung gelten.

Ein systolischer Blutdruck kleiner als 90mmHg ist mit dem Auftreten eines VNS verbunden. (295) In der Kohorte hat nur ein Patient hatte einen systolischen Blutdruck kleiner als 90mmHg.

Subgruppe GCS

Mehrere Autoren haben den GCS als prognostischen Faktor identifiziert (308,538). Für die Gruppe mit einem GCS unter 9 (295) gegenüber der Gruppe mit $GCS \geq 9$ ergab sich kein signifikanter Unterschied. Aber für die Gruppentrennung GCS kleiner 14 (306) unterscheidet sich die Krankenhausaufenthaltsdauer signifikant ($p=0,005$).

Symptome & Begleitverletzungen

Folgende Symptome und Verletzungen wurden durch das Hubschrauberteam dokumentiert.

Bewusstsein: Neun Patienten (41%) waren orientiert, 3 (14%) bewusstseinsgetrübt und 2 (9%) bewusstlos und 6 (27%) bei Eintreffen des Hubschrauberteams narkotisiert.

Atmung: Sechs Patienten hatte eine normale Atmung (29%) und bei 15 Patienten war sie auffällig (71%). Als auffällig wurden insuffiziente Atmung (2, 13%), Dyspnoe (2, 13%), Hyperventilation (1, 7%), Schnappatmung (1, 7%), Spastik (1, 7%) und Beatmung mittels Tubus (8, 53%) subsumiert.

Kreislauf: Die meisten Patienten (19, 90%) wiesen stabile Kreislaufverhältnisse auf. Bei zwei Patienten (10%) drohte ein Schock.

Weitere Symptome: Die Patienten präsentierten sich mit folgenden weiteren Symptomen:

Krampfanfall, Depression, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerz, Koma, Bewusstlosigkeit, Konzentrationsstörung

Pupillenveränderungen: Bei einem von 20 Patienten wurden lichtstarre Pupillen dokumentiert. Derselbe Patient hatte auch eine Pupillendifferenz. Bei einer anderen Patientin wurde ein erloschener Kornealreflex festgestellt. Diese Patientin hatte normale Vitalparameter (HF 64, Sys 120, Dia 75, AF 12, SpO2 100), einen GCS 3 (Koma) aber konnte das Krankenhaus nach 3 Tagen wieder verlassen. Kornealreflex und Pupillenweite haben keinen signifikanten Zusammenhang mit der Krankenhausaufenthaltsdauer.

Rauchgasinhalation & Verbrennung: Bei drei Patienten (18%) wurden Verbrennungen festgestellt. 9 Patienten (41%) litten unter einem Inhalationstrauma. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zur Krankenhausaufenthaltsdauer gefunden werden.

Zusammenfassung Symptome: Bewusstsein, Atmung und Kreislauf wurden in binäre Variablen umgewandelt. Der gesunde Zustand (orientiertes Bewusstsein, unauffällige Atmung und stabiler Kreislauf) wurde dem kranken Zustand gegenübergestellt.

Bewusstsein ($r=0,57$) korreliert stark mit der Krankenhausaufenthaltsdauer. Ein eingeschränkter Bewusstseinszustand ist signifikant ($p=0,008$) mit einem längeren Krankenhausaufenthalt verbunden.

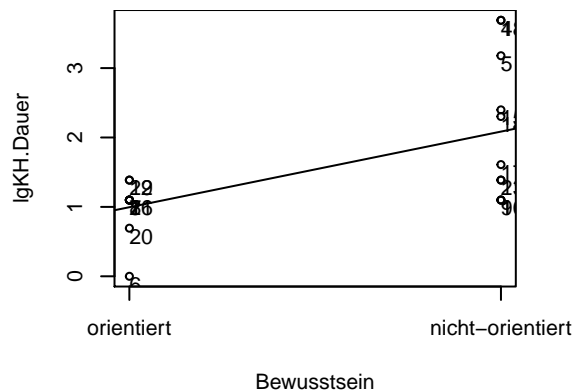


Abbildung 20: Bewusstsein als lineare Funktion der Krankenhausaufenthaltsdauer

Präklinisches EKG

Bei allen Patienten wurden vom Rettungsdienst EKGs abgeleitet. Diese waren durchwegs rhythmisch. Es wurden zwei supraventrikuläre Tachykardien (5%), eine supraventrikuläre Bradykardie (11%) und 16-mal normofrequenter Sinusrhythmus (84%) diagnostiziert. Normofrequenter Sinusrhythmus wurde als unauffälliges EKG und nicht-normofrequenter Sinusrhythmus (supraventrikuläre Bradykardie und Tachykardie) als auffälliges EKG gewertet. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen präklinischem EKG und Krankenhausaufenthaltsdauer ($r=0,64$; $p=0,003$).

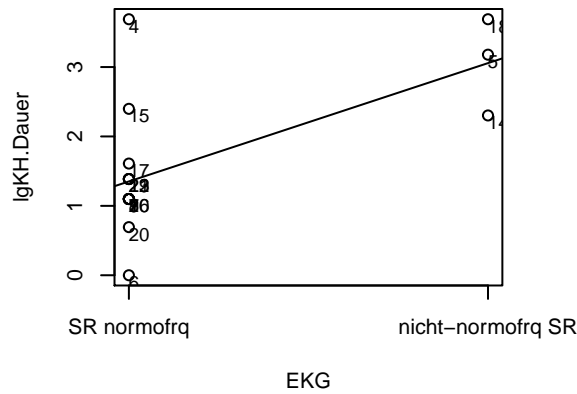


Abbildung 21: EKG als lineare Funktion der Krankenhausaufenthaltsdauer

Präklinische Maßnahmen

Patienten wurden entweder mit Sauerstoffmaske oder invasiver Beatmung mittels Tubus versorgt. Zwölf Patienten (57%) haben durchschnittlich 12,5 l/min Sauerstoff per Maske erhalten. Neun Patienten wurden intubiert (43%). Die Versorgung mit Sauerstoff oder Intubation erlaubt keine Rückschlüsse auf die Krankenhausaufenthaltsdauer. Beide erwiesen sich als nicht signifikant.

Blutgasanalyse

Blutgasanalysen erfolgten in den Notaufnahmen als sogenannte Point-of-Care Untersuchungen.

	n	MW	SD	Min	Max	Normalwerte
pH	12	4939.7	3644.2	7	7516	7,35-7,45
pO ₂	14	109.4	113.3	13	345	72-102 mmHg
CO ₂	13	35.5	9.1	26	61	32-46 mmHg
ctHb	7	13.7	1.6	11	16	12-17 g/dl
SO ₂	11	80.8	21.8	46	100	94-98%
Hkt	4	41.4	4.6	38	48	38-50%
cK	6	4.1	1.1	3	6	3,6-5,0 mmol/l
cNa	6	139.2	2.2	136	142	135-145 mmol/l
cCa	6	193.6	471.5	1	1156	2,2-2,6 mmol/l
cCl	6	106.1	5.5	100	115	97-108 mmol/l
Glc	7	127.0	46.0	88	226	<126 mg/dl
Laktat	6	4.2	3.9	1	12	0,6-2,4 mmol/l
Bikarbonat	12	21.3	2.6	15	25	22-26 mmol/l
BE	7	-2.2	3.5	-9	2	(-2)-(+2) mmol/l
COHb	13	30.7	13.0	1	44	bis 2%
MetHb	8	1.0	0.6	0	2	bis 1%

Tabelle 9: Blutgasanalyse - deskriptive Statistik

Der erhöhte Sauerstoffpartialdruck bei erniedrigter Sauerstoffsättigung widerspiegelt die präklinische Sauerstofftherapie bei gleichzeitiger Wirkung von Kohlenmonoxid auf die Sauerstofftransportkapazität von

Hämoglobin. Die Kohorte weist im Durchschnitt deutlich erhöhte Kohlenmonoxidwerte auf. Als Resultat der beeinträchtigten Sauerstofftransportkapazität kommt es zur Hypoxie des Gewebes. Dies lässt sich am erhöhten Laktat feststellen. Im Durchschnitt sind pH, pCO₂ im Normalbereich und verdeutlichen den uneinträchtigten Säure-Basen-Haushalt und die Normoventilation der Kohorte. Die folgende Korrelationsmatrix verschafft einen Überblick über die Zusammenhänge.

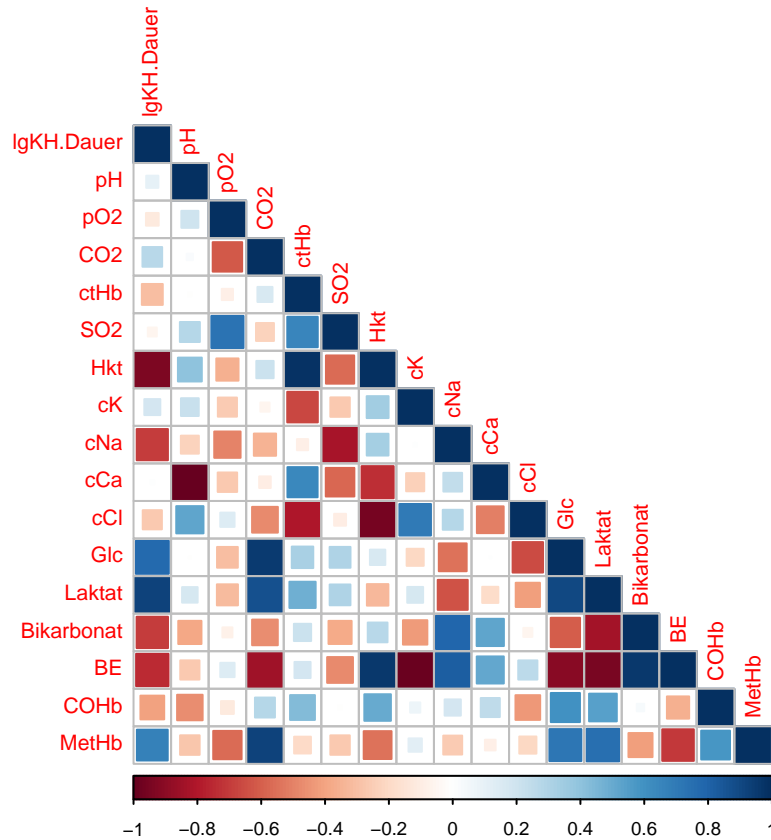


Abbildung 22: Korrelationsmatrix Blutgasanalyse

Auffällige Korrelationen ergeben sich für pH ($r=-0,76$), Hämatokrit ($r=-0,93$), Natrium ($r=-0,69$), Glukose ($r=0,77$), Laktat ($r=0,93$), Bikarbonat ($r=-0,7$), BE ($r=-0,74$) und MetHb ($r=0,67$). Für Hkt, BE, MetHb und Na ergaben sich zwar bedeutende Korrelationen, jedoch keine signifikante lineare Beziehung ($p=0,068$; $p=0,055$; $p=0,067$ bzw. $p=0,13$).

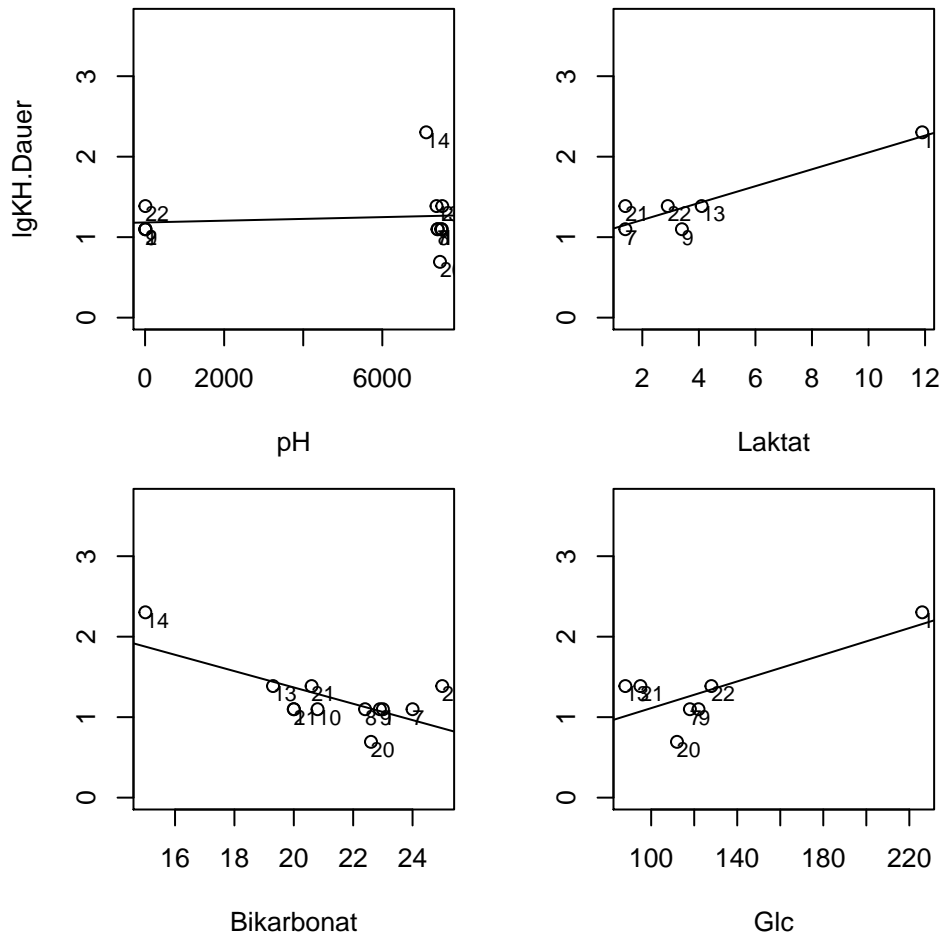


Abbildung 23: Lineare Funktionen der signifikanten Blutgasparameter

Die Grafiken verdeutlichen, dass die Ergebnisse durch Outlier beeinflusst sind. Weiterhin ist bei den Werten, die den Säure-Basen-Haushalt widerspiegeln, von Kollinearität auszugehen. Nichtsdestotrotz sollen die Ergebnisse in dieser Form dargestellt werden, um der Bedeutung der Blutgasanalyse in der Diagnostik der KMV Rechnung zu tragen.

Krankenhausaufenthaltsdauer und pH hängen umgekehrt miteinander zusammen ($p=0,004$). Je ausgeprägter die Azidose ist, desto länger ist der Krankenhausaufenthalt. Laktat als Säure beeinflusst maßgeblich den pH ($p=0,008$). Je mehr Laktat vorliegt, desto niedriger ist der pH und desto länger der Krankenhausaufenthalt. Bikarbonat als Base hat alkalisierenden Einfluss auf den pH. Je mehr Bikarbonat desto kürzer der Krankenhausaufenthalt ($p=0,012$). Hohe Blutzuckerspiegel reflektieren ebenfalls einen langen Krankenhausaufenthalt ($p=0,043$).

Blutbild

Es wurden die ersten Laborwerte nach Aufnahme analysiert. Die Mittelwerte der Gesamtkohorte weichen nur bei Neutrophilen-, Leukozyten- (neutrophile Leukozytose) und Lymphozytenzahl (Lymphopenie) von der Norm ab.

	n	MW	SD	Min	Max	Normalwerte
Erythrozyten	18	4.5	0.5	4	5	4,0-5,6 Mill./mcl
Hämoglobin	18	14.0	1.7	11	17	12-17 g/dl
Hämatokrit	17	40.3	4.5	34	48	38-50%
MCV	17	89.4	4.5	81	96	85-98 fl
MCH	17	31.3	1.9	27	34	28-34 pg
MCHC	17	35.0	1.4	33	38	31-37 g/dl
RDW	9	13.5	1.1	12	15	11,5-14,5%
Thrombozyten	18	187.2	55.6	77	273	140-345 k/mcl
MPV	10	10.1	0.6	9	11	7,2-11,7 fl
Leukozyten	17	11.2	3.9	4	19	3,8-10,5 k/mcl
Neutrophile.abs.	10	8.9	2.0	6	13	1,8-7,3 k/mcl
Neutrophile.rel.	14	78.9	11.4	54	92	30-80%
Lymphozyten.abs.	11	1.3	0.6	1	3	1,5-4 k/mcl
Lymphozyten.rel.	14	14.9	9.6	5	39	15-50%
Monozyten.abs.	11	0.6	0.5	0	2	90-600 /mcl
Monozyten.rel.	14	5.4	2.6	2	10	1-12%
Eosinophile.abs.	11	0.2	0.4	0	1	80-360 /mcl
Eosinophile.rel.	14	0.5	0.7	0	2	0-6%
Basophile.abs.	11	0.0	0.0	0	0	20-80 /mcl
Basophile.rel.	14	0.2	0.3	0	1	0-2%

Tabelle 10: Blutbild - deskriptive Statistik

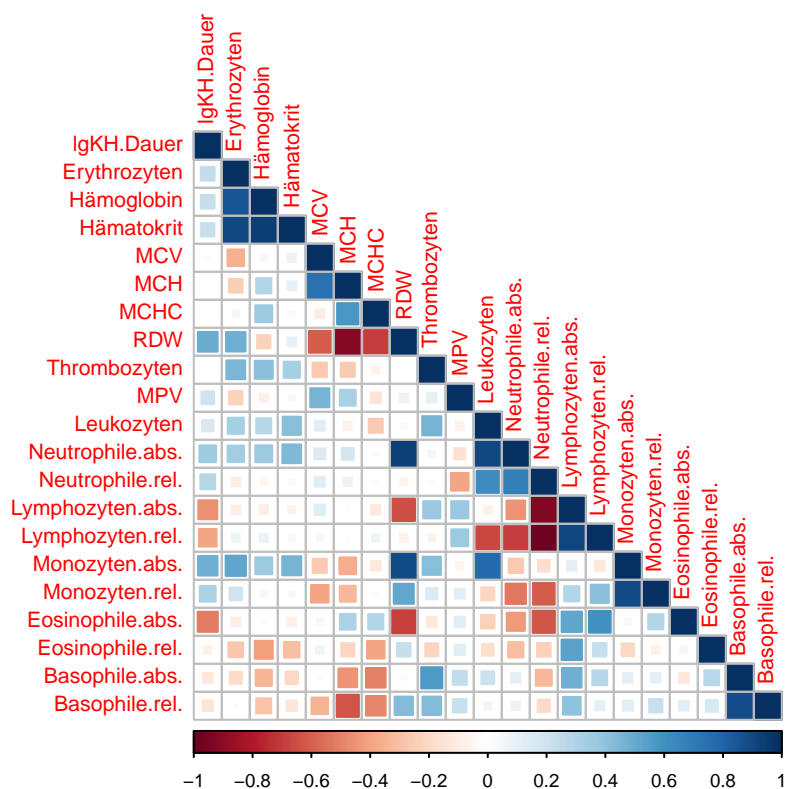


Abbildung 24: Korrelationsmatrix Blutbild

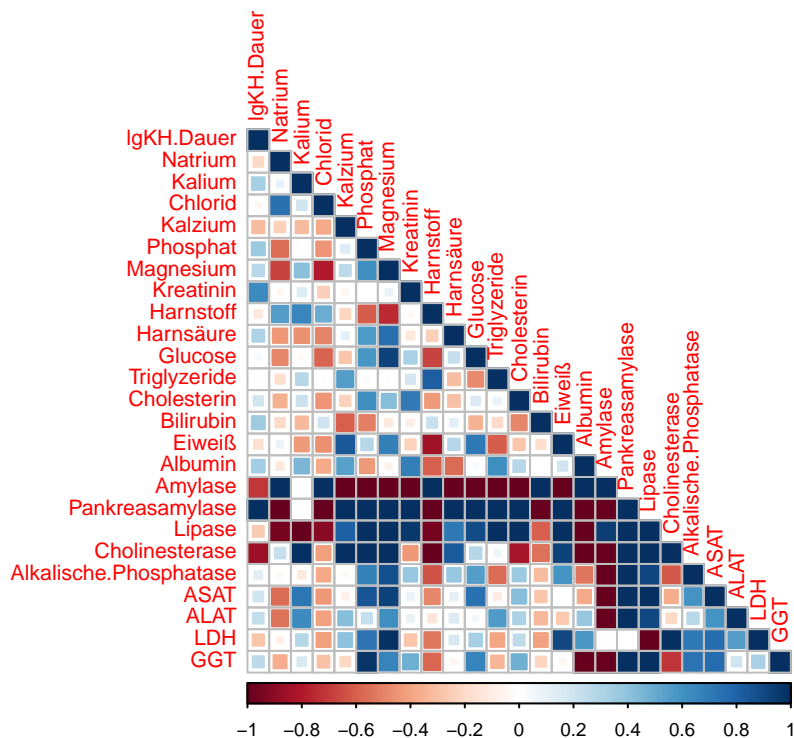
Für Erythrozytenverteilungsbreite ($r=0,5;p=0,172$), absolute Lymphozytenzahl ($r=-0,46;p=0,155$), relative Lymphozytenzahl ($r=-0,4;p=0,16$), absolute Monozytenzahl ($r=0,48;p=0,131$) und absolute Eosinophilenzahl ($r=-0,52;p=0,104$) ergaben sich keine signifikanten Beziehungen trotz starker Korrelation.

Klinische Chemie, Nierenlabor und Metabolismus

Kalzium war mit 2,8mmol/l erhöht ebenso wie Glucose (132mg/dl), GOT (34,4U/l) und GGT (46U/l). Der Gruppenmittelwert von Lipase ist durch einen Ausreißer erhöht.

	n	MW	SD	Min	Max	Normalwerte
Natrium	17	140.0	3.0	134	145	135-145 mmol/l
Kalium	16	4.0	0.4	3	5	3,6-5,0 mmol/l
Chlorid	15	105.1	4.1	99	112	97-108 mmol/l
Kalzium	12	2.8	1.9	2	9	2,2-2,6 mmol/l
Phosphat	8	1.1	0.5	1	2	0,84-1,45 mmol/l
Magnesium	8	0.8	0.1	1	1	0,75-1,05 mmol/l
Kreatinin	16	0.9	0.3	0	2	bis 1,0 mg/dl
Harnstoff	9	25.8	13.8	8	46	12-50 mg/dl
Harnsäure	10	5.7	1.3	4	8	bis 6,2 mg/dl
Glucose	11	132.1	42.8	90	221	bis 126 mg/dl
Triglyzeride	9	116.2	46.0	55	186	< 150 mg/dl
Cholesterin	9	191.6	50.6	134	283	< 200 mg/dl
Bilirubin	12	0.6	0.2	0	1	bis 1,1, mg/dl
Eiweiß	8	6.8	1.0	5	8	6,6-8,3 g/dl
Albumin	6	4.1	1.3	3	7	3,5-5,2 g/dl
Amylase	3	89.0	79.8	24	178	< 110 U/l
Pankreasamylase	2	30.0	5.7	26	34	28-100 U/l
Lipase	4	125.2	173.8	28	385	13-60 U/l
Cholinesterase	3	2616.1	4520.5	5	7836	4,3-11,3 U/l
Alkalische.Phosphatase	12	66.3	13.8	43	90	35-130U/l
ASAT	14	34.4	27.7	15	111	bis 35 U/l
ALAT	13	25.2	12.3	8	52	bis 36U/l
LDH	13	184.7	40.7	124	264	< 250 U/l
GGT	11	45.7	43.9	13	167	< 50 U/l

Tabelle 11: Klinische Chemie, Nierenlabor und Metabolismus - deskriptive Statistik



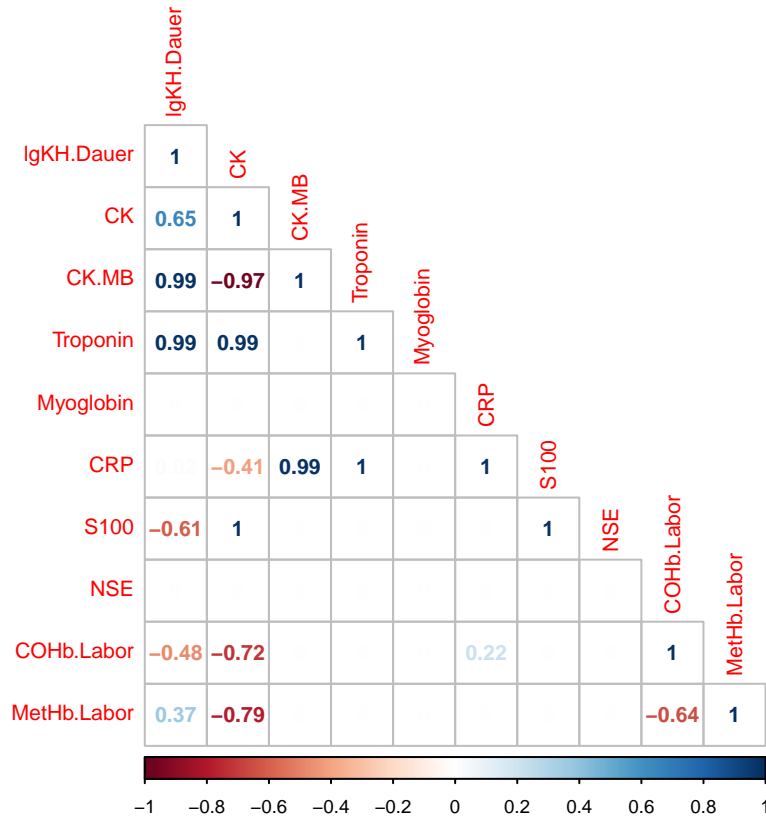


Abbildung 27: Korrelationsmatrix Herz und spezielle Werte

Für Myoglobin und NSE liegt jeweils nur eine Beobachtung vor. Teilweise ist keine paarweise Korrelation möglich aufgrund von fehlenden gemeinsamen Wertepaaren. Die geringe Anzahl an Beobachtungen für einige Parameter erzeugt irreführend starke Korrelationen. In der Regression zeigt nur die CK einen signifikanten Zusammenhang zur KAD ($r=0,65$; $p=0,041$).

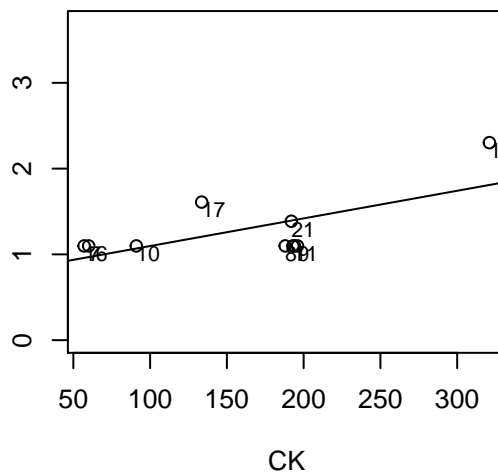


Abbildung 28: CK als lineare Funktion der Krankenhausaufenthaltsdauer

Gerinnung

Für die Gesamtkohorte ergeben sich keine Abweichungen von den Normalwerten im Bereich der Gerinnung und keine signifikanten Korrelationen mit der Krankenhausaufenthaltsdauer.

	n	MW	SD	Min	Max	Normalwerte
aPTT	15	31.5	4.2	27	44	22-35 sek
Fibrinogen	10	284.2	75.9	188	400	160-400 mg/dl
PZ	15	84.5	16.2	46	107	≤ 70%
INR	9	1.2	0.2	1	2	um 1

Tabelle 13: Gerinnung - deskriptive Statistik

Klinische Diagnostik und Therapie

Folgende klinische Diagnostik und Therapie wurde eingeleitet. Die Bronchoskopie wurde bei einem Patienten mit Inhalationstrauma durchgeführt.

	n	ja	Prozent
Thoraxröntgen	21	16	76
EKG	21	12	57
Bronchoskopie	21	1	5
CCT	21	2	10
Intensiv	22	15	68
HBO	22	13	59

Tabelle 14: Übersicht klinische Diagnostik und Therapie

Zu 14 Patienten liegen Thoraxröntgenbefunde vor. Nur für den Befund "Pulmonale Stauung" wurde ein signifikanter Zusammenhang zur Krankenhausaufenthaltsdauer festgestellt ($r=0,87$; $p=0,001$). Die Auswertung der Thoraxröntgenbefunde ist in der Tabelle mit absoluten Häufigkeiten der Befunde dargestellt:

Subgruppe Intensiv & HBOT

Intensivaufenthalt und HBOT korrelieren miteinander ($r=0,42$; $p=0,049$). Patienten, die hyperbaren Sauerstoff erhalten haben, wurden auch intensivmedizinisch betreut.

Mit HBOT korrelieren ($r>0,42$ oder $r<(-0,42)$): pH, pO_2 , Hkt, cK, Laktat, MPV, Phosphat, Eiweiß, Amylase, Pankreasamylase, AP, GGT, CK, Troponin, S100, COHb.Labor, MetHb.Labor. Mit ITS korrelieren ($r>0,48$ oder $r<(-0,48)$): Atemfrequenz, Temperatur, GCS, ctHb, Hkt, cCl, COHb, MetHb, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Kalzium, Harnsäure, Eiweiß, MetHb.Labor.

Befund	n
Atelektase	1
chronische Veränderungen	1
Dystelektase	2
Herz normalgroß	2
Infiltrate	1
kein Pleuraerguss	5
kein Pneumothorax	3
keine Infiltrate	9
keine Stauung	9
Stauung	1
toxisches Lungenödem	1
Verdichtung	1
vergrößertes Herz	2

Tabelle 15: Röntgenbefunde

Prognostisches Modell

Im Folgenden sind die signifikanten Parameter in einer Korrelationsmatrix zusammengefasst.

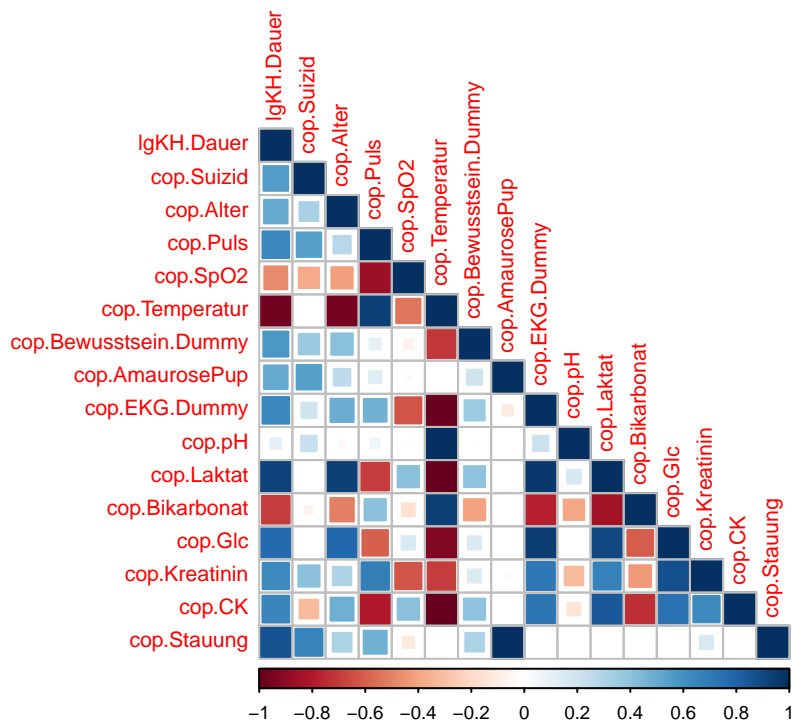


Abbildung 29: Korrelationsmatrix signifikante Parameter

Alle Werte korrelieren stark bis sehr stark positiv oder negativ mit der Krankenhausaufenthaltsdauer. Jedoch korrelieren die Werte im Rahmen interparametrischer Abhängigkeit auch stark untereinander.

$$\log(\text{KAD}) = \text{Temp} [^{\circ}\text{C}] * (-0,34) + \text{Bewusstsein}[\text{orientiert}=0/\text{nicht-orientiert}=1] * 0,28 + 13,2$$

Eine multiple Regression mit diesen Parameter ist aufgrund des fragmentierten Datensatz und der geringen Fallzahl schwer möglich. Trotzdem wurden multiple Regressionen für verschiedene Paare von unabhängigen Variablen überprüft. Das Model mit dem größten R²-Wert ergab sich für Temperatur kombiniert mit Bewusstseinszustand (Adjusted R²=0,88). Das heisst, dass 88% der Krankenhausaufenthaltsdauer mittels Temperatur und Bewusstseinszustand hervorgesagt werden kann. Jedoch ist keine der beiden Variablen signifikant (p=0,22 bzw. p=0,57), was zumindest für eine Teilabhängigkeit zwischen beiden Variablen spricht.

	n	KAD(Krit.pos)	KAD(Krit.neg)
Zustand nach Suizid (ja/nein)	22	27.7	5.0
Alter (>36Jahre)	22	13.1	3.1
Puls (>80/min)	20	15.2	3.3
SpO2 (<95%)	20	17.2	6.5
Temperatur (<36°C)	4	7.0	2.5
Bewusstsein (nicht-/orientiert)	20	13.4	2.9
amaurotische Pupillen (ja/nein)	21	40.0	6.8
EKG (nicht-/normofreq. Sinusrythm.)	19	24.7	6.0
pH (<7,35)	12	3.9	3.0
Laktat (>2,4mmol/l)	6	5.2	3.5
Bikarbonat (<22mmol/l)	12	4.5	3.0
Glukose (>126mg/dl)	7	7.0	3.2
Kreatinin (>1mg/dl)	16	17.8	3.0
CK (>180U/l)	10	4.3	3.5
Stauung im Lungenröntgen (ja/nein)	10	40.0	4.0

Tabelle 16: Gruppenvergleich KAD anhand signifikanter Parameter

Die Tabelle zeigt die Krankenhausaufenthaltsdauer anhand der signifikanten Parameter. Wenn man die Patienten anhand der signifikanten Parameter einteilt (gewohnte Referenzwerte für kontinuierliche Variablen und ja/nein für kategoriale Variablen), dann ergeben sich die aufgezeigten mittleren Zuwächse bei Gruppenvergleich. Bspw. bleibt ein Patient mit Körpertemperatur ausserhalb des Normalbereichs (36 bis 39°C) im Mittel 4,5 Tage länger stationär.

Diskussion

Diese Arbeit bestätigt bekannte prognostische Faktoren und hat neue prognostische Faktoren identifiziert.

Um Patienten mit schwerer Kohlenmonoxidvergiftungen zu untersuchen, wurde das Einschlusskriterium Notarzhubschraubertransport gewählt. Es gibt keine einheitliche Definition der schweren Kohlenmonoxidvergiftung. Mehrere Kriterien gehen aus der Indikation zur HBOT hervor. Das Durchschnitts-COHB der Patienten betrug 30,7%. Damit liegt es über den 25% als Indikation für die HBOT laut Einteilung von

Olson et al. (539). Das spricht für die Beschreibung der Patientengruppe als schwer vergiftet. Hinzu kommen präklinische NACA Werte von hauptsächlich 4 und 5 (17/18, 94%). Niedrige Durchschnittstemperatur und ein GCS um 10 sprechen ebenso für die vitale Bedrohung. Bewusstsein und Atmung waren in der Kohorte ebenfalls beeinträchtigt. Deshalb eignet sich das Einschlusskriterium Notarzhubschraubertransport, um schwere Kohlenmonoxidvergiftungen zu erfassen.

Basierend auf Fallzahlen aus den USA (50.000 Kohlenmonoxidvergiftungen pro Jahr (18) bei 318,9 Mio Einwohnern in 2014 (540) berechnet sich für Österreich (2014 8,5 Mio Einwohner) (540) unter Annahme von 1% Notarzhubschrauber-pflichtigen Einsätzen eine Zahl von 80 Fällen für den untersuchten Zeitraum. Das Wiener AKH dokumentiert 80 Fälle im Jahr (19). Unter Berücksichtigung der Größe Wiens (2014: 1,7 Mio Einwohner (541)) errechnen sich für Österreich bei 1% Notarzhubschrauber-pflichtigen Einsätzen für den Zeitraum 23 Fälle. Mit 44 Einsätzen und 22 eingeschlossenen Fällen in einem Zeitraum von 6 Jahren widerspiegelt die Kohorte die erwartete Anzahl. Eine Studie über Luftrettungseinsätze bei Vergiftungen liefert ähnliche Zahlen (542).

Jede Kohlenmonoxidvergiftung ist speziell. Die Fälle zu erheben, zu vereinheitlichen, als Gesamtgruppe zu analysieren war schwierig und die Entscheidung zwischen einer Auswertung als Fallsammlung oder Kohortenstudie nicht leicht. Die Unterschiede beginnen bereits beim Unfallgeschehen. Drei Patienten erlitten bei einem Großbrand in unwegsamem Gelände eine Kohlenmonoxidvergiftung. Teilweise leisteten die Hubschrauber ausschließlich die Rettung der Patienten an schlecht zugänglichen Orten. Die Patienten wurden anschließend für die medizinische Erstversorgung und den Transport in ein Krankenhaus an bodengebundene Rettungsmittel übergeben. Auch das klinische Management von Patienten mit KMV unterscheidet sich. Allen Fällen gemeinsam ist lediglich die Behandlung mit Sauerstoff und die Erhebung des COHb.

Die Krankenhausaufenthaltsdauer als Endpunkt zu verwenden hat Vorteile und Nachteile. Vorteile sind, dass sie in allen Fällen dokumentiert war, sich gut zwischen verschiedenen Studien vergleichen lässt und Erkrankungsschwere und Komplikationen indirekt widerspiegelt. Die KAD als Endpunkt zur Evaluation prognostischer Faktoren wurde auch in anderen Studien verwendet (543-545). Bester Beweis ist die Plausibilität der gefundenen prognostischen Faktoren. Nachteile sind die indirekte Bedeutsamkeit. Die KAD wird üblicherweise in ökonomischen Studien gebraucht. Ob sie wirklich die Erkrankungsschwere repräsentiert ist umstritten. Wegen mangelnder anderer Endpunkte (Krankenhausmortalität, Auftreten des VNS oder Komplikationen) war die KAD die einzige Wahl.

Die KAD ist nicht normalverteilt. Dies macht nicht-parametrische Testverfahren zur statistischen Auswertung erforderlich.(308) Diese Arbeit verwendet eine alternative Herangehensweise mit parametrischen Tests und log-transformiertem Endpunkt.(546-549)

Zukünftige Studien sollten die Mortalität, Komplikationen besonders VNS, PSS und/oder die Glasgow Outcome Scale (550) als Endpunkte verwenden. In einem aktuellen "Letter to the Editor" beschreibt Dogan die Schwierigkeit einen geeigneten Endpunkt für Kohlenmonoxidvergiftungen zu finden (551).

Die prognostischen Faktoren Suizidanamnese, schlecht reagible Pupillen und Stauung im Lungenröntgen müssen mit Vorsicht interpretiert werden. Diese Konstellation ist jeweils einmal bei demselben Patienten aufgetreten. Dieser Patient hatte versucht mit Kohlenmonoxid Suizid zu begehen und war im Anschluss sehr lange stationär. Deshalb sind die Befunde im Zusammenhang mit der KAD zwar signifikant aber möglicherweise als Zufallsbefunde zu werten. Hon et al. und Ersanli et al. beschreiben Sehstörungen und Pupillenveränderungen in ihrer Fallsammlung (464,552). Die neurologische Untersuchung trägt wesentlich zur Prognoseabschätzung bei Schädel-Hirn-Trauma bei (553). Rosen et al. haben Hirnstammreflexe bezüglich der prognostischen Aussage nach Herzkreislaufstillstand untersucht. Bulbusmotilität und Sakkaden sind aussagekräftiger als der Pupillenlichtreflex (374). Anisokorie und erloschener Lichtreflex weisen auf einen Hirnstrukturschaden hin (554). Es gibt also mehrere Hinweise, dass Pupillenveränderungen durch KMV kein Zufallsbefund dieser Kohorte sind und eine prognostische Aussage ermöglichen.

Das Patientenalter ist ein bekannter Risikofaktor für viele Krankheiten (555) und häufiger Confounder von Studien (556,557). Laut Weaver et al. ist ein Patientenalter über 36 Jahre ein unabhängiger Risikofaktor und begründet die Behandlung mit HBOT selbst wenn keine Bewusstlosigkeit, normale COHb-Werte und Basenabweichung vorliegen (1). Eine höhere Apoptoseneigung im Alter stellt eine mögliche pathophysiologische Ursache dar (558).

Suizid ist mit einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer verbunden. Das kann dadurch bedingt sein, dass die psychiatrische Behandlung eine lange Zeit in Anspruch nimmt. Andererseits sind absichtlich herbeigeführte KMV gegebenenfalls tatsächlich schwerer. Die Vorbereitung des Suizids resultiert in längeren und schwereren Expositionen (abgedichtete Räume, abgeschiedene Plätze) gegenüber Unfällen bzw. Brandgeschehen, die meist durch Andere bemerkt werden.

Patienten mit Kohlenmonoxidintoxikation präsentieren sich mit neurologischen Beschwerden. Kopfschmerzen, Schwindel, Konzentrationsstörungen und Bewusstseinsstörungen sind häufige Symptome (312). Die neurologische Untersuchung ist anspruchsvoll. Wird ein Patient von verschiedenen Untersuchern beurteilt, können unterschiedliche Ergebnisse resultieren (310). Die Beurteilung des Bewusstseinszustands ist vermutlich besser standardisierbar als die neurologische Befundung. In dieser Arbeit wurde daher zwischen orientiertem Bewusstseinszustand und nicht orientiertem Bewusstseinszustand unterschieden. Das ist eine einfache Einteilung, die es erlaubt Patienten mit schwerer Kohlenmonoxidvergiftung zu identifizieren.

Es ist bekannt, dass die pulsoximetrisch gemessene Sauerstoffsättigung durch COHb verfälscht ist, da die Messung auf Colorimetrie beruht und COHb in der Färbung nicht von Oxyhämoglobin differiert. Das heisst, dass für Patienten mit normalen SpO₂ Werten am Pulsoxymeter keine Entwarnung gegeben werden kann. Aber wenn bei einem Patienten mit KMV erniedrigte SpO₂ Werte vorliegen, dann kann umso mehr von einer schlechten Prognose ausgegangen werden. Entgegen der Aussage von Moyle (299) sprechen die Ergebnisse dieser Arbeit für die Nützlichkeit der Sauerstoffsättigung bei der Evaluierung von Patienten mit KMV.

Die initiale Körpertemperatur hat einen signifikanten Einfluss auf die Krankenhausaufenthaltsdauer. Hypother-

me Patienten müssen länger stationär behandelt werden. Der gleiche Zusammenhang ist für Traumapatienten beschrieben (559). Einige Autoren definieren Temperaturen unter 36°C als Hypothermie andere erst Temperaturen unter 35°C. Generell ist die Hypothermie bei Traumapatienten ein schlechter prognostischer Faktor (560). Hypothermie, Azidose und Koagulopathie werden in der Traumatologie als Todestriade (“Triad of Death”) bezeichnet. Bei der Kohlenmonoxidvergiftung tragen sicherlich die Unfallumstände (längere Bewusstlosigkeit in kühler Umgebung) zur Verringerung der Körpertemperatur bei. Zusätzlich können thermoregulatorische Prozesse von Kohlenmonoxid unmittelbar beeinflusst sein. Beispielsweise spielt das Hämoxxygenase-Enzymsystem eine wichtige Rolle in der Thermoregulation (561,562). Außerdem besteht eine Verbindung zwischen Hypoxie und Hypothermie, da die Thermogenese von der oxidativen Phosphorylierung abhängt. Hypoxie kann zudem durch Mediatoren wie Vasopressin, Histamin, Laktat und Adenosin eine regulatorische Hypothermie erzeugen (563). Hubschraubertransporte können eine weitere Auskühlung der Patienten begünstigen (564). Die therapeutische Konsequenz der Hypothermie ist noch nicht geklärt. Sowohl die therapeutische Hypothermie (565), als auch die Wiederherstellung der Euthermie sind als vorteilhaft beschrieben (288). Uemura et al. stellten fest, dass Hypothermie den neuronalen Schaden durch oxidativen Stress nach KMV verringert (205).

Mehrere Parameter der Blutgasanalyse, die den Säure-Basen Haushalt beschreiben (pH, Laktat, Bikarbonat), haben einen signifikanten Einfluss auf die Krankenhausaufenthaltsdauer. Der entscheidende Wert dürfte das Laktat sein. Es ist ein bekannter Hypoxie- und Hypoperfusionsmarker und beeinflusst pH, Bikarbonat und Base Excess. Laktat ist ein Stoffwechselprodukt der anaeroben Glykolyse. Es eignet sich als unabhängiger Prognosefaktor für die 10-Tages Mortalität bei Patienten nach Aufnahme in der Notfallambulanz (566). Statt eines einzelnen Wertes sollte gegebenenfalls Laktat im Verlauf (sog. Laktat Clearance LC) beurteilt werden (567,568). Auf jeden Fall muss hervorgehoben werden, dass die Blutgasanalyse mit den Parametern des Säure-Basen Haushalts ihren festen Platz in der Diagnostik der Kohlenmonoxidvergiftung haben sollte.

Blutzucker wurde bereits in mehreren Studien als prognostischer Faktor untersucht. Sokal et al. fanden keinen Zusammenhang zur Expositionsdauer und Vergiftungsschwere (333). Cevik et al. schreiben dagegen Blutzuckerwerten prognostische Bedeutung zu (317). Penney et al. beschreiben in mehreren Tierexperimenten ein schlechtes Outcome bei Hyperglykämie nach KMV (569,570). Stresshyperglykämie ist eine bekannte physiologische Antwort bei kritisch kranken Patienten (571) und erfordert eine Behandlung zur Blutzuckerregulation (572).

Creatinkinase (CK) konnte als prognostischer Faktor identifiziert werden. Patel et al. fanden einen Zusammenhang zwischen erhöhten CK-Werten und niedrigerer Herzfrequenz (291). Dies bestätigt sich nicht in der von uns untersuchten Kohorte. Eine längere KAD ist signifikant mit höheren CK-Werten und höherer Pulsfrequenz verbunden. Dies kann daran liegen, dass Patel Rattenherzen untersuchte. CK kann aber auch durch Schädigung der Skelettmuskulatur freigesetzt werden. Außerdem beschrieben Patel et al. die CK-Erhöhung als Folge von nitrosativem Stress, wie er bei KMV auftritt.

Kreatinin ist bekannt als Marker für die Schädigung des Nierenparenchyms. Kreatinin entsteht spontan, wenn

Kreatin eine Ringstruktur bildet. Hasper et al. identifizierten Kreatinin als prognostischen Marker bei Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand (573). KMV und Herz-Kreislaufstillstand teilen den gleichen Pathomechanismus, das Ischämie-Reperfusionssyndrom. Aus diesem Grund könnte sich Kreatinin als prognostischer Marker bei KMV eignen.

Grieb et al. haben Lungeninfiltrate im Thoraxröntgen als prognostischen Faktor beschrieben (308). Putman et al. resümieren, dass ein Lungenröntgen die pulmonale Schädigung nach Rauchgasvergiftung schlecht erfasst (574). Kohlenmonoxidvergiftungen können durch verschiedene Mechanismen pulmonale Veränderungen hervorrufen und können mit verschiedenen Modalitäten (Lungenröntgen, Thorax-CT, Lungenscintigraphie) untersucht werden.

Die Anwendung der prognostischen Faktoren unterliegt den Möglichkeiten der Rettungsdienste und Notaufnahmen. Nicht überall stehen präklinische EKG und Blutgasanalysen zur Verfügung. Neuere Laborparameter sind noch nicht in den Notaufnahmen etabliert.

Die prognostischen Faktoren sind vielfältig (Anamnese, Status, Labor, EKG, Röntgen). Sie widerspiegeln die Vielzahl an Organsystemen, die von Kohlenmonoxid geschädigt werden. Eine präklinische Risikostratifizierung anhand der präklinisch zur Verfügung stehenden Faktoren wird nie an die Möglichkeiten einer Risikostratifizierung in den Notaufnahmen heranreichen. Deshalb müssen prognostische Faktoren zur Risikostratifizierung bei KMV vorrangig für die Notaufnahmen entwickelt werden.

Zukünftige Studien zu prognostischen Faktoren bei Kohlenmonoxidvergiftung sollten die neuen vorgeschlagenen Parameter erheben.(575) Um das VNS besser zu definieren, sollten neuropsychologische Tests (wie z.B. CONSB) angewandt werden. Weil die KMV viele Organsysteme betrifft, erfordert sie eine interdisziplinäre Herangehensweise von Hyperbarer Medizin, Innerer Medizin, Neurologie, Labormedizin, Radiologie und Psychiatrie. Eine umfassende, erweiterte Diagnostik mit Spirometrie, EEG, Myokardszintigraphie und neurologischer Bildgebung könnte nützlich sein, um ein besseres Verständnis von KMV zu erhalten.

Wenn man von den verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen der KMV ausgeht, dann könnte es nützlich sein, seine Patienten mit KMV nach vorherrschendem Mechanismus ähnlich den Toxidromen anderer Vergiftungen einzuteilen und zu behandeln.

Das fehlende Langzeit-Follow-up der Patienten ist eine Einschränkung dieser Arbeit. Eine wichtige Komplikation - das verzögerte neurologische Syndrom - tritt erst einige Wochen nach einer Vergiftung auf. Studien, die prognostischen Faktoren bei KMV untersuchen, sollten möglichst ein Follow-up der Patienten beinhalten, um das VNS zu erfassen. Ein Charakteristikum retrospektiver Studien ist die Heterogenität der gesammelten Daten. Um Vollständigkeit und Homogenität zu erhalten, sind prospektive Studien notwendig. Die Fallzahl ist zwar ausreichend für den Zweck dieser Arbeit, dennoch sollten zukünftige Studien versuchen eine größere Fallzahl zu erreichen, um ein besseres Gesamtbild von KMV zu erhalten.

Diese Arbeit hat prognostische Faktoren bei Kohlenmonoxidvergiftung anhand einer retrospektiven Kohorte

untersucht. Von den Parametern, die sich aus der Literaturrecherche ergaben, bestätigten sich erhöhtes Patientenalter, GCS, reduzierter Bewusstseinszustand, Tachykardie, Hypothermie, metabolische Laktatazidose, Hyperglykämie, erhöhtes CK und Lungenröntgenveränderungen als signifikant für eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer. Als neue Parameter ergaben sich Suizidanamnese, schlechte pulsoximetrische Sauerstoffsättigung, Pupillenveränderungen, EKG-Veränderungen (nicht-normokard, Nicht-Sinusrhythmus) und erhöhtes Kreatinin. Diese Faktoren sind besonders nützlich, weil sie frühzeitig im Verlauf (präklinisch oder in der Notaufnahme) erhoben werden und triagieren helfen können.

Referenzen

1. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Carbon Monoxide Poisoning. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* . Am Thoracic Soc; 2007 Sep;176(5):491–7. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200701-026OC>
2. Kao LW, Nañagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Emergency Medicine Clinics of North America* . Elsevier; 2004 Nov;22(4):985–1018. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733862704000653>
3. Wolf SJ, Lavonas EJ, Sloan EP, Jagoda AS. Clinical policy: Critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with acute carbon monoxide poisoning. *Annals of emergency medicine* . Elsevier; 2008 Feb;51(2):138–52.
4. Annane D, Chevret S, Jars-Guinestre M, Chillet P, Elkharrat D, Gajdos P, et al. Prognostic factors in unintentional mild carbon monoxide poisoning. *Intensive Care Medicine* . Springer; 2001 Nov;27(11):1776–81. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-001-1127-z>
5. Hampson NB, Hauff NM. Risk factors for short-term mortality from carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. *Critical care medicine* . Center for Hyperbaric Medicine, Virginia Madsen Medical Center, Seattle, WA, USA. neil.hampson@vmmc.org; 2008 Sep;36(9):2523–7.
6. Italiano A. Prognostic or predictive? It's time to get back to definitions! *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* . 2011 Dec;29(35):4718; author reply 4718–9. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/29/35/4718.1.full>
7. Oldenhuis CNAM, Oosting SF, Gietema JA, Vries EGE de. Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* . 2008 May;44(7):946–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18396036>
8. Adolfsson J, Steineck G. Prognostic and treatment-predictive factors-is there a difference? *Prostate cancer and prostatic diseases* . Nature Publishing Group; 2000 Dec;3(4):265–8. Available from: <http://www.nature.com/pcan/journal/v3/n4/abs/4500490a.html>
9. Gray A, Goodacre S, Nicholl J, Masson M, Sampson F, Elliott M, et al. The Development of a Simple Risk Score to Predict Early Outcome in Severe Acute Acidotic Cardiogenic Pulmonary Edema: The 3CPO Score. *Circulation: Heart Failure* . Royal Infirmary of Edinburgh, Department of Emergency Medicine, Edinburgh, United Kingdom. alasdair.gray@luht.scot.nhs.uk; 2010 Jan;3(1):111–7.
10. Gorman DF, Clayton D, Gilligan JE, Webb RK. A longitudinal study of 100 consecutive admissions for carbon monoxide poisoning to the Royal Adelaide Hospital. *Anaesthesia and intensive care* . 1992 Aug;20(3):311–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1524170>
11. Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. *Critical care clinics* . 1999 Apr;15(2):297–317, viii.
12. Kittredge RD. Pulmonary edema in acute carbon monoxide poisoning. *The american journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine*. 1971. pp. 680–1.
13. EPA. Carbon Monoxide Levels at Home . [cited 2015 Aug 4]. Available from: <http://www.epa.gov/iaq/co.html>
14. Téllez J, Rodríguez A, Fajardo Á. Contaminación por monóxido de carbono: un problema de salud ambiental. *Revista de Salud Pública* . 2006 Apr;8(1):108–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703967>
15. Burney RE, Wu SC, Nemiroff MJ. Mass carbon monoxide poisoning: clinical effects and results of treatment in 184 victims. *Annals of emergency medicine* . 1982 Aug;11(8):394–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7103154>
16. Jones HA, Clark JC, Davies EE, Forster RE, Hughes JM. Rate of uptake of carbon monoxide at different inspired concentrations in humans. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* . 1982 Jan;52(1):109–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7061259>
17. Wright J. Chronic and occult carbon monoxide poisoning: we don't know what we're missing. *Emergency Medicine Journal* . 2002 Sep;19(5):386–90. Available from: <http://emj.bmj.com/cgi/doi/10.1136/emj.19.5.386>
18. Hampson NB, Weaver LK. Carbon monoxide poisoning: a new incidence for an old disease. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc. Center for Hyperbaric Medicine, Section of Pulmonary; Critical Care Medicine, Virginia Mason Medical Center, Seattle, Washington, USA*. 2007;34(3):163–8.
19. Medizinische Universität Wien - Universitätsklinik für Notfallmedizin. Kohlenmonoxid Intoxikation . [cited 2015 Jul 20].
20. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *The New England journal of medicine* . Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA 02215, USA. 1998 Nov;339(22):1603–8.

21. Roth D, Schreiber W, Herkner H, Havel C. Prevalence of carbon monoxide poisoning in patients presenting to a large emergency department. *International journal of clinical practice*. Wiley Online Library; 2014;
22. Barret L, Danel V, Faure J. Carbon monoxide poisoning, a diagnosis frequently overlooked. *Clinical toxicology*. Informa UK Ltd UK; 1985;23(4-6):309–13.
23. Salameh S, Amitai Y, Antopolsky M, Rott D, Stalnicowicz R. Carbon monoxide poisoning in Jerusalem: epidemiology and risk factors. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)* . 2009 Feb;47(2):137–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18720104>
24. Cobb N, Etzel RA. Unintentional carbon monoxide-related deaths in the United States, 1979 through 1988. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Division of Environmental Hazards; Health Effects, Centers for Disease Control, Atlanta, Ga. 30333. 1991 Aug;266(5):659–63.
25. Ruas F, Mendonça MC, Real FC, Vieira DN, Teixeira HM. Carbon monoxide poisoning as a cause of death and differential diagnosis in the forensic practice: A retrospective study, 2000-2010. *Journal of Forensic and Legal Medicine*. Elsevier; 2014;24:1–6.
26. Nazari J, Dianat I, Stedmon A. Unintentional carbon monoxide poisoning in Northwest Iran: a 5-year study. *Journal of forensic and legal medicine* . Elsevier; 2010 Oct;17(7):388–91. Available from: <http://www.jflmjournal.org/article/S1752928X10001204/fulltext>
27. Johnson-Arbor KK, Quental AS, Li D. A comparison of carbon monoxide exposures after snowstorms and power outages. *American Journal of Preventive Medicine* . Elsevier; 2014 May;46(5):481–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24745638>
28. Audin C. Carbon Monoxide Poisoning Following a Natural Disaster: A Report on Hurricane Rita. *Journal of Emergency Nursing* . 2006 Oct;32(5):409–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16997030>
29. Chen NC, Huang CW, Lui CC, Lee CC, Chang WN, Huang SH, et al. Diffusion-weighted imaging improves prediction in cognitive outcome and clinical phases in patients with carbon monoxide intoxication. *Neuroradiology*. Department of Neurology, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital; Chang Gung University College of Medicine, #123, Ta-Pei Road, Niasung, Kaohsiung County 833, Taiwan. 2013 Jan;55(1):107–15.
30. Akköse Ş, Türkmen N, Bulut M, Akgöz S, İçsime R, Eren B. An analysis of carbon monoxide poisoning cases in Bursa, Turkey. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2010;16(1):101–6.
31. Karapirli M, Kandemir E, Akyol S, Kantarci MN, Kaya M, Akyol O. Forensic and clinical carbon monoxide (CO) poisonings in Turkey: A detailed analysis. *Journal of forensic and legal medicine* . Ankara Branch of Council of Forensic Medicine, Ankara, Turkey. mustafakarapirli@gmail.com: Elsevier Ltd; Faculty of Forensic; Legal Medicine. All rights reserved; 2013 Feb;20(2):95–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23357394>
32. El Sayed MJ, Tamim H. Carbon monoxide poisoning in Beirut, Lebanon: Patient's characteristics and exposure sources. *Journal of emergencies, trauma, and shock* . 2014 Oct;7(4):280–4.
33. Chang SS, Chen YY, Yip PSF, Lee WJ, Hagihara A, Gunnell D. Regional Changes in Charcoal-Burning Suicide Rates in East/Southeast Asia from 1995 to 2011: A Time Trend Analysis. *PLoS Medicine*. 2014;11(4).
34. Choi YR, Cha ES, Chang SS, Khang YH, Lee WJ. Suicide from carbon monoxide poisoning in South Korea: 2006-2012. *Journal of Affective Disorders* . Elsevier; 2014;167:322–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.026>
35. Li F, Chan HCO, Liu S, Jia H, Li H, Hu Y, et al. Carbon monoxide poisoning as a cause of death in Wuhan, China: A retrospective six-year epidemiological study (2009-2014). *Forensic science international* . 2015 Jun;253:112–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115227>
36. Thomassen O, Brattebo G, Røstrup M. Carbon monoxide poisoning while using a small cooking stove in a tent. *The American Journal of Emergency Medicine*. Department of Anaesthesia; Intensive Care, Hammerfest Hospital, Hammerfest, Norway. oyt@hammerfest-sykehus.no; 2004;22(3):204–6.
37. Keyes LE, Hamilton RS, Rose JS. Carbon monoxide exposure from cooking in snow caves at high altitude. *Wilderness & environmental medicine*. Elsevier; 2001;12(3):208–12.
38. Hampson NB, Norkool DM. Carbon monoxide poisoning in children riding in the back of pickup trucks. *JAMA*. American Medical Association; 1992;267(4):538–40.
39. Fawcett TA, Moon RE, Fracica PJ, Mebane GY, Theil DR, Piantadosi CA. Warehouse workers' headache. Carbon monoxide poisoning from propane-fueled forklifts. *Journal of occupational medicine : official publication of the Industrial Medical Association* . 1992 Jan;34(1):12–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1552375>

40. Mikaberidze A. Comments on Watercraft-related Drownings. *The Journal of Slavic Military Studies*. 2007;20(1):135–6.
41. Monitoring E. Carbon Monoxide Poisonings Resulting from Open Air Exposures to Operating Motorboats—Lake Havasu City, Arizona, 2003.
42. Wang LW, He EY, Ghosh D, Day RO, Jones GR, Subbiah RN, et al. Severe carbon monoxide poisoning from waterpipe smoking: a public health concern. *The Medical journal of Australia* . 2015 May;202(8):446–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25929510>
43. Rappard J von, Schönerberger M, Bärlocher L. Carbon monoxide poisoning following use of a water pipe/hookah. *Deutsches Ärzteblatt international* . 2014 Oct;111(40):674–9.
44. Stangl R, Voigt C. Case report. *Deutsches Ärzteblatt international* . 2015;112(13):221.
45. Sajid KM, Akhter M, Malik GQ. Carbon monoxide fractions in cigarette and hookah (hubble bubble) smoke. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 1993;43(9):179–82.
46. Rodhe A, Eriksson A. Sauna deaths in Sweden, 1992-2003. *The American journal of forensic medicine and pathology* . 2008 Mar;29(1):27–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19749613>
47. Vevelstad M, Morild I. Lethal methemoglobinemia and automobile exhaust inhalation. *Forensic Science International*. 2009;187(1-3):1–5.
48. Fagin J, Bradley J, Williams D. Carbon monoxide poisoning secondary to inhaling methylene chloride. *British medical journal* . ENGLAND; 1980 Nov;281(6253):1461. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.281.6253.1461>
49. Shusterman D, Quinlan P, Lowengart R, Cone J. Methylene chloride intoxication in a furniture refinisher: A comparison of exposure estimates utilizing workplace air sampling and blood carboxyhemoglobin measurements. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. LWW; 1990;32(5):451–4.
50. Mahmud M, Kales SN. Methylene chloride poisoning in a cabinet worker. *Environmental Health Perspectives*. Department of Environmental Health (Occupational Health Program), Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA. 1999 Sep;107(9):769–72.
51. Rudge FW. Treatment of methylene chloride induced carbon monoxide poisoning with hyperbaric oxygenation. *Military medicine*. Division of Hyperbaric Medicine, United States Air Force School of Aerospace Medicine, Brooks Air Force Base, Texas. 1990 Nov;155(11):570–2.
52. Nager EC, O'Connor RE. Carbon monoxide poisoning from spray paint inhalation. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. Wiley Online Library; 1998;5(1):84–6.
53. Dueñas A, Felipe S, Ruiz-Mambrilla M, Martín-Escudero JC, García-Calvo C. CO poisoning caused by inhalation of CH₃Cl contained in personal defense spray. *The American Journal of Emergency Medicine* . 2000 Jan;18(1):120–1.
54. Sedgwick WT, Schneider F. THE RELATION OF ILLUMINATING GAS TO PUBLIC HEALTH. *Journal American Public Health Association* . 1911 May;1(5):385–90.
55. MASON AL. The Clinical Aspects of Illuminating-Gas Poisoning. *The Boston Medical and Surgical Journal* . 1893 Jan;128(1):5–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM189301051280102>
56. Levin BC, Paabo M, Gurman JL, Harris SE. Effects of exposure to single or multiple combinations of the predominant toxic gases and low oxygen atmospheres produced in fires. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology* . 1987 Aug;9(2):236–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2820822>
57. Benaissa ML, Megarbane B, Borron SW, Baud FJ. Is elevated plasma lactate a useful marker in the evaluation of pure carbon monoxide poisoning? *Intensive care medicine*. Reanimation Medicale et Toxicologique, Hopital Lariboisiere, Universite Paris VII-INSM U26, 2 rue Ambroise Pare, 5010, Paris, France. 2003 Aug;29(8):1372–5.
58. Baud FJ, Borron SW, Megarbane B, Trout H, Lapostolle F, Vicaud E, et al. Value of lactic acidosis in the assessment of the severity of acute cyanide poisoning. *Critical Care Medicine*. Reanimation Medicale et Toxicologique; Insm U26, Universite Paris 7, France. frederic.baud@lrb.ap-hop-paris.fr; 2002 Sep;30(9):2044–50.
59. Penney DG. Acute carbon monoxide poisoning in an animal model: the effects of altered glucose on morbidity and mortality. *Toxicology* . 1993 Jun;80(2-3):85–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8328003>

60. Alarie Y. Toxicity of fire smoke. *Critical reviews in toxicology* . 2002 Jul;32(4):259–89.
61. Zhu B-L, Ishikawa T, Michiue T, Tanaka S, Li D-R, Zhao D, et al. [Influence of inhaling carbon monoxide-containing gas in fire fatalities—an investigation of forensic autopsy cases]. *The Japanese journal of toxicology* . 2007 Jan;20(1):37–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17319500>
62. Dries DJ, Endorf FW. Inhalation injury: epidemiology, pathology, treatment strategies. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* . Department of Surgery, Regions Hospital, St. Paul, MN 55101, USA. David.J.Dries@HealthPartners.com; 2013 Apr;21(1):31. Available from: <http://www.sjtrem.com/content/21/1/31>
63. Chou KJ, Fisher JL, Silver EJ. Characteristics and outcome of children with carbon monoxide poisoning with and without smoke exposure referred for hyperbaric oxygen therapy. *Pediatric emergency care*. LWW; 2000;16(3):151–5.
64. Omaye ST. Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. *Toxicology*. 2002;180(2):139–50.
65. Mannaioni PF, Vannacci a, Masini E. Carbon monoxide: The bad and the good side of the coin, from neuronal death to anti-inflammatory activity. *Inflammation Research* . 2006 Jul;55(7):261–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955388>
66. Roderique JD, Josef CS, Feldman MJ, Spiess BD. A modern literature review of carbon monoxide poisoning theories, therapies, and potential targets for therapy advancement. *Toxicology* . 2015 May;334:45–58.
67. Pubchem. heme | C34H32FeN4O4 | CID 26945 . [cited 2015 Jul 25]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26945>
68. Hampson NB. Pulse oximetry in severe carbon monoxide poisoning. *Chest*. American College of Chest Physicians; 1998;114(4):1036–41.
69. Douglas CG, Haldane JBS, Haldane JBS. The laws of combination of haemoglobin with carbon monoxide and oxygen. *The Journal of physiology*. 1912;44(4):275–304.
70. Courten-Myers GM de, Fogelson HM, Kleinholz M, Myers RE. Hypoxic brain and heart injury thresholds in piglets. *Biomedica biochimica acta* . 1989 Jan;48(2-3):S143–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2730601>
71. Haab P. The effect of carbon monoxide on respiration. *Experientia* . Department of Physiology, University of Fribourg, Switzerland. 1990 Dec;46(11-12):1202–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01936937>
72. Yoshino M, Murakami K, Katsumata Y, Takabayashi A, Mori S. Changes in plasma phosphate with the stimulation of anaerobic metabolism in rats during hypoxic-anoxic states. *Comparative biochemistry and physiology A, Comparative physiology* . 1986 Jan;85(3):455–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2878774>
73. Sokal JA. The effect of exposure duration on the blood level of glucose, pyruvate and lactate in acute carbon monoxide intoxication in man. *Journal of applied toxicology : JAT* . 1985 Dec;5(6):395–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4078220>
74. Pace N, Strajman E, Walker EL. Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. *Science*. 1950;111:652–4.
75. Garry DJ, Meeson A, Yan Z, Williams RS. Life without myoglobin. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* . 2000 Jun;57(6):896–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10950305>
76. Wittenberg BA, Wittenberg JB. Effects of carbon monoxide on isolated heart muscle cells. *Research report (Health Effects Institute)* . 1993 Dec;(62):1–12; discussion 13–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8155298>
77. Goldbaum LR, Orellano T, Dergal E. Mechanism of the toxic action of carbon monoxide. *Annals of Clinical and Laboratory Science*. UNITED STATES; 1976;6(4):372–6.
78. Somogyi E, Balogh I, Rubányi G, Sótonyi P, Szegedi L. New findings concerning the pathogenesis of acute carbon monoxide (CO) poisoning. *The American journal of forensic medicine and pathology* . 1981 Mar;2(1):31–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6272568>
79. Fukuto JM, Carrington SJ, Tantillo DJ, Harrison JG, Ignarro LJ, Freeman BA, et al. Small molecule signaling agents: the integrated chemistry and biochemistry of nitrogen oxides, oxides of carbon, dioxygen, hydrogen sulfide, and their derived species. *Chemical research in toxicology* . 2012 Apr;25(4):769–93.
80. Miró O, Casademont J, Barrientos A, Urbano-Márquez a, Cardellach F. Mitochondrial cytochrome c oxidase inhibition during acute carbon monoxide poisoning. *Pharmacology & toxicology*. Wiley Online Library; 1998;82(4):199–202.

81. Alonso J, Cardellach F, Lopez S, Casademont J, Miro O. Carbon Monoxide Specifically Inhibits Cytochrome C Oxidase of Human Mitochondrial Respiratory Chain. *Pharmacology and Toxicology* . Wiley Online Library; 2003 Sep;93(3):142–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1600-0773.2003.930306.x>
82. Goldbaum LR, Ramirez RG, Absalon KB. What is the mechanism of carbon monoxide toxicity? *Aviation, space, and environmental medicine*. UNITED STATES; 1975;46(10):1289–91.
83. Piantadosi CA, Sylvia AL, Jöbsis-Vandervliet FF. Differences in brain cytochrome responses to carbon monoxide and cyanide in vivo. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) . 1987 Mar;62(3):1277–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3032887>
84. Gustafsson ÅB, Gottlieb Ra. Heart mitochondria: Gates of life and death. *Cardiovascular Research*. 2008;77(2):334–43.
85. Scheufler K-M. Tissue oxygenation and capacity to deliver O₂ do the two go together? *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* . 2004 Aug;31(1):45–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15294195>
86. Kansas City University. Forms of Hypoxia . [cited 2015 Aug 19]. Available from: <https://courses.kcumb.edu/physio/adaptations>
87. Coppel J, Hennis P, Gilbert-Kawai E, Grocott MP. The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: a systematic review of crossover trials. *Extreme physiology & medicine* . 2015 Jan;4:2.
88. López-Barneo J, Ortega-Sáenz P, Pardal R, Pascual a, Piruat JI. Carotid body oxygen sensing. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2008;32(5):1386–98.
89. Piantadosi Ca, Carraway MS, Suliman HB. Carbon monoxide, oxidative stress, and mitochondrial permeability pore transition. *Free Radical Biology and Medicine* . 2006 Apr;40(8):1332–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631523>
90. Chin BY, Jiang G, Wegiel B, Wang HJ, Macdonald T, Zhang XC, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha stabilization by carbon monoxide results in cytoprotective preconditioning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* . 2007 Mar;104(12):5109–14.
91. Asmussen E, Chiodi H. THE EFFECT OF HYPOXEMIA ON VENTILATION AND CIRCULATION IN MAN. *American Journal of Physiology* . 1941;132:426–36. Available from: <http://ajplegacy.physiology.org/content/132/2/426.short>
92. Smithline Ha, Ward KR, Chiulli Da, Blake HC, Rivers EP. Whole body oxygen consumption and critical oxygen delivery in response to prolonged and severe carbon monoxide poisoning. *Resuscitation* . 2003 Jan;56(1):97–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12505745>
93. Horn F, editor. *Biochemie des Menschen* . Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-10323>
94. Thom SR, Bhopale VM, Milovanova TM, Hardy KR, Logue CJ, Lambert DS, et al. Plasma biomarkers in carbon monoxide poisoning. *Clinical Toxicology* . Department of Emergency Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA. sthom@mail.med.upenn.edu; 2010 Jan;48(1):47–56. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15563650903468209>
95. Rhee SG. Redox signaling: hydrogen peroxide as intracellular messenger. *Experimental & molecular medicine*. 1999;31(2):53–9.
96. Miró O, Alonso JR, Casademont J, Jarreta D, Urbano-Márquez a, Cardellach F. Oxidative damage on lymphocyte membranes is increased in patients suffering from acute carbon monoxide poisoning. *Toxicology letters* . 1999 Nov;110(3):219–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597031>
97. Ryter SW, Kim HP, Hoetzel A, Park JW, Nakahira K, Wang X, et al. Mechanisms of Cell Death in Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling* . 2007 Jan;9(1):49–89. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/ars.2007.1528>
<http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/ars.2007.9.49>
98. Thorup C, Jones CL, Gross SS, Moore LC, Goligorsky MS. Carbon monoxide induces vasodilation and nitric oxide release but suppresses endothelial NOS. *The American journal of physiology*. 1999;277(6 Pt 2):F882–9.
99. Thom SR, Ohnishi ST, Ischiropoulos H. Nitric Oxide Released by Platelets Inhibits Neutrophil B 2 Integrin Function Following Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Toxicology and applied pharmacology*. Elsevier; 1994;128(1):105–10.
100. Bredt DS. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology. *Free radical research* . 1999 Dec;31(6):577–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10630682>

101. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* . 1987 Dec;84(24):9265–9.
102. Thom SR, Fisher D, Zhang J, Bhopale VM, Cameron B, Buerk DG. Neuronal nitric oxide synthase and N-methyl-D-aspartate neurons in experimental carbon monoxide poisoning. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2004;194(3):280–95.
103. Thom SR, Kang M, Fisher D, Ischiropoulos H. Release of glutathione from erythrocytes and other markers of oxidative stress in carbon monoxide poisoning. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) . 1997 May;82(5):1424–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9134888>
104. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* . 2010 May;459(6):923–39. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00424-010-0808-2>
105. Wei T, Chen C, Hou J, Xin W, Mori A. Nitric oxide induces oxidative stress and apoptosis in neuronal cells. *Biochimica et biophysica acta*. 2000;1498(1):72–9.
106. Brune B, Zhou J, Von Knethen A. Nitric oxide, oxidative stress, and apoptosis. *Kidney International* . 2003 May;63(s84):22–4. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1046/j.1523-1755.63.s84.6.x>
107. Utz J, Ullrich V. Carbon monoxide relaxes ileal smooth muscle through activation of guanylate cyclase. *Biochemical pharmacology* . 1991 Apr;41(8):1195–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1672594>
108. Hernández-Viadel M, Castoldi AF, Coccini T, Manzo L, Erceg S, Felipe V. In vivo exposure to carbon monoxide causes delayed impairment of activation of soluble guanylate cyclase by nitric oxide in rat brain cortex and cerebellum. *Journal of Neurochemistry* . 2004 Jun;89(5):1157–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15147508>
109. Castoldi AF, Coccini T, Randine G, Hernández-Viadel M, Felipe V, Manzo L. Lymphocyte cytochrome c oxidase, cyclic GMP and cholinergic muscarinic receptors as peripheral indicators of carbon monoxide neurotoxicity after acute and repeated exposure in the rat. *Life Sciences*. Elsevier; 2006;78(17):1915–24.
110. Gauduel Y, Duvelleroy MA. Role of oxygen radicals in cardiac injury due to reoxygenation. *Journal of molecular and cellular cardiology* . 1984 May;16(5):459–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6330372>
111. Vedder NB, Winn RK, Rice CL, Chi EY, Arfors KE, Harlan JM. Inhibition of leukocyte adherence by anti-CD18 monoclonal antibody attenuates reperfusion injury in the rabbit ear. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* . 1990 Apr;87(7):2643–6.
112. Grisham MB, Granger DN. Metabolic sources of reactive oxygen metabolites during oxidant stress and ischemia with reperfusion. *Clinics in chest medicine* . 1989 Mar;10(1):71–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2650965>
113. Zweier JL, Flaherty JT, Weisfeldt ML. Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* . 1987 Mar;84(5):1404–7.
114. Shappell SB, Toman C, Anderson DC, Taylor AA, Entman ML, Smith CW. Mac-1 (CD11b/CD18) mediates adherence-dependent hydrogen peroxide production by human and canine neutrophils. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950) . 1990 Apr;144(7):2702–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2181020>
115. Kramer JH, Arroyo CM, Dickens BF, Weglicki WB. Spin-trapping evidence that graded myocardial ischemia alters post-ischemic superoxide production. *Free radical biology & medicine* . 1987 Jan;3(2):153–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2822547>
116. Nathan CF. Neutrophil activation on biological surfaces. Massive secretion of hydrogen peroxide in response to products of macrophages and lymphocytes. *The Journal of clinical investigation* . 1987 Dec;80(6):1550–60.
117. Nathan CF. Respiratory burst in adherent human neutrophils: triggering by colony-stimulating factors CSF-GM and CSF-G. *Blood*. 1989;73(1):301–6.
118. McCord JM. Free radicals and myocardial ischemia: overview and outlook. *Free radical biology & medicine* . 1988 Jan;4(1):9–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2830176>
119. Smith JK, Carden DL, Korthuis RJ. Role of xanthine oxidase in postischemic microvascular injury in skeletal muscle. *The American journal of physiology* . 1989 Dec;257(6 Pt 2):H1782–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2557770>
120. Hernandez LA, Grisham MB, Granger DN. A role for iron in oxidant-mediated ischemic injury to intestinal microvasculature. *The American journal of physiology* . 1987 Jul;253(1 Pt 1):G49–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3037918>

121. Inauen W, Suzuki M, Granger DN. Mechanisms of cellular injury: potential sources of oxygen free radicals in ischemia/reperfusion. *Microcirculation, endothelium, and lymphatics* . 1989 Jan;5(3-5):143–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2700373>
122. Zhang J, Piantadosi CA. Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in the rat brain. *The Journal of clinical investigation* . 1992 Oct;90(4):1193–9.
123. Lindsay T, Walker PM, Mickle DA, Romaschin AD. Measurement of hydroxy-conjugated dienes after ischemia-reperfusion in canine skeletal muscle. *The American journal of physiology* . 1988 Mar;254(3 Pt 2):H578–83.
124. Rubin BB, Chang G, Liauw S, Young A, Romaschin A, Walker PM. Phospholipid peroxidation deacylation and remodeling in postischemic skeletal muscle. *The American journal of physiology* . 1992 Dec;263(6 Pt 2):H1695–702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1336314>
125. Soussi B, Idström JP, Scherstén T, Bylund-Fellenius AC. Cytochrome c oxidase and cardiolipin alterations in response to skeletal muscle ischaemia and reperfusion. *Acta physiologica Scandinavica* . 1990 Feb;138(2):107–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2156404>
126. Suzuki M, Inauen W, Kvietys PR, Grisham MB, Meininger C, Schelling ME, et al. Superoxide mediates reperfusion-induced leukocyte-endothelial cell interactions. *The American journal of physiology* . 1989 Nov;257(5 Pt 2):H1740–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2556051>
127. Suzuki M, Asako H, Kubes P, Jennings S, Grisham MB, Granger DN. Neutrophil-derived oxidants promote leukocyte adherence in postcapillary venules. *Microvascular research* . 1991 Sep;42(2):125–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1658575>
128. Dreyer WJ, Michael LH, West MS, Smith CW, Rothlein R, Rossen RD, et al. Neutrophil accumulation in ischemic canine myocardium. Insights into time course, distribution, and mechanism of localization during early reperfusion. *Circulation* . 1991 Jul;84(1):400–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2060111>
129. Ma XL, Lefer DJ, Lefer AM, Rothlein R. Coronary endothelial and cardiac protective effects of a monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule-1 in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* . 1992 Sep;86(3):937–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1355412>
130. Smith CW, Entman ML, Lane CL, Beaudet AL, Ty TI, Youker K, et al. Adherence of neutrophils to canine cardiac myocytes in vitro is dependent on intercellular adhesion molecule-1. *The Journal of clinical investigation* . 1991 Oct;88(4):1216–23.
131. Horgan MJ, Ge M, Gu J, Rothlein R, Malik AB. Role of ICAM-1 in neutrophil-mediated lung vascular injury after occlusion and reperfusion. *The American journal of physiology* . 1991 Nov;261(5 Pt 2):H1578–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1683173>
132. Yoshida N, Granger DN, Anderson DC, Rothlein R, Lane C, Kvietys PR. Anoxia/reoxygenation-induced neutrophil adherence to cultured endothelial cells. *The American journal of physiology* . 1992 Jun;262(6 Pt 2):H1891–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1352432>
133. Carden DL, Smith JK, Korthuis RJ. Neutrophil-mediated microvascular dysfunction in postischemic canine skeletal muscle. Role of granulocyte adherence. *Circulation research* . 1990;66(5):1436–44.
134. Shasby DM, Shasby SS, Peach MJ. Granulocytes and phorbol myristate acetate increase permeability to albumin of cultured endothelial monolayers and isolated perfused lungs. Role of oxygen radicals and granulocyte adherence. *The American review of respiratory disease* . 1983 Jan;127(1):72–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6849554>
135. Carden DL, Korthuis RJ. Protease inhibition attenuates microvascular dysfunction in postischemic skeletal muscle. *The American journal of physiology* . 1996 Nov;271(5 Pt 2):H1947–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8945913>
136. Entman ML, Michael L, Rossen RD, Dreyer WJ, Anderson DC, Taylor a a, et al. Inflammation in the course of early myocardial ischemia. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1991;5(11):2529–37.
137. Jerome SN, Smith CW, Korthuis RJ. CD18-dependent adherence reactions play an important role in the development of the no-reflow phenomenon. *The American journal of physiology* . 1993 Feb;264(2 Pt 2):H479–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8095375>
138. Ma XL, Tsao PS, Lefer AM. Antibody to CD-18 exerts endothelial and cardiac protective effects in myocardial ischemia and reperfusion. *The Journal of clinical investigation* . 1991 Oct;88(4):1237–43.

139. Nguyen P, Broussas M, Hézard N, Cornillet P, Potron G. [Modulators of leukocytic functions]. *Journal des maladies vasculaires* . 1998 Apr;23(2):119–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9608925>
140. Gomoll AW, Lekich RF, Grove RI. Efficacy of a monoclonal antibody (MoAb 60.3) in reducing myocardial injury resulting from ischemia/reperfusion in the ferret. *Journal of cardiovascular pharmacology* . 1991 Jun;17(6):873–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1714009>
141. Mori E, Zoppo GJ del, Chambers JD, Copeland BR, Arfors KE. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte adherence suppresses no-reflow after focal cerebral ischemia in baboons. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1992;23(5):712–8.
142. Zimmerman BJ, Granger DN. Mechanisms of reperfusion injury. *The American journal of the medical sciences* . 1994 Apr;307(4):284–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8160724>
143. Parks DA, Granger DN. Xanthine oxidase: biochemistry, distribution and physiology. *Acta physiologica Scandinavica Supplementum* . 1986 Jan;548:87–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3529824>
144. Clark WM, Madden KP, Rothlein R, Zivin J a. Reduction of central nervous system ischemic injury by monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule. *Journal of neurosurgery* . 1991 Oct;75(4):623–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1885980>
145. Lindsay TF, Liauw S, Romaschin AD, Walker PM. The effect of ischemia/reperfusion on adenine nucleotide metabolism and xanthine oxidase production in skeletal muscle. *Journal of vascular surgery* . 1990 Jul;12(1):8–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2374259>
146. Hengst W a den, Gielis JF, Lin JY, Van Schil PE, De Windt LJ, Moens AL. Lung ischemia-reperfusion injury: a molecular and clinical view on a complex pathophysiological process. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2010;299(5):H1283–99.
147. Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, Lai EK, McCay PB. Demonstration of free radical generation in “stunned” myocardium of intact dogs with the use of the spin trap alpha-phenyl N-tert-butyl nitron. *The Journal of clinical investigation* . 1988 Aug;82(2):476–85.
148. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, DuBose CM, Lai EK, Roberts R, et al. Direct evidence that oxygen-derived free radicals contribute to postischemic myocardial dysfunction in the intact dog. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* . 1989 Jun;86(12):4695–9.
149. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, Aruoma OI, Halliwell B, Lai EK, et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. Evidence that myocardial “stunning” is a manifestation of reperfusion injury. *Circulation research*. 1989;65(3):607–22.
150. Burton KP. Evidence of direct toxic effects of free radicals on the myocardium. *Free radical biology & medicine* . 1988 Jan;4(1):15–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2830174>
151. Tsushima RG, Moffat MP. Differential effects of purine/xanthine oxidase on the electrophysiologic characteristics of ventricular tissues. *Journal of cardiovascular pharmacology* . 1990 Jul;16(1):50–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1696666>
152. Przyklenk K, Whittaker P, Kloner RA. In vivo infusion of oxygen free radical substrates causes myocardial systolic, but not diastolic dysfunction. *American heart journal* . 1990 Apr;119(4):807–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2321502>
153. Moorhouse PC, Grootveld M, Halliwell B, Quinlan JG, Gutteridge JM. Allopurinol and oxypurinol are hydroxyl radical scavengers. *FEBS letters*. 1987;213(1):23–8.
154. Das DK, Engelman RM, Clement R, Otani H, Prasad MR, Rao PS. Role of xanthine oxidase inhibitor as free radical scavenger: a novel mechanism of action of allopurinol and oxypurinol in myocardial salvage. *Biochemical and biophysical research communications*. 1987;148(1):314–9.
155. Korthuis RJ, Smith JK, Carden DL. Hypoxic reperfusion attenuates postischemic microvascular injury. *The American journal of physiology* . 1989 Jan;256(1 Pt 2):H315–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2912194>
156. Perry MA, Wadhwa SS. Gradual reintroduction of oxygen reduces reperfusion injury in cat stomach. *The American journal of physiology* . 1988 Mar;254(3 Pt 1):G366–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3348404>
157. Barsacchi R, Coassin M, Maiorino M, Pelosi G, Simonelli C, Ursini F. Increased ultra weak chemiluminescence emission from rat heart at postischemic reoxygenation: protective role of vitamin E. *Free radical biology & medicine* . 1989 Jan;6(6):573–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2753389>

158. Meerson FZ, Ustinova EE. [Prevention of stress injury to the heart and its hypoxic contracture by using the natural antioxidant alpha-tocopherol]. *Kardiologiya* . 1982 Jan;22(7):89–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7202079>
159. Guarnieri C, Ferrari R, Visioli O, Caldarera CM, Nayler WG. Effect of alpha-tocopherol on hypoxic-perfused and reoxygenated rabbit heart muscle. *Journal of molecular and cellular cardiology* . 1978 Oct;10(10):893–906. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/722793>
160. Ferrari R, Visioli O, Guarnieri C, Caldarera M. Vitamin E and the heart: possible role as antioxidant. *Acta vitaminologica et enzymologica* . 1983 Jan;5(1):11–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6846103>
161. Massey KD, Burton KP. alpha-Tocopherol attenuates myocardial membrane-related alterations resulting from ischemia and reperfusion. *The American journal of physiology* . 1989 Apr;256(4 Pt 2):H1192–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2705558>
162. Turrens JF, Crapo JD, Freeman BA. Protection against oxygen toxicity by intravenous injection of liposome-entrapped catalase and superoxide dismutase. *The Journal of clinical investigation* . 1984 Jan;73(1):87–95.
163. Korthuis RJ, Kubes P, Tso P, Perry M, Granger DN. Transport kinetics for superoxide dismutase and catalase between plasma and interstitial fluid in the rat small intestine. *Free radical biology & medicine* . 1991 Jan;11(3):293–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1937146>
164. Winterbourn CC. Myeloperoxidase as an effective inhibitor of hydroxyl radical production. Implications for the oxidative reactions of neutrophils. *The Journal of clinical investigation* . 1986 Aug;78(2):545–50.
165. Thom SR, Bhopale VM, Han ST, Clark JM, Hardy KR. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Institute for Environmental Medicine, Department of Emergency Medicine, University of Pennsylvania, 1 John Morgan Building, 3620 Hamilton Walk, Philadelphia, PA 19104-6068, USA. sthom@mail.med.upenn.edu; 2006;174(11):1239–48.
166. Jarasch ED, Grund C, Bruder G, Heid HW, Keenan TW, Franke WW. Localization of xanthine oxidase in mammary-gland epithelium and capillary endothelium. *Cell* . 1981 Jul;25(1):67–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6895049>
167. Granger DN, McCord JM, Parks DA, Hollwarth ME. Xanthine oxidase inhibitors attenuate ischemia-induced vascular permeability changes in the cat intestine. *Gastroenterology* . 1986 Jan;90(1):80–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3753555>
168. Huizer T, Jong JW de, Nelson JA, Czarnecki W, Serruys PW, Bonnier JJ, et al. Urate production by human heart. *Journal of molecular and cellular cardiology* . 1989 Jul;21(7):691–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2795662>
169. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *The American journal of physiology* . 1988 Dec;255(6 Pt 2):H1269–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3059826>
170. Hernandez LA, Grisham MB, Twohig B, Arfors KE, Harlan JM, Granger DN. Role of neutrophils in ischemia-reperfusion-induced microvascular injury. *The American journal of physiology* . 1987 Sep;253(3 Pt 2):H699–703.
171. Terada LS, Dormish JJ, Shanley PF, Leff JA, Anderson BO, Repine JE. Circulating xanthine oxidase mediates lung neutrophil sequestration after intestinal ischemia-reperfusion. *The American journal of physiology* . 1992 Sep;263(3 Pt 1):L394–401. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1329531>
172. Parks DA, Shah AK, Granger DN. Oxygen radicals: effects on intestinal vascular permeability. *The American journal of physiology* . 1984 Aug;247(2 Pt 1):G167–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6087676>
173. Adkins WK, Taylor AE. Role of xanthine oxidase and neutrophils in ischemia-reperfusion injury in rabbit lung. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) . 1990 Dec;69(6):2012–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2076995>
174. Korthuis RJ, Granger DN. Reactive oxygen metabolites, neutrophils, and the pathogenesis of ischemic-tissue/reperfusion. *Clinical cardiology* . 1993 Apr;16(4 Suppl 1):I19–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8472394>
175. 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. *The Journal of clinical investigation*. Institute for Environmental Medicine, Department of Biochemistry; Biophysics, School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia 19104, USA. 1996;97(10):2260–7.
176. Thom SR, Ohnishi ST, Fisher D, Xu YA, Ischiropoulos H. Pulmonary vascular stress from carbon monoxide. *Toxicology and applied pharmacology*. Elsevier; 1999;154(1):12–9.

177. Thom SR. Dehydrogenase conversion to oxidase and lipid peroxidation in brain after carbon monoxide poisoning. *Journal of applied physiology*. Am Physiological Soc; 1992;73:1584.
178. Davutoglu V, Zengin S, Sari I, Yildirim C, Al B, Yuce M, et al. Chronic carbon monoxide exposure is associated with the increases in carotid intima-media thickness and C-reactive protein level. *The Tohoku journal of experimental medicine* . 2009 Nov;219(3):201–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19851048>
179. Thom SR, Fisher D, Manevich Y. Roles for platelet-activating factor and *NO-derived oxidants causing neutrophil adherence after CO poisoning. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* . 2001 Aug;281(2):H923–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454599>
180. Xu J, Yang M, Kosterin P, Salzberg BM, Milovanova TN, Bhopale VM, et al. Carbon monoxide inhalation increases microparticles causing vascular and CNS dysfunction. *Toxicology and Applied Pharmacology* . Elsevier Inc. 2013;273(2):410–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2013.09.019>
181. Thom S. Leukocytes in Carbon Monoxide-Mediated Brain Oxidative Injury. *Toxicology and Applied Pharmacology* . Elsevier; 1993 Dec;123(2):234–47. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041008X83712421>
182. Thom SR, Fisher D, Xu Y a, Garner S, Ischiropoulos H. Role of nitric oxide-derived oxidants in vascular injury from carbon monoxide in the rat. *The American journal of physiology* . 1999 Mar;276(3 Pt 2):H984–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10070083>
183. Siggaard-Andersen J, Petersen FB, Hansen TI, Mellemgaard K. Plasma Volume and Vascular Permeability during Hypoxia and Carbon Monoxide Exposure. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* . 1968 Jan;21(s103):39–48. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365516809168030>
184. Parving HH. The effect of hypoxia and carbon monoxide exposure on plasma volume and capillary permeability to albumin. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* . 1972 Sep;30(1):49–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5073089>
185. Parving HH, Ohlsson K, Buchardt Hansen HJ, Rörth M. Effect of carbon monoxide exposure on capillary permeability to albumin and α -macroglobulin. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* . 1972 Jan;29(4):381–8.
186. Wang R, Wang Z, Wu L. Carbon monoxide-induced vasorelaxation and the underlying mechanisms. *British journal of pharmacology* . 1997 Jul;121(5):927–34.
187. Wang R. Resurgence of carbon monoxide: an endogenous gaseous vasorelaxing factor. *Canadian journal of physiology and pharmacology* . 1998 Jan;76(1):1–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9564544>
188. Vedernikov YP, Gräser T, Vanin AF. Similar endothelium-independent arterial relaxation by carbon monoxide and nitric oxide. *Biomedica biochimica acta* . 1989 Jan;48(8):601–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2619730>
189. Lin H, McGrath JJ. Vasodilating effects of carbon monoxide. *Drug and chemical toxicology* . 1988 Jan;11(4):371–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3243186>
190. Morita T, Kourembanas S. Endothelial cell expression of vasoconstrictors and growth factors is regulated by smooth muscle cell-derived carbon monoxide. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;96(6):2676–82.
191. Morita T, Perrella M a, Lee ME, Kourembanas S. Smooth muscle cell-derived carbon monoxide is a regulator of vascular cGMP. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(5):1475–9.
192. Morita T, Mitsialis SA, Koike H, Liu Y, Kourembanas S. Carbon Monoxide Controls the Proliferation of Hypoxic Vascular Smooth Muscle Cells. *Journal of Biological Chemistry* . 1997 Dec;272(52):32804–9. Available from: <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.272.52.32804>
193. Finck PA. Exposure to carbon monoxide: review of the literature and 567 autopsies. *Military medicine* . 1966 Dec;131(12):1513–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4963004>
194. Choi IS. Carbon monoxide poisoning: systemic manifestations and complications. *Journal of Korean medical science* . 2001 Jun;16(3):253–61.
195. Fein a, Grossman R, Jones J, Hoeffel J, McKay D. Carbon monoxide effect on alveolar epithelial permeability. *Chest*. 1980;78(5):726–31.
196. Naeije R, Peretz A, Cornil A. Acute pulmonary edema following carbon monoxide poisoning. *Intensive care medicine* . 1980 May;6(3):189–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7391347>

197. Hugod C. The effect of carbon monoxide exposure on morphology of lungs and pulmonary arteries in rabbits. A light- and electron-microscopic study. *Archives of toxicology* . 1980 Feb;43(4):273–81. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00366183>
198. Abid S, Houssaini A, Mouraret N, Marcos E, Amsellem V, Wan F, et al. P21-dependent protective effects of a carbon monoxide-releasing molecule-3 in pulmonary hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* . 2014 Feb;34(2):304–12.
199. Kolarzyk E. The effect of acute carbon monoxide poisoning on the respiratory system efficiency. I. Values of spirometric parameters in different degrees of poisoning. *International journal of occupational medicine and environmental health* . Department of Occupational Medicine, Jagiellonian University School of Medicine, Cracow, Poland. 1994 Jan;7(3):225–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7842237>
200. MacMillan V. Regional cerebral energy metabolism in acute carbon monoxide intoxication. *Canadian journal of physiology and pharmacology* . 1977 Feb;55(1):111–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/843986>
201. MacMillan V. The effects of acute carbon monoxide intoxication on the cerebral energy metabolism of the rat. *Canadian journal of physiology and pharmacology* . 1975 Jun;53(3):354–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1148922>
202. MacMillan V. Cerebral energy metabolism during recovery from carbon monoxide hypoxia-oligemia. *Brain research* . 1978 Aug;151(2):353–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/679014>
203. Langston P, Gorman D, Runciman W, Upton R. The effect of carbon monoxide on oxygen metabolism in the brains of awake sheep. *Toxicology* . 1996 Dec;114(3):223–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8980711>
204. Mendelman A, Zarchin N, Meilin S, Guggenheimer-Furman E, Thom SR, Mayevsky A. Blood flow and ionic responses in the awake brain due to carbon monoxide. *Neurological research* . 2002 Dec;24(8):765–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12500698>
205. Uemura K, Hoshino S, Uchida K, Tsuruta R, Maekawa T, Yoshida K-i. Hypothermia attenuates delayed cortical cell death and ROS generation following CO inhalation. *Toxicology letters*. Elsevier; 2003;145(2):101–6.
206. Piantadosi C a, Tatro L, Zhang J. Hydroxyl radical production in the brain after CO hypoxia in rats. *Free radical biology & medicine*. 1995;18(3):603–9.
207. Pitt BR, Radford EP, Gurtner GH, Traystman RJ. Interaction of carbon monoxide and cyanide on cerebral circulation and metabolism. *Archives of environmental health* . 34(5):345–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/496432>
208. Koehler RC, Jones J M. D., Traystman RJ. Cerebral circulatory response to carbon monoxide and hypoxic hypoxia in the lamb. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* . 1982 Jul;243(1):H27–32. Available from: <http://ajpheart.physiology.org.2574.han.medunigraz.at/content/243/1/H27>
209. Ludbrook GL, Helps SC, Gorman DF, Reilly PL, North JB, Grant C. The relative effects of hypoxic hypoxia and carbon monoxide on brain function in rabbits. *Toxicology* . 1992 Oct;75(1):71–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1455426>
210. Meyer-Witting M, Helps S, Gorman DF. Acute carbon monoxide exposure and cerebral blood flow in rabbits. *Anaesthesia and intensive care* . 1991 Aug;19(3):373–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1767905>
211. Paulson OB, Parving HH, Olesen J, Skinhoj E. Influence of carbon monoxide and of hemodilution on cerebral blood flow and blood gases in man. *Journal of applied physiology* . 1973 Jul;35(1):111–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4716144>
212. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D, Zhang J, Gimotty P. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* . Institute for Environmental Medicine, Department of Emergency Medicine, University of Pennsylvania Medical Center, 3620 Hamilton Walk, Philadelphia, PA 19104-6068, USA. sthom@mail.med.upenn.edu; 2004 Sep;101(37):13660–5. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0405642101>
213. Yavuz Y, Mollaoglu H, Yurumez Y, Ucok K, Duran L, Tunay K, et al. Therapeutic effect of magnesium sulphate on carbon monoxide toxicity-mediated brain lipid peroxidation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* . 2013 Feb;17 Suppl 1(Suppl 1):28–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23436663>
214. Kent M, Creevy KE, Delahunta A. Clinical and neuropathological findings of acute carbon monoxide toxicity in chihuahuas following smoke inhalation. *Journal of the american animal hospital association*. pp. 259–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610699>
215. Choi IS. Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *European neurology* . 2002 Jan;48(1):30–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12138307>

216. MacMillan V. Cerebral carbohydrate metabolism during acute carbon monoxide intoxication. *Brain research* . 1977 Feb;121(2):271–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12862>
217. Brown SD, Piantadosi CA. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. *The Journal of clinical investigation* . 1992 Feb;89(2):666–72.
218. Penney DG. Hyperglycemia exacerbates brain damage in acute severe carbon monoxide poisoning. *Medical Hypotheses* . Wayne State Univ. School of Med, Detroit, MI 48201. 1988 Nov;27(3):241–4.
219. Matsuoka M, Igisu H, Tanaka I, Hori H, Koga M. Effects of hypo- and hyperglycemia on brain energy metabolites in mice exposed to carbon monoxide. *Toxicology letters* . 1994 Aug;73(2):135–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8048082>
220. Matsuoka M, Igisu H, Tanaka I, Hori H, Koga M. Brain energy metabolites in mice after an acute exposure to carbon monoxide. *Research communications in chemical pathology and pharmacology* . 1993 Jul;81(1):15–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8210686>
221. Parving H-H, Ohlsson K. Brain Capillary Permeability to Proteins during Acute Exposure to Hypoxia and to Carbon Monoxide. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* . Informa UK Ltd UK; 1972 Jan;30(3):257–60. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365517209084287> <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365517209084287>
222. Ide T, Kamijo Y, Ide A, Yoshimura K, Nishikawa T, Soma K, et al. Elevated S100B level in cerebrospinal fluid could predict poor outcome of carbon monoxide poisoning. *The American Journal of Emergency Medicine*. Elsevier; 2012;30(1):222–5.
223. Rasmussen LS, Poulsen MG, Christiansen M, Jansen EC. Biochemical markers for brain damage after carbon monoxide poisoning. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. Wiley Online Library; 2004;48(4):469–73.
224. Pena AC, Penacho N, Mancio-Silva L, Neres R, Seixas JD, Fernandes AC, et al. A novel carbon monoxide-releasing molecule fully protects mice from severe malaria. *Antimicrobial agents and chemotherapy* . 2012 Mar;56(3):1281–90.
225. Simmons IG, Good PA. Carbon monoxide poisoning causes optic neuropathy. *Eye (London, England)* . 1998 Jan;12 (Pt 5):809–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10070515>
226. Einzig S, Nicoloff DM, Lucas RV. Myocardial perfusion abnormalities in carbon monoxide poisoned dogs. *Canadian journal of physiology and pharmacology* . 1980 Apr;58(4):396–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7388689>
227. McGrath JJ, Smith DL. Response of rat coronary circulation to carbon monoxide and nitrogen hypoxia. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY)* . 1984 Oct;177(1):132–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6473348>
228. Aronow WS, Cassidy J, Vangrow JS, March H, Kern JC, Goldsmith JR, et al. Effect of Cigarette Smoking and Breathing Carbon Monoxide on Cardiovascular Hemodynamics in Anginal Patients. *Circulation* . 1974 Aug;50(2):340–7. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.50.2.340>
229. Lin H, McGrath JJ. Responses of the working rat heart to carbon monoxide. *Physiology & behavior* . 1989 Jul;46(1):81–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2813558>
230. Zhu N, Weiss HR. Effect of hypoxic and carbon monoxide-induced hypoxia on regional myocardial segment work and O2 consumption. *Research in experimental medicine Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin einschliesslich experimenteller Chirurgie* . 1994 Jan;194(2):97–107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8059063>
231. Koylu. The Importance of H-FABP in Determining the Severity of Carbon Monoxide Poisoning. *Journal of Clinical Medicine Research* . Konya Training; Research Hospital, Emergency Department, Konya, Turkey. 2011;3(6):296–302. Available from: <http://www.jocmr.org/index.php/JOCMR/article/view/675>
232. Chen KC, McGrath JJ. Response of the isolated heart to carbon monoxide and nitrogen anoxia. *Toxicology and applied pharmacology* . 1985 Dec;81(3 Pt 1):363–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4082189>
233. Becker LC, Haak ED. Augmentation of myocardial ischemia by low level carbon monoxide exposure in dogs. *Archives of environmental health* . 1979 Jan;34(4):274–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/475472>
234. Gupte S a, Okada T. Prostaglandins and nitric oxide mediate superoxide-induced myocardial contractile dysfunction in isolated rat hearts. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2001;33(6):1107–17.

235. Furst A. Hormetic effects in pharmacology: pharmacological inversions as prototypes for hormesis. *Health physics* . 1987 May;52(5):527–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3570795>
236. Calabrese EJ. Neuroscience and hormesis: overview and general findings. *Critical reviews in toxicology* . 2008 Jan;38(4):249–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18432418>
237. Mattson MP. Awareness of hormesis will enhance future research in basic and applied neuroscience. *Critical Reviews in Toxicology* . 2008 Jan;38(7):633–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408440802026406>
238. Peers C, Lefer DJ. Emerging roles for gasotransmitters. *Experimental physiology*. 2011;96(9):831–2.
239. Nishibayashi H, Sato R. Preparation of hepatic microsomal particles containing P-450 as the sole heme constituent and absolute spectra of P-450. *Journal of biochemistry*. 1968;63(6):766–79.
240. Wolff DG. The formation of carbon monoxide during peroxidation of microsomal lipids. *Biochemical and biophysical research communications* . 1976 Dec;73(4):850–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625852>
241. Piantadosi CA. Carbon monoxide, reactive oxygen signaling, and oxidative stress. *Free radical biology & medicine* . 2008 Sep;45(5):562–9.
242. Chigaev A, Smagley Y, Sklar LA. Carbon monoxide down-regulates $\alpha4\beta1$ integrin-specific ligand binding and cell adhesion: a possible mechanism for cell mobilization. *BMC immunology* . 2014 Jan;15:52.
243. Hoetzel A, Schmidt R. Carbon monoxide–poison or potential therapeutic? *Der Anaesthesist*. Department of Pulmonary, Allergy; Critical Care Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, W640 Montefiore University Hospital, 3459 Fifth Avenue, Pittsburgh PA 15213, USA. alexander.hoetzel@uniklinik-freiburg.de; 2006;55(10):1068–79.
244. Hoetzel A, Dolinay T, Schmidt R, Choi AMK, Ryter SW. Carbon monoxide in sepsis. *Antioxidants & redox signaling*. Mary Ann Liebert, Inc. 2 Madison Avenue Larchmont, NY 10538 USA; 2007;9(11):2013–26.
245. Queiroga CSF, Almeida AS, Vieira HL a. Carbon Monoxide Targeting Mitochondria. *Biochemistry Research International* . 2012;2012(i):1–9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bri/2012/749845/>
246. Wegiel B, Hanto DW, Otterbein LE. The social network of carbon monoxide in medicine. *Trends in molecular medicine* . 2013 Jan;19(1):3–11.
247. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1968;61(2):748–55.
248. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. Microsomal heme oxygenase. Characterization of the enzyme. *Journal of Biological Chemistry* . 1969 Jul;244(23):6388–94. Available from: <http://ajprenal.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajprenal.00438.2010>
249. Oswald DD. Einfluss von inhaliertem Kohlenmonoxid auf die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion (HPV) während Sepsis im Modell der isoliert perfundierten Mäuselunge [PhD thesis]. *Charite Universitätmedizin Berlin*; 2008. p. 54.
250. Heiman J, Delbro D. Carbon monoxide—a toxic gas and ...a signal molecule with therapeutic potential. *Lakartidningen. Sahlgrenska akademien vid Goteborgs universitet*. 2005;102(9):642, 645–7.
251. Watts RN, Ponka P, Richardson DR. Effects of nitrogen monoxide and carbon monoxide on molecular and cellular iron metabolism: mirror-image effector molecules that target iron. *The Biochemical journal* . 2003 Feb;369(Pt 3):429–40.
252. Foresti R, Motterlini R. The heme oxygenase pathway and its interaction with nitric oxide in the control of cellular homeostasis. *Free radical research* . 1999 Dec;31(6):459–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10630670>
253. Ryter SW, Otterbein LE. Carbon monoxide in biology and medicine. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology* . 2004 Mar;26(3):270–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bies.20005>
254. Morse D, Pischke SE, Zhou Z, Davis RJ, Flavell R a, Loop T, et al. Suppression of inflammatory cytokine production by carbon monoxide involves the JNK pathway and AP-1. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(39):36993–8.
255. Otterbein LE, Otterbein SL, Ifedigbo E, Liu F, Morse DE, Fearn C, et al. MKK3 mitogen-activated protein kinase pathway mediates carbon monoxide-induced protection against oxidant-induced lung injury. *The American journal of pathology*. 2003;163(6):2555–63.
256. Otterbein LE, Bach FH, Alam J, Soares M, Tao Lu H, Wysk M, et al. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. *Nature medicine*. 2000;6(4):422–8.

257. Sarady JK, Otterbein SL, Liu F, Otterbein LE, Choi AMK. Carbon monoxide modulates endotoxin-induced production of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in macrophages. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2002;27(6):739–45.
258. Peers C. Ion channels as target effectors for carbon monoxide. *Experimental physiology* . 2011 Sep;96(9):836–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21551266>
259. Wilkinson WJ, Kemp PJ. Carbon monoxide: an emerging regulator of ion channels. *The Journal of physiology*. 2011;589(Pt 13):3055–62.
260. Leffler CW, Parfenoca H, Jaggar JH, Wang R. Carbon monoxide and hydrogen sulfide: gaseous messengers in cerebrovascular circulation. *March*. 2006;100(3):1065–76.
261. Yu Y-P, Li Z-G, Wang D-Z, Zhan X, Shao J-H. Hydrogen sulfide as an effective and specific novel therapy for acute carbon monoxide poisoning. *Biochemical and biophysical research communications* . Elsevier Inc. 2011;404(1):6–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.11.113>
262. Elies J, Dallas ML, Boyle JP, Scragg JL, Duke A, Steele DS, et al. Inhibition of the cardiac Na channel Nav1.5 by carbon monoxide. *Journal of Biological Chemistry* . 2014 Jun;289(23):16421–9.
263. Moon JM, Shin MH, Chun BJ. The value of initial lactate in patients with carbon monoxide intoxication: in the emergency department. *Human & experimental toxicology* . Department of Emergency Medicine, Chonnam National University Hospital, Gwangju, South Korea. 2011 Aug;30(8):836–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876159>
264. Min SK. A brain syndrome associated with delayed neuropsychiatric sequelae following acute carbon monoxide intoxication. *Acta psychiatrica Scandinavica* . 1986 Jan;73(1):80–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3962707>
265. Bonatti J, Goschl O, Larcher P, Wödlinge R, Flora G. Predictors of short-term survival after helicopter rescue. *Resuscitation*. 1995;30(2):133–40.
266. García Arroyo I, Fernández Testa A, Ochoa Sangrador C, Antolín García MT, Sánchez Berrocal JL, Ramos Pastor N, et al. [Subclinical carbon monoxide poisoning in our health area]. *Revista clínica española* . 2003 Aug;203(8):378–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12855117>
267. Hart CL, Smith GD, Hole DJ, Hawthorne VM. Carboxyhaemoglobin concentration, smoking habit, and mortality in 25 years in the Renfrew/Paisley prospective cohort study. *Heart (British Cardiac Society)*. 2006;92(3):321–4.
268. Sen S, Peltz C, Beard J, Zeno B. Recurrent carbon monoxide poisoning from cigarette smoking. *The American journal of the medical sciences* . 2010 Nov;340(5):427–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739872>
269. Pach D, Wilimowska J, Gomółka E, Targosz D. [The effect of smoking on serum nitric oxide (NO) in acutely carbon monoxide poisoned patients]. *Przegląd lekarski* . 2004 Jan;61(10):1073–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794255>
270. Kocasoy G, Yalin H. Determination of carboxyhemoglobin levels and health effects on officers working at the Istanbul Bosphorus Bridge. *Journal of environmental science and health Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering* . 2004 Jan;39(4):1129–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15137724>
271. Goldsmith JR. Contribution of motor vehicle exhaust, industry, and cigarette smoking to community carbon monoxide exposures. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1970;174(1):122–34.
272. Sharma P, Penney DG. Effects of ethanol in acute carbon monoxide poisoning. *Toxicology* . 1990 May;62(2):213–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2353360>
273. Sprenger K, Furrer H. Chameleons everywhere. *BMJ case reports* . 2014 Jan;2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422329>
274. Karsan N, Barker R, O'Dwyer JP. Clinical reasoning: the “great imitator”. *Neurology* . 2014 Nov;83(22):e188–96. Available from: <http://www.neurology.org/content/83/22/e188.long>
275. Portillo A, Santibáñez S, Oteo JA. [Lyme disease]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* . 2014 Feb;32 Suppl 1:37–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630582>
276. Damodar SS, Smitha P, Nirmal B, Sudhir NUK, Ballambat PS. Hansen's disease associated with erythromelalgia mimicking Lupus erythematosus. *Indian dermatology online journal* . 2014 Jan;5(1):59–62.

277. Gillmore R, Sin WYC. Systemic lupus erythematosus mimicking lymphoma: the relevance of the clinical background in interpreting imaging studies. *BMJ case reports* . 2014 Jan;2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24577173>
278. Tchernev G, Cardoso JC, Chokoeva AA, Verma SB, Tana C, Ananiev J, et al. The “mystery” of cutaneous sarcoidosis: facts and controversies. *International journal of immunopathology and pharmacology* . 2014 Jan;27(3):321–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25280023>
279. Bartlett D. The great imitator. Understanding & treating carbon monoxide poisoning. *JEMS : a journal of emergency medical services* . 2006 May;31(5):S4–8; quiz S9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16739270>
280. Grace TW, Platt FW. Subacute carbon monoxide poisoning. Another great imitator. *JAMA* . 1981 Oct;246(15):1698–700. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7277647>
281. Gawlikowski T, Groszek B, Urbanik A. Severe carbon monoxide poisoning: different clinical course—the same source of exposure. *Przegląd lekarski. Klinika Toksykologii KMPiChS Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie*. 2001;58(4):354–6.
282. Grieb G, Groger A, Bozkurt A, Stoffels I, Piatkowski A, Pallua N. The diversity of carbon monoxide intoxication: medical courses can differ extremely—a case report. . *Inhalation toxicology*. Informa UK Ltd London, UK; 2008. pp. 911–5. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08958370802074890>
283. Hampson NB, Piantadosi Ca, Thom SR, Weaver LK. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* . Am Thoracic Soc; 2012 Dec;186(11):1095–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23087025>
284. Mortelmans LJ, Populaire J, Desruelles D, Sabbe MB. Mass carbon monoxide poisoning at an ice-hockey game: initial approach and long-term follow-up. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine*. aDepartment of Emergency Medicine, ZNA Stuivenberg, Antwerp bUZ Gasthuisberg, Leuven, Belgium. 2012;
285. Benignus VA, Kafer ER, Muller KE, Case MW. Absence of symptoms with carboxyhemoglobin levels of 16–23%. *Neurotoxicology and teratology*. Elsevier; 1987;9(5):345–8.
286. Henz S, Maeder M. Prospective study of accidental carbon monoxide poisoning in 38 Swiss soldiers. *Swiss medical weekly*. Department of Internal Medicine, Cantonal Hospital of St. Gallen, Switzerland. samuel.henz@kssg.ch; 2005 Jul;135(27-28):398–408.
287. Yanir Y, Shupak A, Abramovich A, Reisner Sa, Lorber A. Cardiogenic shock complicating acute carbon monoxide poisoning despite neurologic and metabolic recovery. *Annals of Emergency Medicine*. 2002;40(4):420–4.
288. Sutariya BB, Penney DG, Nallamotheu BG. Hypothermia following acute carbon monoxide poisoning increases mortality. *Toxicology Letters* . Elsevier; 1990 Jul;52(2):201–8.
289. Antonio ACP, Castro PS, Freire LO. Smoke inhalation injury during enclosed-space fires: an update. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* . SciELO Brasil; 2013 Jan;39(3):373–81.
290. Ahn KT, Park J-H, Kim MS, Park YS, Kim YJ, Lee IS, et al. Prevalence and clinical outcomes of left ventricular systolic dysfunction after carbon monoxide exposure. *International journal of cardiology*. Elsevier; 2011;153(1):108–10.
291. Patel AP, Moody AJ, Sneyd JR, Handy RD. Carbon monoxide exposure in rat heart: evidence for two modes of toxicity. *Biochemical and biophysical research communications*. School of Biological Sciences, University of Plymouth, Plymouth PL4 8AA, Devon, UK. 2004 Aug;321(1):241–6.
292. Aslan S, Erol MK, Karcioğlu O, Meral M, Cakir Z, Katirci Y. The investigation of ischemic myocardial damage in patients with carbon monoxide poisoning. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*. Department of Emergency Medicine, Medical Faculty, Ataturk University, 25090 Erzurum, Turkey. saslan29@atauni.edu.tr; 2005 Sep;5(3):189–93.
293. Farber JP, Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM. Carbon monoxide and lethal arrhythmias. *Research report (Health Effects Institute)* . 1990 Dec;(36):1–17; discussion 19–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2092724>
294. Chalari E, Intas G, Stergiannis P, Vezyridis P, Fildissis G. The importance of vital signs in the triage of injured patients. *Critical Care Nursing Quarterly*. University of Athens, Athens, Greece. 2012;35(3):292–8.
295. Pepe G, Castelli M, Nazerian P, Vanni S, Del Panta M, Gambassi F, et al. Delayed neuropsychological sequelae after carbon monoxide poisoning: predictive risk factors in the Emergency Department. A retrospective study. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* . 2011 Jan;19:16.

296. Aksu NM, Akkas M, Coskun F, Karakilic E, Gunalp M, Akkucuk H, et al. Could vital signs predict carbon monoxide intoxication? *The Journal of international medical research*. Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Hacettepe University,; Department of Emergency Medicine, Ankara Training; Research Hospital, Hasircilar Street, Siihiye, Ankara, Turkey. nmaksu@superposta.com; 2012;40(1):366–70.
297. Bozeman WP, Myers RA, Barish RA. Confirmation of the pulse oximetry gap in carbon monoxide poisoning. *Annals of emergency medicine* . 1997 Nov;30(5):608–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9360570>
298. Hol S, Vooght KMK de, Spoel JJI van der, Solinge WW van, Kemperman H. A 56-Year-Old Man with an Apparently Normal Oxygen Saturation and a Dead Canary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* . 2012 Nov;186(9):928–9. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.186.9.928>
299. Moyle JT. Uses and abuses of pulse oximetry. *Archives of disease in childhood* . 1996 Jan;74(1):77–80.
300. Lippi G, Rastelli G, Meschi T, Borghi L, Cervellin G. Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning. *Clinical Biochemistry* . The Canadian Society of Clinical Chemists; 2012;45(16-17):1278–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.06.004>
301. Garg J, Krishnamoorthy P, Palaniswamy C, Khera S, Ahmad H, Jain D, et al. Cardiovascular Abnormalities in Carbon Monoxide Poisoning. *American journal of therapeutics* . 2014 Feb; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518173>
302. Chaitman BR, Dahms TE, Byers S, Carroll LW, Younis LT, Wiens RD. Carbon monoxide exposure of subjects with documented cardiac arrhythmias. *Research report (Health Effects Institute)* . 1992 Sep;(52):1–26; discussion 27–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1418771>
303. DeBias DA, Banerjee CM, Birkhead NC, Greene CH, Scott SD, Harrer WV. Effects of carbon monoxide inhalation on ventricular fibrillation. *Archives of environmental health* . 1976 Jan;31(1):42–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/812430>
304. Al-Moamary MS, Al-Shammary AS, Al-Shimemeri A a, Ali MM, Al-Jahdali HH, Awada A a. Complications of carbon monoxide poisoning. *Saudi medical journal*. 2000;21(4):361–3.
305. Sloan EP, Murphy DG, Hart R, Cooper MA, Turnbull T, Barreca RS, et al. Complications and protocol considerations in carbon monoxide-poisoned patients who require hyperbaric oxygen therapy: report from a ten-year experience. *Annals of Emergency Medicine*. Elsevier; 1989;18(6):629–34.
306. Satran D, Henry CR, Adkinson C, Nicholson CI, Bracha Y, Henry TD. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *Journal of the American College of Cardiology*. Am Coll Cardio Found; 2005;45(9):1513–6.
307. Fiorista F, Casazza F, Comolatti G. Silent myocardial infarction caused by acute carbon monoxide poisoning. *Giornale italiano di cardiologia*. Divisione di Cardiologia, Ente Ospedaliero San Carlo Borromeo, Milano. 1993 Jun;23(6):583–7.
308. Grieb G, Simons D, Piatkowski A, Altiok E, Eppstein RJ, Bernhagen J, et al. Carbon monoxide intoxication versus myocardial infarction: An easy diagnosis? *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. Department of Plastic Surgery; Hand Surgery - Burn Center, University Hospital, RWTH Aachen University, Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, Germany. 2011 Jun;37(4):e29–31.
309. Reith FCM, Brennan PM, Maas A, Teasdale GM. Lack of standardization in the use of the Glasgow Coma Scale. Results of international surveys. *Journal of neurotrauma* . 2015 May; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25951090>
310. Lynch R, Laden G, Grout P. Carbon monoxide poisoning: correlation of neurological findings between accident and emergency departments and a hyperbaric unit. *Emergency medicine journal : EMJ*. Accident; Emergency Department, Hull Royal Infirmary, UK. rlynch@tinyworld.co.uk; 2001;18(2):95–8.
311. Hampson NB, Hampson LA. Characteristics of headache associated with acute carbon monoxide poisoning. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. Wiley Online Library; 2002;42(3):220–3.
312. Ely EW, Moorehead B, Haponik EF. Warehouse workers' headache: Emergency evaluation and management of 30 patients with carbon monoxide poisoning. *American Journal of Medicine*. 1995;98(2):145–55.
313. Lipton RB, Mazer C, Newman LC, Solomon S. Sumatriptan relieves migrainelike headaches associated with carbon monoxide exposure. *Headache*. 1997;37(6):392–5.
314. Heckerling PS, Leikin JB, Maturen A, Perkins JT. Predictors of occult carbon monoxide poisoning in patients with headache and dizziness. *Annals of internal medicine* . 1987 Aug;107(2):174–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3605895>

315. Heckerling PS, Leikin JB, Maturen A, Terzian CG, Segarra DP. Screening hospital admissions from the emergency department for occult carbon monoxide poisoning. *The American Journal of Emergency Medicine*. Department of Medicine, University of Illinois, Chicago 60680. 1990 Jul;8(4):301–4.
316. Heckerling PS. Occult carbon monoxide poisoning: a cause of winter headache. *The American journal of emergency medicine* . 1987 May;5(3):201–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3580051>
317. Cevik AA, Unluoglu I, Yanturali S, Kalkan S, Sahin A. Interrelation between the Poisoning Severity Score, carboxyhaemoglobin levels and in-hospital clinical course of carbon monoxide poisoning. *International journal of clinical practice*. Department of Emergency Medicine, Osmangazi University Medical Centre, Eskisehir, Turkey. cevik@ogu.edu.tr; 2006;60(12):1558–64.
318. Garland H, Pearce J. Neurological complications of carbon monoxide poisoning. *The Quarterly journal of medicine*. ENGLAND; 1967;36(144):445–55.
319. Messier LD, Myers RA. A neuropsychological screening battery for emergency assessment of carbon-monoxide-poisoned patients. *Journal of clinical psychology*. Maryland Institute for Emergency Medical Services Systems, Baltimore 21201-1595. 1991 Sep;47(5):675–84.
320. Beard RR, Grandstaff N. Carbon monoxide exposure and cerebral function. *Annals of the New York Academy of Sciences* . 1970 Oct;174(1):385–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4109140>
321. Kleinert A, Sińczuk-Walczak H, Góraj B. [Acute poisoning by carbon monoxide affecting the extrapyramidal system]. *Medycyna pracy* . 1998 Jan;49(6):573–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10204146>
322. Vargas-Martínez A, Reyna-López V, Rodríguez-Ortega F. [Otoneurologic and cardiovascular abnormalities associated to carbon monoxide poisoning in occupational exposed workers]. *Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* . 52(1):44–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625483>
323. Liang CS, Chou MK, Yang FW. Delayed-onset diurnal bruxism, psychic akinesia and depression after carbon monoxide poisoning: A case report. *General Hospital Psychiatry* . Elsevier Inc. 2011;33(1):82.e9–e10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2010.08.001>
324. Kolarzyk E. The effect of acute carbon monoxide poisoning on the respiratory system efficiency. II. Types of ventilatory disorder and dynamics of changes according to the severity of carbon monoxide poisoning. *International journal of occupational medicine and environmental health* . 1994 Jan;7(3):237–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7842238>
325. Balzan M, Cacciottolo JM, Casha a. Intestinal infarction following carbon monoxide poisoning. *Postgraduate medical journal*. 1993;69(810):302–3.
326. Kelley JS, Sophocleus GJ. Retinal hemorrhages in subacute carbon monoxide poisoning. Exposures in homes with blocked furnace flues. *JAMA : the journal of the American Medical Association* . UNITED STATES; 1978 Apr;239(15):1515–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/633561>
327. Ferguson LS, Burke MJ, Choromokos EA. Carbon monoxide retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. UNITED STATES; 1985 Jan;103(1):66–7.
328. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Garbino JP de. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *Clinical toxicology*. Informa UK Ltd UK; 1998;36(3):205–13.
329. Casey PB, Dexter EM, Michell J, Vale JA. The prospective value of the IPCS/EC/EAPCCT poisoning severity score in cases of poisoning. *Journal of toxicology Clinical toxicology* . 1998 Jan;36(3):215–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9656976>
330. Pach J, Persson H, Sancewicz-Pach K, Groszek B. Comparison between the poisoning severity score and specific grading scales used at the Department of Clinical Toxicology in Krakow. *Przegląd lekarski*. 1999 Jan;56(6):401–8.
331. Lebbly TI, Zalenski R, Hryhorczuk DO, Leikin JB. The usefulness of the arterial blood gas in pure carbon monoxide poisoning. *Veterinary and human toxicology*. University of Illinois, Department of Medicine, Chicago. 1989 Apr;31(2):138–40.
332. Kubat K, Zboril M. Determination of serum lactic acid and the acid-base equilibrium in carbon monoxide poisoning. *Vnitřní lékařství*. Interni oddeleni I, Litomerice. 1995 Aug;41(8):545–8.
333. Sokal JA, Kralkowska E. The relationship between exposure duration, carboxyhemoglobin, blood glucose, pyruvate and lactate and the severity of intoxication in 39 cases of acute carbon monoxide poisoning in man. *Archives of toxicology* . GERMANY, WEST; 1985 Aug;57(3):196–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00290887>

334. Cervellin G, Comelli I, Rastelli G, Picanza A, Lippi G. Initial blood lactate correlates with carboxyhemoglobin and clinical severity in carbon monoxide poisoned patients. *Clinical biochemistry* . 2014 Sep; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25262985>
335. Repplinger DJ, Slomer A, Nolan B, Su MK. Lactate and carbon monoxide poisoning: More questions regarding its prognostic role. *Human & experimental toxicology* . 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26338422>
336. Inoue S, Saito T, Tsuji T, Tamura K, Ohama S, Morita S, et al. Lactate as a prognostic factor in carbon monoxide poisoning: a case report. *The American Journal of Emergency Medicine*. Department of Emergency; Critical Care Medicine, Tokai University School of Medicine, Isehara, Kanagawa 259-1193, Japan. sg-inoue@isacc.u-tokai.ac.jp; 2008;26(8):966.e1–e3.
337. Bogusz M, Cholewa L, Pach J, Mlodkowska K. A comparison of two types of acute carbon monoxide poisoning. *Archives of Toxicology*. 1975 Feb;33(2):141–9.
338. Doğan N, Savrun A, Levent S, Günaydın G, Celik G, Akkücüük H, et al. Can initial lactate levels predict the severity of unintentional carbon monoxide poisoning? *Human & experimental toxicology* . 2014 Mar;34(3):324–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24972621>
339. Turner M, Esaw M, Clark RJ, Levassuer L, Richter F, Turner M, et al. Carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen: metabolic acidosis as a predictor of treatment requirements. *Emergency Medicine Journal* . Department of Cardiology, Derriford Hospital, Plymouth, Devon. 1999 Mar;16(2):96–8. Available from: <http://emj.bmj.com/cgi/doi/10.1136/emj.16.2.96>
340. Groszek B, Szpak D, Nitecki J, Brodkiewicz A. The usefulness of carboxyhemoglobin, methemoglobin and blood lactate concentration in evaluating the health condition of Krakow inhabitants exposed to primary pollutants. *Przegląd lekarski*. Department of Toxicology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Krakow. 1996;53(4):338–41.
341. Dueñas-Laita A, Burillo Putze G, Alonso JR, Bajo A, Climent B, Corral E, et al. [Basis for the clinical management of fire smoke poisoning “Docohumo Madrid 2010”]. *Medicina intensiva / Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias* . 2010 Dec;34(9):609–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21051109>
342. Baud FJ. Cyanide: critical issues in diagnosis and treatment. *Human & experimental toxicology*. 2007;26(3):191–201.
343. Sokal JA. Lack of the correlation between biochemical effects on rats and blood carboxyhemoglobin concentrations in various conditions of single acute exposure to carbon monoxide. *Archives of Toxicology*. GERMANY, WEST; 1975;34(4):331–6.
344. Kothe L, Radke J, Köthe L, Radke J. [Carboxyhemoglobin concentration in carbon monoxide poisoning. Critical appraisal of the predictive value]. *Der Anaesthetist*. Universitätsklinik für Anesthesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Halle/Saale, Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle/Saale, Deutschland. lars.koethe@medizin.uni-halle.de; 2010 Jun;59(6):529–34.
345. Diltoer MW, Colle IO, Hubloue I, Ramet J, Spapen HD, Nguyen N, et al. Reversible cardiac failure in an adolescent after prolonged exposure to carbon monoxide. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine* . 1995 Dec;2(4):231–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9422213>
346. Buckley RG, Aks SE, Eshom JL, Rydman R, Schaidler J, Shayne P. The pulse oximetry gap in carbon monoxide intoxication. *Annals of emergency medicine*. Elsevier; 1994;24(2):252–5.
347. Touger M, Gallagher EJ, Tyrell J. Relationship between venous and arterial carboxyhemoglobin levels in patients with suspected carbon monoxide poisoning. *Annals of Emergency Medicine*. Department of Medicine, Bronx Municipal Hospital, Albert Einstein College of Medicine. 1995 Apr;25(4):481–3.
348. Suner S, Partridge R, Sucov A, Valente J, Chee K, Hughes A, et al. Non-invasive pulse CO-oximetry screening in the emergency department identifies occult carbon monoxide toxicity. *The Journal of emergency medicine*. Elsevier; 2008;34(4):441–50.
349. Chee KJ, Nilson D, Partridge R, Hughes A, Suner S, Sucov A, et al. Finding needles in a haystack: a case series of carbon monoxide poisoning detected using new technology in the emergency department. *Clinical toxicology*. Informa UK Ltd UK; 2008;46(5):461–9.
350. Roth D, Herkner H, Schreiber W, Hubmann N, Gamper G, Laggner AN, et al. Accuracy of noninvasive multiwave pulse oximetry compared with carboxyhemoglobin from blood gas analysis in unselected emergency department patients. *Annals of Emergency Medicine*. Department of Emergency Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.: American College of Emergency Physicians. Published by Mosby, Inc; 2011 Jul;58(1):74–9.
351. Plante T, Harris D, Savitt J, Akhlaghi F, Monti J, Jay GD. Carboxyhemoglobin monitored by bedside continuous CO-oximetry. *The Journal of trauma*. Department of Emergency Medicine, Brown Medical School, Providence, Rhode Island, USA. troilus.plante@duke.edu; 2007 Nov;63(5):1187–90.

352. Piatkowski A, Ulrich D, Grieb G, Pallua N. A new tool for the early diagnosis of carbon monoxide intoxication. *Inhalation toxicology*. Department of Plastic Surgery, RWTH-University Hospital Aachen, Germany. apiatkowski@ukaaachen.de; 2009 Nov;21(13):1144–7.
353. Nilson D, Partridge R, Suner S, Jay G. Non-invasive carboxyhemoglobin monitoring: screening emergency medical services patients for carbon monoxide exposure. *Prehospital and Disaster Medicine*. Cambridge Univ Press; 2010;25(03):253–6.
354. Whincup P, Papacosta O, Lennon L, Haines A. Carboxyhaemoglobin levels and their determinants in older British men. *BMC public health*. 2006;6:189.
355. Roscovanu A, Krämer U, Baginski B, Dolgner R. [Carboxyhemoglobin levels of selected population segments in variously structured and polluted areas of North Rhine-Westphalia]. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene 1 Abt Originale B, Hygiene*. 1985 Mar;180(4):359–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4002916>
356. Lang E, Qadri SM, Jilani K, Zelenak C, Lupescu A, Schleicher E, et al. Carbon monoxide-sensitive apoptotic death of erythrocytes. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. Department of Physiology, University of Tübingen, Tübingen, Germany.: Nordic Pharmacological Society; 2012 Nov;111(5):348–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726235>
357. Lee SS, Choi ISIS, Song KS. Hematologic changes in acute carbon monoxide intoxication. *Yonsei medical journal*. YONSEI UNIV COLLEGE OF MEDICINE; 1994;35:245.
358. Sawiniec J, Gnyp L, Lewandowska-Stanek H. C-reactive protein as a useful prognostic marker in acute poisoning. *Przegląd lekarski*. Regionalny Ośrodek Toksykologii Klinicznej, Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Jana Bożego w Lublinie. 2004;61(4):356–8.
359. Kao H-K, Lien T-C, Kou YR, Wang J-H. Assessment of myocardial injury in the emergency department independently predicts the short-term poor outcome in patients with severe carbon monoxide poisoning receiving mechanical ventilation and hyperbaric oxygen therapy. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. Elsevier; 2009;22(6):473–7.
360. Selmei L, Farkas A, Pósch E, Szelényi I, Sós J. The effect of hypoxia on the lactic dehydrogenase /LDH/ activity of serum and heart muscle of rats. *Life Sciences*. 1967 Mar;6(6):649–53. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0024320567901026>
361. In C, Lactic P, Dehydrogenase A, As I, Indicator AN, Myocardial OF, et al. Change in Plasma Lactic Acid Dehydrogenase Isoenzymes as an Indicator of Myocardial Damage Resulting from Exposure to Carbon Monoxide. University of Oklahoma Health Sciences Center; 1971. Available from: <https://books.google.de/books?id=cKhOtwAACAAJ>
362. Zhang J-gG, Zhang H-rR, Shi X-yY, Zhao Y, Su Y, Li X-zZ, et al. Changes of myocardial enzymes in patients with acute carbon monoxide poisoning. *Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi = Zhonghua laodong weisheng zhiyebing zazhi = Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases*. Department of Occupation, BaoGang Hospital, BaoTou 014010 China. 2003 Feb;21(1):51–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14761575>
363. Penney D, Maziarka T. Effect of acute carbon monoxide poisoning on serum lactate dehydrogenase and creatine phosphokinase. *Journal of toxicology and environmental health*. 1976 Jul;1(6):1017–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/966312>
364. Henry CR. Myocardial Injury and Long-term Mortality Following Moderate to Severe Carbon Monoxide Poisoning. *JAMA*. American Medical Association; 2006 Jan;295(4):398. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.295.4.398>
365. Davutoglu V, Gunay N, Kocoglu H, Gunay NE, Yildirim C, Cavdar M, et al. Serum levels of NT-ProBNP as an early cardiac marker of carbon monoxide poisoning. *Inhalation toxicology*. Department of Cardiology, Medical Faculty, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey. 2006 Feb;18(2):155–8.
366. Kalay N, Ozdogru I, Cetinkaya Y, Eryol NK, Dogan A, Gul I, et al. Cardiovascular effects of carbon monoxide poisoning. *The American journal of cardiology*. 2007 Feb;99(3):322–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261390>
367. Janković SR, Stosić JJ, Vucinić S, Vukčević NP, Ercegović GV. Causes of rhabdomyolysis in acute poisonings. *Vojnosanitetski preglad*. 2013 Nov;70(11):1039–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24397200>
368. Shapiro AB, Maturen A, Herman G, Hryhorczuk DO, Leikin JB. Carbon monoxide and myonecrosis: a prospective study. *Veterinary and human toxicology*. University of Illinois, Department of Medicine, Chicago 60612. 1989 Apr;31(2):136–7.
369. Kochanek PM, Berger RP, Bayir H, Wagner AK, Jenkins LW, Clark RSB. Biomarkers of primary and evolving damage in traumatic and ischemic brain injury: diagnosis, prognosis, probing mechanisms, and therapeutic decision making. *Current opinion in critical care*. 2008 Apr;14(2):135–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18388674>
370. Steiner J, Bernstein H-G, Biela H, Berndt A, Brisch R, Mawrin C, et al. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC neuroscience*. 2007;8:2.

371. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microscopy research and technique*. 2003;60(6):540–51.
372. Schaf DV, Tort ABL, Fricke D, Schestatsky P, Portela LVC, Souza DO, et al. S100B and NSE serum levels in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2005 Jan;11(1):39–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15619461>
373. Brvar M, Možina H, Osredkar J, Možina M, Noč M, Bručan A, et al. S100B protein in carbon monoxide poisoning: a pilot study. *Resuscitation*. Elsevier; 2004;61(3):357–60.
374. Rosén H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2001;49(2):183–91.
375. Hachimi-Idrissi S, Van Der Auwera M, Schiettecatte J, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L. S-100 protein as early predictor of regaining consciousness after out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2002;53(3):251–7.
376. Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 2004;227(1):49–53.
377. Oertel M, Schumacher U, McArthur DL, Kästner S, Böker D-K. S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid haemorrhage and their relation to vasospasm and outcome. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2006 Oct;13(8):834–40. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0967586806002761>
378. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, Haaren M van, Beems T, Zimmerman C, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2004 Apr;62(8):1303–10. Available from: <http://www.lneurology-1org-1pubmed.han.medunigraz.at/content/62/8/1303.full>
379. Ohtaki N, Kamitani W, Watanabe Y, Hayashi Y, Yanai H, Ikuta K, et al. Downregulation of an astrocyte-derived inflammatory protein, S100B, reduces vascular inflammatory responses in brains persistently infected with Borna disease virus. *Journal of virology*. 2007;81(11):5940–8.
380. Jönsson H, Johnsson P, Höglund P, Alling C, Blomquist S. Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2000;14(6):698–701.
381. Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, Blomqvist S, Solem J-O, Alling C, et al. Serum S100 protein: A potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1996 Jan;61(1):88–92. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0003497595009043>
382. Yardan T, Cevik Y, Donderici O, Kavalci C, Yilmaz FM, Yilmaz G, et al. Elevated serum S100B protein and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide poisoning. *The American Journal of Emergency Medicine*. Elsevier; 2009 Sep;27(7):838–42. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675708003264>
383. Cakir Z, Aslan S, Umudum Z, Acemoglu H, Akoz A, Turkyilmaz S, et al. S-100beta and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide-related brain injury. *The American Journal of Emergency Medicine*. Department of Emergency Medicine, Ataturk University, Medical School, 25090 Erzurum, Turkey. 2010 Jan;28(1):61–7.
384. Brvar M, Možina M, Osredkar J, Šuput D, Bunc M. Prognostic value of S100B protein in carbon monoxide-poisoned rats. *Critical Care Medicine*. LWW; 2004;32(10):2128–30.
385. Brvar M, Možina H, Osredkar J, Možina M, Bručan A, Bunc M. The potential value of the protein S-100B level as a criterion for hyperbaric oxygen treatment and prognostic marker in carbon monoxide poisoned patients. *Resuscitation*. Elsevier; 2003;56(1):105–9.
386. Akelma AZ, Celik A, Ozdemir O, Kavak Akelma F, Abaci A, Razi CH, et al. Neuron-specific enolase and S100B protein in children with carbon monoxide poisoning: children are not just small adults. *The American Journal of Emergency Medicine*. Department of Pediatrics, Fatih University Medical School, Ankara, Turkey. akelma@gmail.com; Elsevier Inc; 2013;31(3):524–8.
387. Smith E, Penrod KE. Blood Sugar, Insulin, and Dextrose Tolerance in Albino Rat Treated with Carbon Monoxide. *Experimental Biology and Medicine*. SAGE Publications; 1940 Oct;45(1):222–4. Available from: <http://ebm.sagepub.com/content/45/1/222.abstract>
388. Penney DG, Helfman CC, Dunbar JC, McCoy LE. Acute severe carbon monoxide exposure in the rat: effects of hyperglycemia and hypoglycemia on mortality, recovery, and neurologic deficit. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 1991 Aug;69(8):1168–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1782598>
389. Penney DG. Modifying role of plasma glucose in acute carbon monoxide poisoning. *Archives of toxicology Supplement = Archiv für Toxikologie Supplement*. Department of Physiology, Wayne State University, School of Medicine, Detroit, Michigan. 1991;14:240–5.

390. Leikin JB, Goldenberg RM, Edwards D, Zell-Kantor M. Metabolic predictors of carbon monoxide poisoning. *Veterinary and human toxicology* . Department of Medicine, University of Illinois, Chicago 60680. 1988 Feb;30(1):40–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3354183>
391. Gramer L, Ruof H. Enzym- und Eiweißveränderungen im Serum bei schwerer akuter Kohlenmonoxidvergiftung. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* . © Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 1968 Nov;93(47):2275–8.
392. Leaf DA, Kleinman MT. Acute exposure to carbon monoxide does not affect plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Angiology* . 1996 Apr;47(4):337–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8619505>
393. Kade G, Osman A, Antosiewicz S, Wańkiewicz Z. Acute kidney failure complicating carbon monoxide poisoning. *Anaesthesiology intensive therapy* . 2012 Jan;44(2):89–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22992968>
394. Katsumata Y, Aoki M, Sato K, Oya M, Yada S, Suzuki O, et al. Hyperuricemia in rats during acute carbon monoxide poisoning. *Forensic science international* . 18(1):1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7250865>
395. Nielsen VG, Pretorius E. Carbon monoxide: Anticoagulant or procoagulant? *Thrombosis Research* . Elsevier Ltd; 2014;133(3):315–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.12.004>
396. Janzon L, Nilsson IM. Smoking and fibrinolysis. *Circulation*. 1975;51(6):1120–3.
397. Choi H, Kim D-HH, Sun BJ, Kim J-SS, Yang J, Kim S-MM, et al. A case of carbon monoxide poisoning with thrombus in right atrium. *Journal of cardiovascular ultrasound* . Cardiac Imaging Center, Asan Heart Institute, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea. 2012 Dec;20(4):205–8.
398. Paulussen RJA, Van Moerkerk HTB, Veerkamp JH. Immunochemical quantitation of fatty acid-binding proteins. Tissue distribution of liver and heart FABP types in human and porcine tissues. *International Journal of Biochemistry*. Elsevier; 1990;22(4):393–8.
399. Veerkamp JH, Zimmerman AW. Fatty acid-binding proteins of nervous tissue. *Journal of molecular neuroscience* : MN. Springer; 2001;16(2-3):133–142; discussion 151–7.
400. Carroll C, Al Khalaf M, Stevens JW, Leaviss J, Goodacre S, Collinson PO, et al. Heart-type fatty acid binding protein as an early marker for myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *Emergency Medicine Journal* . School of Health; Related Research, University of Sheffield, Sheffield, UK. 2013 Apr;30(4):280–6. Available from: <http://emj.bmj.com/cgi/doi/10.1136/emmermed-2012-201174>
401. Acikalin A, Satar S, Sebe A, Kose A, Akpinar O. H-FABP in cases of carbon monoxide intoxication admitted to the emergency room. *Human & experimental toxicology*. Department of Emergency Medicine, 25 Aralik Government Hospital, Gaziantep, Turkey. aycaacikalin@yahoo.com; 2011 Jun;30(6):443–7.
402. Erenler AK, Yardan T, Baydin A, Gunay M, Amanvermez R. Heart-type fatty acid-binding protein as a potential biomarker of acute carbon monoxide poisoning. *The American Journal of Emergency Medicine* . Hitit University, Corum Education; Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Corum, Turkey.: Elsevier Inc; 2013 Aug;31(8):1165–9.
403. Turedi S, Yilmaz SE, Mentese A, Turkmen S, Karaca Y, Sen O, et al. The diagnostic value of serum ischemia-modified albumin levels in experimentally induced carbon monoxide poisoning and their correlation with poisoning severity. *Academic Emergency Medicine*. Department of Emergency Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey.: by the Society for Academic Emergency Medicine; 2013 Jul;20(7):652–8.
404. Pang L, Wu Y, Dong N, Xu DH, Wang DW, Wang ZH, et al. Elevated serum ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 levels in patients with carbon monoxide poisoning. *Clinical biochemistry*. Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, PR China.; Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, PR China.; Department of Emergency, The First (TRUNCATED); 2014 Jan;47(1-2):72–6.
405. Zhang W, Xie Y, Wang T, Bi J, Li H, Zhang LQ, et al. Neuronal protective role of PBEF in a mouse model of cerebral ischemia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism* : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism . Nature Publishing Group; 2010;30(12):1962–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2010.71>
406. Pang L, Chi H-L, Zang X-X, Wu Y, Dong N, Xu D-H, et al. Prognostic Value of Plasma Visfatin Level for Chinese Patients with Severe Carbon Monoxide Poisoning. *Clinical laboratory* . 2015 Jan;61(5-6):517–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26118185>

407. Huang Q, Dai W-M, Jie Y-Q, Yu G-F, Fan X-F, Wu A. High concentrations of visfatin in the peripheral blood of patients with acute basal ganglia hemorrhage are associated with poor outcome. *Peptides* . 2013 Jan;39(2):55–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196978112004573>
408. Ide T, Kamijo Y. Myelin basic protein in cerebrospinal fluid: a predictive marker of delayed encephalopathy from carbon monoxide poisoning. *The American Journal of Emergency Medicine*. Elsevier; 2008;26(8):908–12.
409. Ide T, Kamijo Y. The early elevation of interleukin 6 concentration in cerebrospinal fluid and delayed encephalopathy of carbon monoxide poisoning. *American Journal of Emergency Medicine* . Elsevier Inc. 2009;27(8):992–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2008.07.009>
410. Kamijo Y, Ide T, Soma K. Recurrent myelin basic protein elevation in cerebrospinal fluid as a predictive marker of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning. *The American Journal of Emergency Medicine* . WB Saunders; 2007 May;25(4):483–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675706004025>
411. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D. Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2006;213(2):152–9.
412. Tarik O, Zeynep O, Hasan D, Mustafa U, Ahmet Y, Mevlit I, et al. The relationship between carbon monoxide intoxication and sister chromatid exchange in lymphocyte cells. *Toxicology and industrial health*. Department of Emergency, School of Medicine, Ataturk University, Erzurum, Turkey. 2012;
413. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Am Thoracic Soc; 2007;176(10):1001–6.
414. Li W, Zhang Y, Gu R, Zhang P, Liang F, Gu J, et al. DNA pooling base genome-wide association study identifies variants at NRXN3 associated with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *PloS one* . 2013 Jan;8(11):e79159.
415. Liang F, Li W, Zhang P, Zhang Y, Gu J, Wang X, et al. A PARK2 polymorphism associated with delayed neuropsychological sequelae after carbon monoxide poisoning. *BMC medical genetics*. BioMed Central Ltd; 2013;14(1):99.
416. Lai C-Y, Chou M-C, Lin C-L, Kao C-H. Increased risk of Parkinson disease in patients with carbon monoxide intoxication: a population-based cohort study. *Medicine*. 2015;94(19):e869.
417. Hajsadeghi S, Tavakkoli N, Kerman SRJ, Shahabadi A, Khojand M, Khojandi M. Electrocardiographic findings and serum troponin I in carbon monoxide poisoned patients. *Acta Medica Iranica*. 2012;50(3):185–91.
418. Carnevali R, Omboni E, Rossati M, Villa A, Checchini M. Electrocardiographic changes in acute carbon monoxide poisoning. *Minerva medica*. ITALY; 1987 Feb;78(3):175–8.
419. Sener MT, Anci Y, Kalkan K, Kir MZ, Emet M. How valuable is P-wave dispersion in the determination of carboxyhemoglobin levels? *Human & experimental toxicology*. 1Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Ataturk University, Erzurum, Turkey. 2014;33(5):466–72.
420. Atescelik M, Bozdemir MN, Yildiz M, Gurbuz S, Ayranci M, Goktekin MC, et al. QT dispersion in carbon monoxide poisoning. *European review for medical and pharmacological sciences*. Department of Emergency Medicine, Sivas State Hospital, Sivas, Turkey. 2012;16 Suppl 1:25–9.
421. Akilli NB, Akinci E, Akilli H, Dundar ZD, Koylu R, Polat M, et al. A new marker for myocardial injury in carbon monoxide poisoning: T peak–T end. *The American Journal of Emergency Medicine*. Elsevier; 2013;31(12):1651–5.
422. Corya BC, Black MJ, McHenry PL. Echocardiographic findings after acute carbon monoxide poisoning. *British heart journal* . 1976 Jul;38(7):712–7.
423. Cramlet SH, Erickson HH, Gorman HA. Ventricular function following acute carbon monoxide exposure. *Journal of applied physiology*. UNITED STATES; 1975 Sep;39(3):482–6.
424. Ciftçi O, Günday M, Cahşkan M, Güllü H, Doğan R, Güven A, et al. Mild carbon monoxide poisoning impairs left ventricular diastolic function. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* . Baskent University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Ankara, Turkey. 2013;17(3):148–53

425. Hubalewska A, Pach D, Pach J, Sowa-Staszczak A, Winnik L, Huszno B. Clinical status of carbon-monoxide-poisoned patients and the results of rest ^{99m}Tc-MIBI and ^{99m}Tc-Amiscan heart scintigraphy performed in the acute phase of intoxication and stress-rest ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy six month later. *Przegląd lekarski*. Nuclear Medicine Unit, Department of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College in Krakow. 2004;61(4):213–6.
426. Hubalewska-Hola A, Pach D, Pach J, Sowa-Staszczak A, Winnik L, Huszno B. Clinical and scintigraphic (^{99m}Tc-MIBI SPECT) heart evaluation in young acutely carbon monoxide poisoned patients. *Przegląd lekarski*. Department of Clinical Toxicology, Jagiellonian University, Medical College, 31-501 Krakow ul. Kopernika 17, Poland. 2003;60(4):226–32.
427. Pach J, Hubalewska-Hoła A, Pach D, Szpak D, Hubalewska-Hola A, Pach D, et al. Usefulness of rest and forced perfusion scintigraphy (SPECT) to evaluate cardiotoxicity in acute carbon monoxide poisoning. *Przegląd lekarski*. Department of Clinical Toxicology, College of Medicine, Jagiellonian University os. Złotej Jesieni 1, 31-826 Krakow, Poland. mpach@kinga.cyf-kr.edu.pl; 2001 Jan;58(4):297–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11450357>
428. Pach J, Pach D, Hubalewska-Hoła A, Kroch S, Targosz D. [Evaluation of carbon monoxide cardiotoxicity in group poisonings]. *Przegląd lekarski*. 1998 Jan;55(10):505–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10224861>
429. Pach J, Hubalewska-Hoła A, Szybiński Z, Pach D. New possibilities in scintigraphy detection of carbon monoxide cardiotoxicity. *Przegląd lekarski*. 2001 Jan;58(4):182–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11450331>
430. Sone S, Higashihara T, Kotake T, Morimoto S, Miura T. Pulmonary manifestations in acute carbon monoxide poisoning. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine*. 1974 Apr;120(4):865–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4274474>
431. O'donnell P, Buxton PJ, Pitkin A, Jarvis LJ. The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clinical radiology*. Elsevier; 2000;55(4):273–80.
432. Terajima K, Igarashi H, Hirose M, Matsuzawa H, Nishizawa M, Nakada T. Serial assessments of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning using magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging on 3.0T system. *European neurology*. Center for Integrated Human Brain Science, Brain Research Institute, University of Niigata, Niigata, Japan. terajima@bri.niigata-u.ac.jp: S. Karger AG, Basel; 2008;59(1-2):55–61.
433. Pracyk JB, Stolp BW, Fife CE, Gray L, Piantadosi CA. Brain computerized tomography after hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide poisoning. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*. 1995 Mar;22(1):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7742705>
434. Vieregge P, Klostermann W, Blümm RG, Borgis KJ. Carbon monoxide poisoning: clinical, neurophysiological, and brain imaging observations in acute disease and follow-up. *Journal of neurology*. 1989 Dec;236(8):478–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2614494>
435. Prockop LD, Naidu KA. Brain CT and MRI findings after carbon monoxide toxicity. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. Department of Neurology, University of South Florida College of Medicine, Tampa 33612, USA. 1999 Jul;9(3):175–81.
436. Murata T, Kimura H, Kado H, Omori M, Onizuka J, Takahashi T, et al. Neuronal damage in the interval form of CO poisoning determined by serial diffusion weighted magnetic resonance imaging plus 1H-magnetic resonance spectroscopy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. Department of Neuropsychiatry, Fukui Medical University, Matsuoka, Fukui 910-1193, Japan. tmurata@fmsrsa.fukui-med.ac.jp; 2001 Aug;71(2):250–3.
437. Jones JS, Lagasse J, Zimmerman G. Computed tomographic findings after acute carbon monoxide poisoning. *The American Journal of Emergency Medicine*. Emergency Medicine Residency Program, Butterworth Hospital, Grand Rapids, MI. 1994 Jul;12(4):448–51.
438. Gale SD, Hopkins RO, Weaver LK, Bigler ED, Booth EJ, Blatter DD. MRI, quantitative MRI, SPECT, and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning. *Brain injury : [BJ]*. LDS Hospital, Salt Lake City, Utah 84143, USA. 1999 Apr;13(4):229–43.
439. Lu Y-Y, Tsai S-C, Kao C-H, Lin W-Y. Regional cerebral blood flow in patients with carbon monoxide intoxication. *Annals of Nuclear Medicine*. Department of Nuclear Medicine, Taichung Veterans General Hospital, 160 Sec. 3, Chung-Gung Rd., Taichung 407, Taiwan. yuoyuolu@vghtc.gov.tw; 2012 Dec;26(10):771–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12149-012-0638-8>
440. Turner M, Kemp PM. Isotope brain scanning with Tc-HMPAO: a predictor of outcome in carbon monoxide poisoning? *Journal of accident & emergency medicine*. Department of Cardiology, Derriford Hospital, Plymouth. 1997;14(3):139–41.

441. Choi IS, Kim SK, Lee SS, Choi YC. Evaluation of outcome of delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning by technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime brain single photon emission computed tomography. *European neurology* . 1995 Jan;35(3):137–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7628492>
442. Murata T, Itoh S, Koshino Y, Omori M, Murata I, Sakamoto K, et al. Serial proton magnetic resonance spectroscopy in a patient with the interval form of carbon monoxide poisoning. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. Department of Neuropsychiatry, Fukui Medical School, Japan. 1995 Jan;58(1):100–3.
443. Kamada K, Houkin K, Aoki T, Koiwa M, Kashiwaba T, Iwasaki Y, et al. Cerebral metabolic changes in delayed carbon monoxide sequelae studied by proton MR spectroscopy. *Neuroradiology* . 1994 Jan;36(2):104–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8183444>
444. Kondziella D, Danielsen ER, Hansen K, Thomsen C, Jansen EC, Arlien-Soeborg P. 1H MR spectroscopy of gray and white matter in carbon monoxide poisoning. *Journal of neurology*. Department of Neurology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark. daniel_kondziella@yahoo.com; 2009 Jun;256(6):970–9.
445. Murata M, Suzuki M, Hasegawa Y, Nohara S, Kurachi M. Improvement of occipital alpha activity by repetitive hyperbaric oxygen therapy in patients with carbon monoxide poisoning: a possible indicator for treatment efficacy. *Journal of the neurological sciences*. Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Toyama Medical; Pharmaceutical University, Sugitani, Toyama, Japan. 2005 Aug;235(1-2):69–74.
446. Watanabe S, Asai S, Sakurai I, Suzuki Y, Yamamoto I, Inokuchi S, et al. Analysis of basic activity of electroencephalogram in patients with carbon monoxide intoxication for monitoring efficacy of treatment. *Rinsho byori*The Japanese journal of clinical pathology. Department of Laboratory Medicine, Tokai University School of Medicine, Isehara. 2006;54(12):1199–203.
447. Hampson NB, Rudd RA, Hauff NM. Increased long-term mortality among survivors of acute carbon monoxide poisoning. *Critical Care Medicine*. Center for Hyperbaric Medicine, Section of Pulmonary; Critical Care Medicine, Virginia Mason Medical Center, Seattle, WA, USA. neil.hampson@vmmc.org; 2009 Jun;37(6):1941–7.
448. Romanowski P, Kulakowska A, Drozdowski W. Neurological disorders after carbon monoxide intoxication. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. Klinika Neurologii AM w Białymstoku*. 2004 Jun;16(96):592–4.
449. Durocher A, Saulnier F, Dubois D, Fourrier F, Chopin C, Wattel F. [Acute pulmonary edema in carbon monoxide poisoning. Prognostic effect]. *Toxicological European research Recherche européenne en toxicologie* . 1983 Jul;5(4):175–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6665788>
450. Wu C-T, Huang J-L, Hsia S-H. Acute carbon monoxide poisoning with severe cardiopulmonary compromise: a case report. *Cases journal* . 2009 Jan;2(1):52
451. Hong-Sheng L, Qin SU, Xiao-Dong Z, Ying-Fei G, Yong-Ming Y, Qing-Hong Z. Identification and Treatment of the Early Form of Neurogenic Pulmonary Edema in Emergency Room. *Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao Acta Academiae Medicinae Sinicae* . 2015 Jun;37(3):343–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26149150>
452. Perrot D, Bouffard Y, Lehot JJ, Delafosse B, Guillaume C, Motin J. [Acute carbon monoxide poisoning: lung injury or cardiogenic pulmonary edema?]. *Toxicological European research Recherche européenne en toxicologie* . 1983 Jul;5(4):181–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6665789>
453. Garo B, Boles JM. [Acute pulmonary edema of hemodynamic origin in carbon monoxide poisoning]. *La semaine des hôpitaux : organe fondé par l'Association d'enseignement médical des hôpitaux de Paris* . 1983 Mar;59(5):325–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6302864>
454. Vazquez-Lima MJ, Alvarez-Rodriguez C, Cruz-Landeira A, Lopez-Rivadulla M. [Delayed neurological syndrome following carbon monoxide poisoning]. *Revista de neurologia* . 2015 Aug;61(4):153–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26204086>
455. Aslan S, Karcioğlu O, Bilge F, Meral M, Ozkurt Z, Uzkeser M. Post-interval syndrome after carbon monoxide poisoning. *Veterinary and human toxicology* . 2004 Aug;46(4):183–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15303387>
456. Tapeantong T, Pongvarin N. Delayed encephalopathy and cognitive sequelae after acute carbon monoxide poisoning: report of a case and review of the literature. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet* . 2009 Oct;92(10):1374–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19845248>

457. Wang R, Su C, Zhang Q. [3 cases of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning complicated with pulmonary embolism]. *Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi = Zhonghua laodong weisheng zhiyebing zazhi = Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases* . 2014 Sep;32(9):703–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511280>
458. Kodama K, Koseki K, Hanazawa H, Komatsu N, Sato T. A case of “interval” form of acute carbon monoxide poisoning—brain MRI and therapeutic effect of hyperbaric oxygenation . *The Japanese journal of clinical neurology*. 1990. pp. 420–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2387112>
459. Kawasaki T, Konishi H, Uema T, Shimizu A, Nishimura T. [A case of complete recovery from the interval form of carbon monoxide poisoning with apallic syndrome treated with oxygen under high pressure and its EEG findings (author’s transl)]. *Seishin shinkeigaku zasshi = Psychiatria et neurologia Japonica* . 1982 Jan;84(2):77–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7111511>
460. Hoffmann C, Bouix J, Poyat C, Alhanati L, Tourtier J-P, Falzone E. Severe neurologic impairment and uncommon magnetic resonance imaging findings after carbon monoxide poisoning. *The American journal of emergency medicine* . Elsevier B.V. 2015 May
461. Roohi F, Kula RW, Mehta N. Twenty-nine years after carbon monoxide intoxication. *Clinical neurology and neurosurgery*. Department of Neurology, Long Island College Hospital, 339 Hicks Street, Brooklyn, NY 11201, USA. rwkula@aol.com; 2001 Jul;103(2):92–5.
462. Mishima T, Miura F, Tsuboi Y. MRI 35 years after carbon monoxide intoxication. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* . Department of Neurology, Fukuoka University School of Medicine, Japan. 2012;51(23):3307–8.
463. Hayashi R, Hayashi K, Inoue K, Yanagisawa N. A serial computerized tomographic study of the interval form of CO poisoning. *European neurology* . 1993 Jan;33(1):27–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8440282>
464. Ersanli D, Yildiz S, Togrol E, Ay H, Qyrdedi T. Visual loss as a late complication of carbon monoxide poisoning and its successful treatment with hyperbaric oxygen therapy. *Swiss Medical Weekly*. Gulhane Military Medical Academy, Haydarpasa Training Hospital, Department of Ophthalmology, Kadikoy/Istanbul, Turkey.: SWISS MEDICAL PUBLISHERS LTD; 2004;134(43-44):650–5.
465. Duncan JS, Gumpert J. A case of blindness following carbon monoxide poisoning, treated with dopamine. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1983. pp. 459–60.
466. Kao HW, Cho NY, Hsueh CJ, Chou MC, Chung HW, Liou M, et al. Delayed parkinsonism after CO intoxication: evaluation of the substantia nigra with inversion-recovery MR imaging. *Radiology*. Department of Radiology, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Institute of Biomedical Engineering, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan. 2012;265(1):215–21.
467. Ryan CM. Memory disturbances following chronic, low-level carbon monoxide exposure. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* . 1990 Jan;5(1):59–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14589544>
468. Florkowski CM, Rossi ML, Carey MP, Poulton K, Dickson GR, Ferner RE. Rhabdomyolysis and acute renal failure following carbon monoxide poisoning: two case reports with muscle histopathology and enzyme activities. *Journal of toxicologyClinical toxicology*. West Midlands Poisons Unit, Dudley Road Hospital, Birmingham, United Kingdom. 1992;30(3):443–54.
469. Sefer S, Degoricija V, Degoricia V, Bilić B, Trotić R, Milanović-Stipković B, et al. Acute carbon monoxide poisoning as the cause of rhabdomyolysis and acute renal failure. *Acta medica Croatica : casopis Hrvatske akademije medicinskih znanosti* . Department of Nephrology; Dialysis, Sestre Milosrdnice University Hospital, Zagreb, Croatia. 1999 Jan;53(4-5):199–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10914136>
470. Jha R, Kher V, Kale SA, Jain SK, Arora P. Carbon monoxide poisoning: an unusual cause of acute renal failure. *Renal failure* . 1994 Nov;16(6):775–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7899589>
471. Jung Y-s, Lee J-s, Min Y-g, Park J-s, Jeon W-c, Park E-j, et al. Carbon Monoxide-Induced Cardiomyopathy. *Circulation Journal* . 2014;78(6):1437–44
472. Rahmani M, Belaidi H, Benabdeljlil M, Bouchhab W, El Jazouli N, El Brini A, et al. Bilateral brachial plexus injury following acute carbon monoxide poisoning. *BMC Pharmacology and Toxicology* . 2013;14(1):61. Available from: <http://www.biomedcentral.com/2050-6511/14/61>
473. García A, Maestro I. Reversible motor and sensory peripheral neuropathy in a patient following acute carbon monoxide intoxication. *Electromyography and clinical neurophysiology*. 2005. pp. 19–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15773259>
474. Bouchhab W, Rahmani M, El Jazouli N, Benabdeljlil M, Aidi S, Belaidi H, et al. Diplégie brachiale compliquant une intoxication aiguë au monoxyde de carbone. *Revue Neurologique* . 2012 Apr;168:A30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003537871200094X>

475. Raj RS, Abdurahiman P, Jose J. Delayed syndrome in carbon monoxide poisoning. *The Journal of the Association of Physicians of India* . 2006 Dec;54:955–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334016>
476. Scheinkestel CD, Jones K, Myles PS, Cooper DJ, Millar IL, Tuxen DV. Where to now with carbon monoxide poisoning? *Emergency medicine Australasia : EMA*. 2004;16(2):151–4.
477. Helmerhorst HJF, Roos-Blom M-J, Westerloo DJ van, Jonge E de. Association Between Arterial Hyperoxia and Outcome in Subsets of Critical Illness. *Critical Care Medicine* . 2015 Jul;43(7):1508–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25855899>
478. Sjöberg F, Singer M. The medical use of oxygen: A time for critical reappraisal. *Journal of Internal Medicine*. 2013;274(6):505–28.
479. Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, Jones K, Cooper DJ, Millar IL, et al. Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomised controlled clinical trial. *The Medical journal of Australia*. Alfred Hospital, Melbourne, VIC. cdsch@ozemail.com.au; 1999;170(5):203–10.
480. Juurlink DN, Stanbrook MB, McGuigan MA. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *The Cochrane Library*. Wiley Online Library; 2000;
481. Buckley NA, Isbister GK, Stokes B, Juurlink DN. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Toxicological reviews*. Springer; 2005;24(2):75–92.
482. Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, Bennett MH, Lavonas EJ. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. In: Buckley NA, editor. *Cochrane database of systematic reviews* . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011.
483. Lucic I. *Hyperbare Oxygenierung [PhD thesis]*. Medizinischen Universität Graz; 2009.
484. Brown SD, Piantadosi CA. Reversal of carbon monoxide-cytochrome c oxidase binding by hyperbaric oxygen in vivo. *Oxygen transport to tissue xI*. Springer; 1989. pp. 747–54.
485. Schnittger V, Rosendahl K, Lind F, Palmblad J. Effects of carbon monoxide poisoning on neutrophil responses in patients treated with hyperbaric oxygen. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research* . 2004 Dec;52(8):523–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15682684>
486. Ducasse JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP. Non-comatose patients with acute carbon monoxide poisoning: hyperbaric or normobaric oxygenation? *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*. Unite INSERM U 230, CHU Purpan, Toulouse, France. 1995;22(1):9–15.
487. Sinkovic A, Smolle-Juettner FM, Krunic B, Marinšek M. Severe carbon monoxide poisoning treated by hyperbaric oxygen therapy—a case report. *Inhalation toxicology*. Informa UK Ltd UK; 2006;18(3):211–4.
488. Gabrielli A, Layon AJ. Carbon monoxide intoxication during pregnancy: a case presentation and pathophysiologic discussion, with emphasis on molecular mechanisms. *Journal of clinical anesthesia*. Department of Anesthesiology, University of Florida College of Medicine, Gainesville 32610-0254, USA. 1995 Feb;7(1):82–7.
489. Mechem CC, Manaker S. Hyperbaric oxygen therapy . UpToDate. [cited 2014 Jan 1]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/hyperbaric-oxygen-therapy>
490. Hampson NB, Simonson SG, Kramer CC, Piantadosi CA. Central nervous system oxygen toxicity during hyperbaric treatment of patients with carbon monoxide poisoning. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc* . 1996 Dec;23(4):215–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989851>
491. Ginsberg MD. Carbon monoxide intoxication: clinical features, neuropathology and mechanisms of injury. *Journal of toxicology Clinical toxicology*. Informa UK Ltd UK; 1985;23(4-6):281–8.
492. Kaltwasser K, Kleinau H, Pankow D, Ponsold W, Strahl U. Hypothermia and carbon monoxide poisoning. *Zeitschrift fur Experimentelle Chirurgie*. GERMANY, EAST; 1977;10(1):45–51.
493. Celikdemir A, Gokel Y, Guvenc B, Tekinturan F. Treatment of acute carbon-monoxide poisoning with therapeutic erythrocytapheresis: clinical effects and results in 17 victims. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* . Department of Emergency, Faculty of Medicine, University of Cukurova, 01330 Adana, Turkey.: Elsevier Ltd; 2010 Dec;43(3):327–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20974550>
494. Zengin S, Yilmaz M, Al B, Yildirim C, Yavuz E, Akcali A, et al. Therapeutic red cell exchange for severe carbon monoxide poisoning. *Journal of clinical apheresis*. Department of Emergency, Gaziantep University School of Medicine, Gaziantep, Turkey.: Wiley Online Library; 2013;28(5):337–40.

495. Hexdall A, McGee W. Red cell exchange transfusion for severe carbon monoxide poisoning merits further study. *Journal of Clinical Apheresis* . Wiley Online Library; 2013 May;28(5):335–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jca.21281>
496. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, Huxtable RF, Haiduc NJ, Fong SW. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs* . 1976 Jan;22:80–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/951895>
497. Yin L, Cai Q, Zhen Q, Chen Z, Li F, Yan P, et al. Treatment of acute carbon monoxide poisoning with extracorporeal membrane trioxxygenation. *The International journal of artificial organs*. Department of Nephrology Internal Medicine, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, China. 2012;35(12):1070–6.
498. Wang GS, Levitan R, Wiegand TJ, Lowry J, Schult RF, Yin S. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) for Severe Toxicological Exposures: Review of the Toxicology Investigators Consortium (ToxIC). *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology* . 2015 May; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26013746>
499. Penney DG, Chen K. NMDA receptor-blocker ketamine protects during acute carbon monoxide poisoning, while calcium channel-blocker verapamil does not. *Journal of Applied Toxicology*. Wiley Online Library; 1996;16(4):297–304.
500. Li Y, Hu X, Lu Z. Erythropoietin in the treatment of encephalopathy associated with carbon monoxide poisoning. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. England; 2009 Jun;33(4):735–8.
501. Pang L, Bian M, Zang XX, Wu Y, Xu DH, Dong N, et al. Neuroprotective effects of erythropoietin in patients with carbon monoxide poisoning. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, People's Republic of China.: Wiley Periodicals, Inc; 2013;27(5):266–71.
502. Atalay H, Aybek H, Koseoglu M, Demir S, Erbay H, Bolaman AZ, et al. The effects of amifostine and dexamethasone on brain tissue lipid peroxidation during oxygen treatment of carbon monoxide-poisoned rats. *Advances in Therapy*. Springer; 2006;23(2):332–41.
503. Li Q, Song JJ, Zhang HY, Fu K, Lan HB, Deng Y. Dexamethasone therapy for preventing delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning. *Biotechnic & histochemistry : official publication of the Biological Stain Commission* . 2015 Jun;1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26052629>
504. Xiang W-P, Xue H, Wang B-J. Delayed encephalopathy of acute carbon monoxide intoxication in rats: potential mechanism and intervention of dexamethasone. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences* . 2014 Nov;27(6 Suppl):2025–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25410067>
505. Akyol S, Gulec MA, Erdemli HK, Akyol O. A new therapeutic approach for carbon monoxide poisoning: Antioxidants. *Toxicology* . Elsevier Ireland Ltd; 2015 Jul
506. Qingsong W, Yeming G, Xuechun L, Hongjuan L, Jing W. The free radical scavenger, edaravone, ameliorates delayed neuropsychological sequelae after acute carbon monoxide poisoning in rabbits. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*. Department of Neurology, The 105th Hospital of PLA, Clinic College of Anhui Medical University, Hefei, China. wangqs65@yahoo.com; 2013;40(3):223–9.
507. Mızrak B, Celbiş O, Parlakpınar H, Ölmez E. Effect of melatonin and atenolol on carbon monoxide cardiotoxicity: An experimental study in rats. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. Wiley Online Library; 2006;98(6):565–8.
508. Kekec Z, Seydaoglu G, Sever H, Ozturk F. The effect of antioxidants (N-acetylcysteine and melatonin) on hypoxia due to carbonmonoxide poisoning. *Bratisl Lek Listy*. 2010;111(4):189–93.
509. Sun ZJ, Yang CB, Wang H, Li Y. The impact of L-carnitine administration on the serum level of myocardium injury markers in patients with acute carbon monoxide poisoning. *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue = Chinese critical care medicine = Zhongguo weizhongbing jijiuyixue*. Department of Emergency, Army's Logistics Institute, Tianjin, China. sun-zji@sohu.com; 2011;23(12):739–42.
510. Zhang J, Wu H, Zhao Y, Zu H. Therapeutic Effects of Hydrogen Sulfide in Treating Delayed Encephalopathy After Acute Carbon Monoxide Poisoning. *American journal of therapeutics* . 2015 Jul; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26164025>
511. Ghorbani M, Moallem SA, Abnous K, Tabatabaee Yazdi SA, Movassaghi AR, Azizzadeh M, et al. The effect of granulocyte colony-stimulating factor administration on carbon monoxide neurotoxicity in rats. *Drug and chemical toxicology* . 2013 Jan;36(1):102–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167836>
512. Kurt F, Bektas O, Kalkan G, Oncel MY, Yakut HI, Kocabas CN. Does age affect presenting symptoms in children with carbon monoxide poisoning? *Pediatric emergency care*. Department of Pediatrics, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey. drfundakurt@gmail.com; 2013 Aug;29(8):916–21.

513. Gandini C, Castoldi AF, Candura SM, Priori S, Locatelli C, Butera R, et al. Cardiac damage in pediatric carbon monoxide poisoning. *Clinical toxicology*. Informa UK Ltd UK; 2001;39(1):45–51.
514. Yazar C, Yakut A, Akin A, Yildiz B, Dinleyici EC. Analysis of the features of acute carbon monoxide poisoning and hyperbaric oxygen therapy in children. *Turk J Pediatr*. 2008;50(3):235–41.
515. Meert KL, Heidemann SM, Sarnaik AP. Outcome of children with carbon monoxide poisoning treated with normobaric oxygen. *Journal of Trauma-Injury, Infection, and Critical Care*. LWW; 1998;44(1):149–54.
516. Vreman HJ, Ronquillo RB, Ariagno RL, Schwartz HC, Stevenson DK. Interference of fetal hemoglobin with the spectrophotometric measurement of carboxyhemoglobin. *Clinical chemistry*. Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, CA 94305-5119. 1988;34(5):975–7.
517. Perrone J, Hoffman RS. Falsely elevated carboxyhemoglobin levels secondary to fetal hemoglobin. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. UNITED STATES; 1996;3(3):287–9.
518. Mehrotra S, Edmonds M, Lim RK. False elevation of carboxyhemoglobin: case report. *Pediatric emergency care*. Division of Emergency Medicine, Children’s Hospital at London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada. 2011 Feb;27(2):138–40.
519. Ginsberg MD, Myers RE. Fetal brain injury after maternal carbon monoxide intoxication. *Clinical and neuropathologic aspects. Neurology* . UNITED STATES: From the Laboratory of Perinatal Physiology, National Institute of Neurological; Communicative Disorders; Stroke, National Institutes of Health, United States Public Health Service, Department of Health, Education,; Welfare. 1976 Jan;26(1):15–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/813158>
520. Farrow JR, Davis GJ, Roy TM, McCloud LC, Nichols GR. Fetal death due to nonlethal maternal carbon monoxide poisoning. *Journal of forensic sciences* . 1990 Nov;35(6):1448–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2262778>
521. Koren G, Sharav T, Pastuszak A, Garrettson LK, Hill K, Samson I, et al. A multicenter, prospective study of fetal outcome following accidental carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Reproductive toxicology*. Elsevier; 1991;5(5):397–403.
522. Silverman RK, Montano J. Hyperbaric oxygen treatment during pregnancy in acute carbon monoxide poisoning. A case report. *The Journal of reproductive medicine*. Department of Obstetrics; Gynecology, State University of New York, Syracuse 13210, USA. 1997;42(5):309–11.
523. Van Hoesen KB, Camporesi EM, Moon RE, Hage ML, Piantadosi CA. Should hyperbaric oxygen be used to treat the pregnant patient for acute carbon monoxide poisoning? A case report and literature review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Department of Anesthesiology, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710. 1989 Feb;261(7):1039–43.
524. Greingor JL, Tosi JM, Ruhlmann S, Aussedat M. Acute carbon monoxide intoxication during pregnancy. One case report and review of the literature. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2001;18(5):399–401.
525. Ginsberg MD, Myers RE. Fetal brain damage following maternal carbon monoxide intoxication: an experimental study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. Wiley Online Library; 1974;53(4):309–17.
526. Caravati EM, Adams CJ, Joyce SM, Schafer NC. Fetal toxicity associated with maternal carbon monoxide poisoning. *Annals of Emergency Medicine*. Division of Emergency Medicine, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City. 1988 Jul;17(7):714–7.
527. Penney DG, Baylerian MS, Thill JE, Yedavally S, Fanning CM. Cardiac response of the fetal rat to carbon monoxide exposure. *American Journal of Physiology*. Am Physiological Soc; 1983;244(2):289–97.
528. Nikkanen H, Skolnik A. Diagnosis and management of carbon monoxide poisoning in the emergency department. *Emerg Med Pract*. 2011;
529. Clarke S, Keshishian C, Murray V, Kafatos G, Ruggles R, Coultrip E, et al. Screening for carbon monoxide exposure in selected patient groups attending rural and urban emergency departments in England: a prospective observational study. *BMJ open*. Department of Emergency Medicine, Frimley Park NHS Foundation Trust, Camberley, UK. 2012;2(6):10.1136/bmjopen-n2012-000877.Print 2012.
530. Dolan MC, Haltom TL, Barrows GH, Short CS, Ferriell KM. Carboxyhemoglobin levels in patients with flu-like symptoms. *Annals of emergency medicine* . 1987 Jul;16(7):782–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3592333>
531. Bizovi KE, Leikin JB, Hryhorczuk DO, Frateschi LJ. Night of the sirens: analysis of carbon monoxide-detector experience in suburban Chicago. *Annals of Emergency Medicine*. Elsevier; 1998;31(6):737–40.

532. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing . Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2014. Available from: <http://www.r-project.org/>
533. Herold G. Herold Innere Medizin 2010. 2010.
534. Sarma PR. Red Cell Indices . Butterworths; 1990. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK260/>
535. Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thrombosis research* . 2011 Oct;128(4):358–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21620440>
536. Ben Abdesselam O. Reference Values for Serum S-100B Protein Depend on the Race of Individuals. *Clinical Chemistry* . 2003 May;49(5):836–7. Available from: <http://www.clinchem.org/content/49/5/836.long>
537. Fogel W, Krieger D, Veith M, Adams HP, Hund E, Storch-Hagenlocher B, et al. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. *Critical care medicine* . 1997 Jul;25(7):1133–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9233737>
538. Ku HL, Yang KC, Lee YC, Lee MB, Chou YH. Predictors of carbon monoxide poisoning-induced delayed neuropsychological sequelae. *General Hospital Psychiatry* . Elsevier Inc. 2010;32(3):310–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2009.11.005>
539. Smollin C, Olson K. Carbon monoxide poisoning (acute). *Clinical evidence*. California Poison Control System, San Francisco Division; The University of California, California, USA. 2010 Jul;2010(June):2103.
540. Weltbank. Einwohnerzahl USA und Österreich . 2014 [cited 2015 Jul 25]. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL>
541. UN Data. Einwohnerzahl Wien . 2014 [cited 2015 Jul 25]. Available from: <http://data.un.org/Data.aspx?d=POP/&f=tableCode/%3A240>
542. Maloney GE, Pakiela JA. Characteristics of patients transported by an aeromedical service for acute toxicologic emergencies: A 5-year experience. *Air Medical Journal*. 2008;27(1):48–50.
543. Feigenson JS, McDowell FH, Meese P, McCarthy ML, Greenberg SD. Factors influencing outcome and length of stay in a stroke rehabilitation unit. Part 1. Analysis of 248 unscreened patients— medical and functional prognostic indicators. *Stroke* . 1977 Nov;8(6):651. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.STR.8.6.651>
544. Hussain A, Dunn KW. Predicting length of stay in thermal burns: A systematic review of prognostic factors. *Burns*. 2013. pp. 1331–40.
545. Makrodimitri S, Melaxroinidou M, Dimakou K, Toumbis M, Liapikou A. Prognostic factors related with prolong length of stay in community acquired pneumonia. *European Respiratory Journal* . 2014 Sep;44(Suppl 58).
546. Manning WG, Mullahy J. Estimating log models: To transform or not to transform? *Journal of Health Economics*. 2001;20(4):461–94.
547. Manning WG. The logged dependent variable, heteroscedasticity, and the retransformation problem. *Journal of Health Economics*. 1998;17(3):283–95.
548. Keene ON. The log transformation is special. *Statistics in Medicine* . 1995 Apr;14(8):811–9.
549. Moran JL, Solomon PJ. A review of statistical estimators for risk-adjusted length of stay: analysis of the Australian and new Zealand Intensive Care Adult Patient Data-Base, 2008-2009. *BMC medical research methodology* . 2012 Jan;12:68.
550. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* . 1975 Mar;1(7905):480–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/46957>
551. Doğan N. The role of lactic acid in carbon monoxide poisoning and the difficulty of defining the worse outcome. *Human & experimental toxicology* . 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26330527>
552. Hon K-IE, Yeung W-l, Ho C-hA, Leung W-kA, Li AM, Chu WC-w, et al. Neurologic and radiologic manifestations of three girls surviving acute carbon monoxide poisoning. *Journal of child neurology*. 2006;21(9):737–41.
553. Narayan RK, Greenberg RP, Miller JD, Enas GG, Choi SC, Kishore PRS, et al. Improved confidence of outcome prediction in severe head injury. *Journal of Neurosurgery* . 1981 Jun;54(6):751–62. Available from: <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/jns.1981.54.6.0751>
554. Tokuda Y, Nakazato N, Stein GH. Pupillary evaluation for differential diagnosis of coma. *Postgraduate medical journal*. 2003;79(927):49–51.

555. Maurer MS. Age: A Nonmodifiable Risk Factor? *Journal of the American College of Cardiology* . 2003 Oct;42(8):1427–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109703010350>
556. Skelly A, Dettori J, Brodt E. Assessing bias: the importance of considering confounding. *Evidence-Based Spine-Care Journal*. 2012;3(01):9–12.
557. Hajian Tilaki K. Methodological issues of confounding in analytical epidemiologic studies. *Caspian journal of internal medicine* . 2012;3(3):488–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24009920>
558. Fraker PJ, Lill-Elghanian DA. The many roles of apoptosis in immunity as modified by aging and nutritional status. *The journal of nutrition, health & aging*. 2004;8(1):56–63.
559. Waibel BH, Schlitzkus LL, Newell Ma, Durham Ca, Sragaves SG, Rotondo MF. Impact of Hypothermia (below 36°C) in the Rural Trauma Patient. *Journal of the American College of Surgeons* . Elsevier Inc. 2009;209(5):580–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2009.07.021>
560. Jurkovich GJ, Greiser WB, Luterman A, Curreri PW. Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival. *The Journal of trauma* . 1987 Sep;27(9):1019–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3656464>
561. Almeida M, Branco L. Role of the haem oxygenase-carbon monoxide pathway in insulin-induced hypothermia: Evidence for carbon monoxide involvement. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. 2002;444(1-2):244–50.
562. Ravanelli MIB, Branco LGS. Role of locus coeruleus heme oxygenase-carbon monoxide-cGMP pathway during hypothermic response to restraint. *Brain research bulletin* . 2008 Mar;75(5):526–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355628>
563. Wood SC, Gonzales R. Hypothermia in hypoxic animals: Mechanisms, mediators, and functional significance. *Comparative Biochemistry and Physiology - B Biochemistry and Molecular Biology*. 1996;113(1):37–43.
564. Hardy BM, Chan S, Martin AB, Brieva J, Gallagher A, Sokolowsky A, et al. Temperature change in the helicopter transport of trauma patients. *ANZ Journal of Surgery*. 2013;83(12):894–5.
565. Kamijo Y, Ide T, Ide A, Soma K. Severe carbon monoxide poisoning complicated by hypothermia: a case report. *The American journal of emergency medicine* . 2011 Mar;29(3):357.e5–e7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674229>
566. Haidl F, Brabrand M, Henriksen DP, Lassen AT. Lactate is associated with increased 10-day mortality in acute medical patients: a hospital-based cohort study. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine* . 2015 Aug;22(4):282–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25325409>
567. Puskarich Ma, Jones AE. Clearing Lactate Is Clearly Better. . . But How Much?*. *Critical Care Medicine* . 2014;42(9):2149–50.
568. Zhang Z, Xu X. Lactate Clearance Is a Useful Biomarker for the Prediction of All-Cause Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine* . 2014;42(LC):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797375>
569. Penney DG, Helfman CC, Hull JA, Dunbar JC, Verma K. Elevated blood glucose is associated with poor outcome in the carbon-monoxide-poisoned rat. *Toxicology letters*. Department of Physiology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI 48201. 1990;54(2-3):287–98.
570. Sutariya BB, Penney DG, Dunbar JC, Swanson CJ. Blood lactate and catecholamine levels in the carbon monoxide-exposed rat: the response to elevated glucose. *Toxicology* . Department of Biological Sciences, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI 48201. 1992 Jan;73(2):169–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1609427>
571. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Critical care medicine* . 2013;41(6):e93–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23685597>
572. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Critical care medicine*. 2009;37(5):1769–76.
573. Hasper D, Haehling S von, Storm C, Jörres A, Schefold JC. Changes in serum creatinine in the first 24 hours after cardiac arrest indicate prognosis: an observational cohort study. *Critical care (London, England)*. 2009;13(5):R168.
574. Putman CE, Loke J, Matthay RA, Ravin CE. Radiographic manifestations of acute smoke inhalation. *American Journal of Roentgenology* . 1977 Nov;129(5):865–70. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/ajr.129.5.865>
575. Guratowska M, Pach D, Pach J, Groszek B. [The causes and consequences of the cellular death (apoptosis and necrosis) in the course of acute poisoning with carbon monoxide]. *Przegląd lekarski* . 2010 Jan;67(8):566–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21387778>